



Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Издается с 2017 года
Выходит 2 раза в год

ТОМ 6 №1, 2022 январь-июнь

Адрес для писем:

220006,
г. Минск, ул. Ленинградская, 6, каб. 2
Тел.: 363-88-92
E-mail: emcardio@bsmu.by

Свидетельство
о государственной регистрации
средств массовой
информации №1886
от 08.08.2017 г., выданное
Министерством информации
Республики Беларусь

Подписной индекс

в каталоге «Белпочты» – **00666**,
в интернет каталоге
«Пресса по подписке»
(через электронный каталог
на сайтах: www.pressa-rf.ru
и www.akc.ru) – **75089**

Подписано в печать

00.00.2022 г.

Бумага мелованная
Печать офсетная
Формат 60x84¹/₈
Усл. печ. л. 18,6
Тираж 000 экз.
Заказ

Отпечатано
в ОАО «Полиграфкомбинат
им. Я. Коласа»
Ул. Корженевского, 20.
220024, г. Минск
ЛП № 02330/32 от 2.08.2018 г.
Выд. Министерством информации
Республики Беларусь

© **Белорусский
государственный
медицинский
университет,
2022**

Учредитель

Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»
220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83
<https://www.bsmu.by>

Главный редактор

Митьковская Наталья Павловна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой кардиологии и внутренних
болезней учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»,
Директор государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»

Ответственный секретарь

Петрова Екатерина Борисовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

Секретарь

Ласкина Ольга Валерьевна
ассистент кафедры кардиологии
и внутренних болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Редакционная коллегия:

Войтович Т.Н., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Гелис Л.Г., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Губкин С.В., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Данилова Л.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Дзядзько А.М., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Карпов И.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Козловский В.И., д-р мед. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
 Копытов А.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Островский А.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Петрова М.Н., канд. филол. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Пристром А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Руденко Э.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Руденок В.В., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Рузанов Д.Ю., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Саливончик Д.П., д-р мед. наук, проф. (Гомель, Беларусь)
 Сидорович Э.К., д-р мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Сикорский А.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Суджаева О.А., д-р мед. наук (Минск, Беларусь)
 Усс А.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Цапаева Н.Л., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Янушко А.В., канд. мед. наук, доцент (Гродно, Беларусь)

Редакционный совет:**(Международный консультативный комитет)**

Абельская И.С., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Азимферей Леонард, д-р мед. наук, проф. (Тымзгу-Мумреш, Румыния)
 Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
 Бедельбаева Г.Г., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)
 Беляева Л.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Висмонт Ф.И., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Гурина Н.С., д-р биол. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Джунусбекова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан)
 Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
 Дударенко С.В., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
 Жебентяев А.И., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
 Камилова У.К., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан)
 Кибира Сатоши, д-р мед. наук, проф. (Акита, Япония)
 Козиолова Н.А., д-р мед. наук, проф. (Пермь, Российская Федерация)
 Костюк Вильям, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)
 Красный С.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Кубарко А.И., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)

Кульчицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Линн Томми, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)
 Мрочек А.Г., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Оганов Р.Г., акад. РАН, д-р мед. наук, проф. (Москва, Российская Федерация)
 Островский Ю.П., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Першаген Йоран, д-р мед. наук, проф. (Стокгольм, Швеция)
 Пиневич Д.Л., Министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
 Ребров А.П., д-р мед. наук, проф. (Саратов, Российская Федерация)
 Руд Чарльз, д-р наук, проф. (Портленд, США)
 Руммо О.О., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Скугаревский О.А., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Снежицкий В.А., чл.-корр. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Гродно, Беларусь)
 Сукало А.В., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Тифи Патрик, д-р мед. наук, проф. (Лондон, Канада)
 Третьяк С.И., акад. НАНБ, д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Федорук А.М., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Хирманов В.Н., д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
 Хишова О.М., д-р фарм. наук, проф. (Витебск, Беларусь)
 Хрыщанович В.Я., д-р мед. наук, проф. (Минск, Беларусь)
 Царенков В.М., д-р фарм. наук, проф. (Минск, Беларусь)

Издательская группа:

Балыш Е. М., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
 Володько Ю. С., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
 Герасименко Д.С., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Григоренко Е.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Корженевская Ю.А. (Минск, Беларусь)
 Мазаник Ю.Н. (Минск, Беларусь)
 Мартусевич Н.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Медведева Е.А., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
 Пинчук А.В., магистр фарм. наук (Минск, Беларусь)
 Плешко А.А. (Минск, Беларусь)
 Пыко А.А., канд. мед. наук (Стокгольм, Швеция)
 Рачок Л.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Рустамов М.Н., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Сахнова О.И., магистр филол. наук (Минск, Беларусь)
 Скакун Л.Н. (Минск, Беларусь)
 Статкевич Т.В., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
 Тенюшко Е.С. (Минск, Беларусь)
 Шибeko Н.А., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
 Жук Л.И., редактор (Минск, Беларусь)

Содержание

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Цапаева Наталья Леонидовна 1423

МАСТЕР-КЛАСС

С.П. Соловей

**СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 2).
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ** 1424

ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

И.Е. Андралойть

**СРАВНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ АОРТАЛЬНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА «ПЛАНИКС-Э»
И ЗАРУБЕЖНЫМИ АНАЛОГАМИ** 1442

Н.П. Митьковская, Д.С. Герасименко, В.А. Мансуров

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ** 1448

А.А. Далгатова, А.М. Магомедова, Ш.Р. Рабаданова,
М.А. Ашурбекова, Б.М. Гаджиева, З.А. Ирисханова

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА СМЕРТИ
ОТ ИНФАРКТА МИОКАРДА ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН** 1454

А.С. Жигалкович, Р.Р. Жмайлик

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОЙ
ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ
РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН
ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ** 1459

Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок

**БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО
ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО
КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 36 МЕСЯЦЕВ** 1466

В.Г. Крутов, В.В. Шумовцев, Ю.П. Островский, И.Е. Андралойть

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ
С НЕРЕВМАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ТРЕХСТОРОЧНОГО КЛАПАНА СЕРДЦА
(ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
ИЛИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ** 1473

Е.К. Курлянская

**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА** 1485

Е.А. Медведева, Л.Г. Гелис, О.Л. Полонецкий, М.Г. Колядко

**РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ** 1492

В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
У КРУПНОВЕСНЫХ И МАЛОВЕСНЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ** 1501

Н.П. Стриго, В.И. Стельмашок, О.Л. Полонецкий

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ
ПРОТЯЖЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ
СКАФФОЛДОВ** 1510

М.Н. Шепетько, Л.В. Мириленко, А.В. Прохоров

**ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ
ОБСТРУКЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ
С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ** 1519

Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКАРДИОТОМНОГО
СИНДРОМА МАЛОГО СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ** 1525

ИНТЕРЕСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, Н.Н. Чакова, Т.В. Долматович

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕКОМПАКТНОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ С СОПУТСТВУЮЩИМ
МИОПАТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И МУТАЦИЯМИ
В ГЕНАХ LMNA И KCNH2** 1531

А.А. Плешко, Т.В. Статкевич, Е.Б. Петрова, Н.П. Митьковская

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ТРОМБОЗА
НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2** 1539

В.Я. Хрыщанович, И.П. Климчук, Н.А. Роговой,
Е.В. Нелипович, А.Г. Павлов

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ
ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2** 1547

П.Ф. Черноглаз, В.О. Кадочкин, Ю.И. Линник, К.В. Дроздовский

**ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ
АРТЕРИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУТЕЙ
ОТТОКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА** 1555

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.Д. Титова, М.А. Теренин, И.И. Довгалевиц,
С.И. Мотуз, А.М. Мищенко

**ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО КОНСЕНСУСА КОМИТЕТА
ПО ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ААСТ ПО ВЕДЕНИЮ
ПАЦИЕНТОВ С РАБДОМИОЛИЗОМ** 1563

Contents

EDITOR'S ARTICLE

Capaeva Natalya Leonidovna	1423
----------------------------------	------

MASTER-CLASS

S. Solovey	
ANGINA PECTORIS WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY LESION (<i>Part 2</i>). DIAGNOSTIC METHODS IN CLINICAL PRACTICE	1424

ORIGINAL SCIENTIFIC PUBLICATIONS

Ihar Andraloits	
COMPARISON OF HEMODYNAMIC PARAMETERS AND LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT USING PLANIKS-E AND FOREIGN EQUIVALENTS	1442

N.P. Mitkovskaya, D.S. Herasimionak, V.A. Mansurov	
RESULTS OF EVALUATION OF BIOLOGICAL AND RHEOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY	1448

A.A. Dalgatova, A.M. Magomedova, Sh.R. Rabadanova, M.A. Ashurbekova, B.M. Gadzhieva, Z.A. Iriskhanova	
SOME ASPECTS OF THE RELATIVE RISK OF DEATH FROM MYOCARDIAL INFARCTION OF THE FEMALE POPULATION OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN	1454

A. Zhyhalkovich, R. Zhmailik	
LONG-TERM RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE EPICARDIAL VIDEO-ASSISTED RADIOFREQUENCY ISOLATION OF PULMONARY VEINS IN ISOLATED ATRIAL FIBRILLATION	1459

Y. Koraneva, A. Mrochek, V. Stelmashok, T. Denisevich	
EVENT-FREE SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DURING 36 MONTHS AFTER PPCI IN COMBINATION WITH COMBINED PROTOCOL OF DISTANT ISCHEMIC CONDITIONING AS A METHOD OF CARDIO PROTECTION	1466

V.G. Krutov, V.V. Shumovets, Yu.P. Ostrovsky, I.E. Andraloits	
CLINICAL AND HEMODYNAMIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH NON-RHEUMATIC (FUNCTIONAL) TRICUSPID HEART VALVE INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF CORONARY HEART DISEASE OR DILATED CARDIOMYOPATHY	1474

A.K. Kurlianskaya	
CHOLESTEROL-LOWERING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER HEART TRANSPLANTATION	1485

Alena Miadzvedzeva, Ludmila Gelis,
Oleg Polonetsky, Maryna Kaliadka

EARLY AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY ARTERY STENTING	1492
---	------

V. Prylutska, A. Sukalo	
CARDIAC ASSESSMENT OF LARGE-FOR-GESTATIONAL-AGE AND SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE NEWBORNS	1501

Nikolai Strygo, Valeriy Stelmashok, Oleg Polonetsky	
LONG-TERM OUTCOMES AFTER CORRECTION OF LONG CORONARY LESIONS USING BIODEGRADABLE VASCULAR SCAFFOLDS	1510

Mikhail Shapetska, Lyudmila Mirilenko, Alexander Prokharau	
EFFECT OF THE AIRWAY OBSTRUCTION SEVERITY ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER SURGICAL TREATMENT	1519

R. Yarosh, L. Shestakova	
RISK FACTORS FOR POSTCARDIOTOMY LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME AFTER ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING	1525

AN INTERESTING CLINICAL CASE

S. Komissarova, N. Rineiska, N. Chakova, T. Dolmatovich	
A CLINICAL CASE OF NON-COMPACT CARDIOMYOPATHY WITH CONCOMITANT MYOPATHIC SYNDROME AND MUTATIONS IN THE <i>LMNA</i> AND <i>KCNH2</i> GENES	1535

A. Pleshko, T. Statkevich, E. Petrova, N. Mitkovskaya	
A CLINICAL CASE OF INTRACARDIAC THROMBOSIS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION	1539

V. Khryshchanovich, I. Klimchuk, N. Rogovoy, E. Nelipovich, A. Pavlov	
RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE LOWER LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION	1547

P. Charnahlaz, V. Kadochkin, Y. Linnik, K. Drozdovski	
TRANSCATHETER PULMONARY VALVE IMPLANTATION AFTER SURGICAL CORRECTION OF RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT: THE EXPERIENCE OF ONE CENTER	1555

REVIEWS AND LECTURES

A. Titova, M. Terenin, I. Dovgalevich, S. Motuz, A. Mishchenko	
REVIEW OF THE AAGT INTENSIVE CARE COMMITTEE CLINICAL CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS	1563

ДВОЙНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ДЛЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

ПРЕСТ

Бисопролол
1 таблетка
в день
Периндоприл

КОНТРОЛЬ
АД & ЧСС

АГ • СТАБИЛЬНАЯ ИБС • СТАБИЛЬНАЯ ХСН

[illegible]

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан во втором и в третьем триместрах беременности, не рекомендован в первом триместре.

 За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «LES LABORATOIRES SERVIER» (Французская Республика) в Республике Беларусь
220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70-303. Тел.: (+375 17) 306-54-55, 306-54-56; факс: (+375 17) 306-54-50

AD S05150 PSI 21 22 C1-1

ПРЕДУКТАЛ® 80мг ОД

Триметазидина дигидрохлорид



**УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
НА ЛЮБОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ
СТЕНОКАРДИИ⁴**

24ч

**ДЕЙСТВУЕТ
НАПРЯМУЮ
В КАРДИО-
МИОЦИТЕ¹⁻³**

**ПРЕДУКТАЛ
БЫСТРО УМЕНЬШАЕТ
СИМПТОМЫ
СТЕНОКАРДИИ⁴**

1. Fillmore N et al. Br J Pharmacol. 2014;171(8):2080-2090. 2. Kantor PF et al. Circ Res. 2000;86(5):580-588. 3. Fragasso G et al. Eur Heart J. 2006;27(8):942-948. 4. Glezer M, CHOICE-2 study investigators. Adv Ther. 2018;35(7):1103-1113



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. СОСТАВ*: Предуктал® ОД, капсулы с пролонгированным высвобождением, содержащие 80 мг триметазидина. ПОКАЗАНИЯ*: показан взрослым в качестве дополнительной симптоматической терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, не достигших адекватного контроля при применении антиангинальных препаратов первой линии или с непереносимостью данных препаратов. ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ*: Рекомендуемая доза – одна капсула триметазидина 80 мг один раз в сутки во время завтрака. После трех месяцев лечения следует провести оценку пользы терапии, и, если эффекта лечения не наблюдается, следует прекратить прием триметазидина. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина [30–60] мл/мин) дозу препарата снижают вдвое, рекомендуемая доза – одна таблетка 35 мг утром во время еды. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*: повышенная чувствительность к активной субстанции или любому другому из вспомогательных веществ. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног, и другие двигательные нарушения, имеющие отношение к паркинсонизму, тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ*: лекарственный препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на прегоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии, патология коронарных сосудов должна быть заново оценена, и применяемое лечение скорректировано. Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение мышечного тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с шаткостью походки или гипотонией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*. ФЕРТИЛЬНОСТЬ* БЕРЕМЕННОСТЬ* Избегать назначения. КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ*: Применение противопоказано. ВЛИЯНИЕ НА ВОЗМОЖНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МАШИНАМИ*: необходимо соблюдать осторожность, сообщалось о случаях головокружения и сонливости. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ*: Частые: головокружение, головная боль, боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, сыпь, зуд, крапивница, астения. Редкие: учащенное сердцебиение, экстрасистолы, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может быть ассоциирована с недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивное лечение, покраснение. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышенный мышечный тонус), нестабильность походки, синдром беспокойных ног, другие относящиеся к паркинсонизму двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения лечения, расстройства сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор. АБЕР (острое генерализованное экзентемное пустулезное высыпание), ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитарная пурпура, гепатит. ПЕРЕДОЗИРОВКА* СВОЙСТВА* Триметазидин действует как метаболический агент, сохраняя внутриклеточные уровни высокоэнергетических фосфатов миокарда. Противоишемические влияния достигаются без сопутствующих гемодинамических эффектов. ФОРМА ВЫПУСКА*: 30 капсул с пролонгированным высвобождением. LES LABORATOIRES SERVIER 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex - Франция, www.servier.com

Рег. уд. МЗ РБ №10637/18 от 11.04.2018 до 11.04.2023 г. Рекламный материал предназначен только для специалистов здравоохранения. Лекарственный препарат для отпуска по рецепту врача. * Для получения полной информации см. инструкцию по применению лекарственного препарата для вашей страны (согласована МЗ РБ от 11.04.2018). Для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Имеются особые условия применения во время беременности



Представительство «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь.
220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70-303. Тел.: (+375 17) 306-54-55, 306-54-56, факс: (+375 17) 306-54-50

«Когда в мир пришла беда, именно к медикам за помощью обратились ВСЕ. Люди моей профессии совершили подвиг. И мы не должны забыть, что сделали для нас люди в белых халатах. Законы, которые мы будем принимать, должны быть направлены на их защиту и поддержку»

Леонид Рошаль



Глубокоуважаемые коллеги!

Выход очередного номера нашего журнала совпал с очередным днем Медицинского работника, очередным, но неординарным. Закончились два с половиной года пандемической агрессии, которая разделила нашу личную и профессиональную жизнь на «до» и «во время» пандемии. Наконец мы лечим и консультируем, обследуем и общаемся без «ковидных гермозон». И сейчас в этом постковидном периоде начинаем осознавать какие испытания пришлось пройти нам и нашим пациентам.

За последнее десятилетие произошло сразу несколько пандемических всплесков: свиного гриппа, лихорадки чикунгуни, вируса Зика, лихорадки Эбола. Пандемия COVID-19 признана мировой общественностью как беспрецедентная гуманитарная катастрофа, заставившая вздрогнуть все системы здравоохранения. В России и Беларуси удалось избежать чрезвычайно жесткого сценария развития пандемии, поскольку система биологической безопасности была отлично отработана ещё в Советском Союзе и, к счастью, сохранена организационная структура, которая конкретно занималась эпидемиологическими проблемами.

Однако невозможно до сих пор смириться с тем, что осложнения, связанные с COVID-19, представляли в некоторых ситуациях абсолютно новые клинические формы, прогнозирование исходов, которых мы не смогли предсказать. Это самые трагические реалии пандемии — потеря пациентов, наших близких, друзей и коллег. В связи с этим уместно процитировать одного из самых известных и уважаемых врачей и общественных деятелей России, президента Национальной медицинской палаты Леонида Рошаль: на вопрос «Как вы думаете, чему нас всех научила пандемия?» он ответил «Не быть глупыми. Понимать, что экономя на медицине сегодня, позже мы потратим и потеряем неизмеримо больше. . . Я очень надеюсь, что отношение к медикам в обществе изменилось. И что врачам в будущем будут аплодировать и приносить цветы, несмотря на то, что память у человечества, к сожалению, непростительно короткая».

От имени коллективов Республиканского научно-практического центра «Кардиология» и кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета поздравляем коллег с профессиональным праздником и присоединяемся к теплым словам одного нашего пациента: «Сегодня давайте поздравим тех, кто ежедневно спасает бедных и богатых, юных и старых, добрых и злых, без праздников и выходных. Вам, дорогие медики, посвящаю сегодня эти строки! В ваш профессиональный праздник желаю огромного вдохновения, невероятного терпения, удачи, сил и крепкого здоровья. Пускай ваши руки и ваши сердца будут неутомимыми! Пусть дома вас ждут любящие семьи, ароматный чай и улыбки детишек!»

PS. В текущем выпуске журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» представлена самая актуальная информация в разделах обзоры, мастер-класс, оригинальные научные публикации, посвященная как фундаментальным так и прикладным проблемам кардиологии, кардиохирургии, аритмологии и рентгенэндоваскулярной хирургии.

Профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней
УО «БГМУ», доктор медицинских наук, профессор

Цапаева Наталья Леонидовна

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1424>

СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 2). МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.П. Соловей

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 616.12-009.72-07-071

Ключевые слова: необструктивное поражение, микрососудистая дисфункция, эпикардальный вазоспазм, микрососудистая стенокардия, вазоспастическая стенокардия, неинвазивная диагностика, внутрикоронарное функциональное тестирование.

для цитирования. С.П. Соловей. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных артерий (часть 2). Методы диагностики в клинической практике. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1424–1441.

Коронарные вазомоторные нарушения являются частой причиной стенокардии без обструктивного поражения коронарных артерий (КА). За последнее десятилетие различные неинвазивные и инвазивные методы диагностики позволили всесторонне оценить коронарную вазомоторную функцию и определить эндотипы эпикардальной и микрососудистой дисфункции, что является важным для стратификации кардиоваскулярного риска и индивидуализации лечения пациента. Основой диагностики сложного взаимодействия вазодилатации и вазоконстрикции различных отделов коронарного русла остается комплексное внутрикоронарное функциональное тестирование, рекомендуемое при сохранении

симптомов стенокардии на фоне ангиографически неизмененных или умеренно стенозированных, не ограничивающих кровотоков, КА. Установленными параметрами, характеризующими адекватную вазодилатацию, являются резерв коронарного кровотока и микрососудистое сопротивление. Повышенный сосудосуживающий потенциал диагностируется путем внутрикоронарного провокационного теста с ацетилхолином, что позволяет верифицировать эпикардальный и/или микрососудистый вазоспазм. В статье рассматриваются стандартизированные критерии, неинвазивные визуализирующие методы и современные алгоритмы инвазивного обследования, используемые для постановки диагноза микрососудистой и вазоспастической стенокардии.

ANGINA PECTORIS WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY LESION (Part 2). DIAGNOSTIC METHODS IN CLINICAL PRACTICE

S. Solovey

Scientific and Practical Centre "Cardiology" Minsk, Republic of Belarus

Key words: non-obstructive lesion, microvascular dysfunction, epicardial vasospasm, microvascular angina, vasospastic angina, non-invasive diagnostics, intracoronary functional testing.

FOR REFERENCES. Angina pectoris without obstructive coronary lesion (part 2). Diagnostic methods in clinical practice. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1424–1441.

Coronary vasomotor disorders are a common cause of angina pectoris without obstructive lesion of the coronary arteries (CA). Over the past decade, various non-invasive and invasive diagnostic methods have made it possible to comprehensively assess coronary vasomotor function and determine the endotypes of epicardial and microvascular dysfunction, which is important for stratification of cardiovascular risk and individualization of patient treatment. The basis for the diagnosis of the complex interaction of vasodilation and vasoconstriction of various parts of the coronary bed is a comprehensive intracoronary functional testing, which is recommended

if the angina symptoms are persisting against the background of angiographically unchanged or moderately stenosed, blood flow non-limiting coronary arteries. The established parameters characterizing adequate vasodilation are coronary blood flow reserve and microvascular resistance. Increased vasoconstriction potential is diagnosed by intracoronary provocation test with acetylcholine, which allows verification of epicardial and/or microvascular vasospasm. The article discusses standardized criteria, non-invasive imaging methods and modern invasive examination algorithms used in the diagnosis of microvascular and vasospastic angina.

Данные исследований свидетельствуют о том, что многочисленные пациенты (>50%) с симптомами стенокардии и объективными признаками ишемии миокарда во время проведения провокационного тестирования не имеют значимого стенозирования КА, достаточного для объяснения симптомов заболевания [1, 2]. Такое клиническое состояние классифицируется как ANOCA – стенокардия без обструктивного поражения КА (Angina with No Obstructive Coronary Artery Disease) или INOCA – ишемия без обструктивного поражения КА (Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease), если имеются признаки ишемии миокарда [2]. Как было подробно описано в [3], в основе данной формы ишемической болезни сердца (ИБС) лежат коронарные вазомоторные нарушения, формирующие различные эндотипы заболевания: эпикардиальный или микрососудистый вазоспазм, нарушение микрососудистой вазодилатации (нарушение сосудорасширяющей способности или повышенное микрососудистое сопротивление). Эпикардиальный вазоспазм (эпикардиальная сосудистая дисфункция) составляет основу **вазоспастической стенокардии (ВСС)**, два других нарушения (коронарная микрососудистая дисфункция, МСД) – основу **микрососудистой стенокардии (МСС)**, которые входят в понятие INOCA [4].

Клиническая картина INOCA представляет собой достаточно широкий спектр симптоматики. Пациенты могут описывать ощущения, сходные со стенокардией на фоне обструктивной ИБС, в том числе с атипичным проявлением, например, болью в подлопаточной области или одышкой, как эквивалентом стенокардии, а также тошнотой, рвотой, чрезмерной усталостью, слабостью, нарушением сна. Ввиду такого разнообразия жалоб, отличающиеся от классического «портрета» пациента со стенокардией, очень часто интерпретируются как несердечные, сопровождаясь отказом от дальнейшего обследования и отсутствием адекватного лечения.

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ INOCA

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

Вазоспастическая стенокардия впервые была описана в 1959 году Prinzmetal et al. как вариантная форма, при которой стенокардия возникает в покое, с преходящим подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) во время болевого приступа, предположительно вызванным спазмом эпикардиальной КА, и с сохраненной переносимостью фи-

зических нагрузок. Развитие амбулаторного ЭКГ-мониторинга и коронароангиографии (КАГ) показало, что лежащий в основе ВСС спазм КА не является однородным и может быть эпикардиальным или микрососудистым, очаговым или диффузным, возникать на фоне выраженного коронарного атеросклероза или без него, а иногда с изменением клинической картины у одного и того же пациента. Впоследствии были описаны формы вазомоторных расстройств, вызывающие стенокардию с транзиторной депрессией сегмента ST или инверсией зубца T. В целом клинические проявления, обусловленные спазмом эпикардиальных сосудов, были объединены термином ВСС. Несмотря на то, что коронарный вазоспазм не является редким явлением и присутствует во многих клинических сценариях, не только при стабильной стенокардии (инфаркт миокарда (ИМ), аритмия, синкопе, внезапная сердечная смерть), ВСС до сих пор остается недостаточно верифицированной патологией. Провокационные тесты выполняются далеко не всегда и можно сказать, что распространенность заболевания варьирует в разных клиниках в зависимости от возможности и желания диагностировать вазоспазм.

Для разработки стандартизированных диагностических критериев коронарных вазомоторных нарушений в 2012 г. была создана Международная исследовательская группа по изучению заболеваний с нарушением регуляции коронарного сосудистого тонуса COVADIS. На первом симпозиуме, состоявшемся 4–5 сентября 2013 года, рассматривались критерии ВСС, под которой понимали наличие клиники стенокардии, чувствительной к действию нитратов, с преходящими ишемическими изменениями ЭКГ и документально подтвержденным спазмом КА [5]. В настоящее время, согласно определению COVADIS, диагностическими критериями ВСС являются перечисленные ниже признаки.

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

1. Стенокардия, чувствительная к действию нитратов – во время спонтанного эпизода, по крайней мере, с одним из следующих признаков:

- а) стенокардия покоя, особенно между ночными и ранними утренними часами;
- б) заметные суточные колебания толерантности к физической нагрузке – снижение утром;
- в) гипервентиляция может спровоцировать приступ;
- д) блокаторы кальциевых каналов (но не β-адреноблокаторы) подавляют приступ.

2. Преходящие ишемические изменения ЭКГ – во время спонтанного эпизода, вклю-

чая любое из следующего, по крайней мере, в двух смежных отведениях:

- а) подъем сегмента ST $\geq 0,1$ мВ;
- б) депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ;
- с) новые отрицательные зубцы U.

3. Спазм КА определяется как преходящая полная или субтотальная окклюзия КА (сужение $> 90\%$) со стенокардией и ишемическими изменениями ЭКГ либо спонтанно, либо в ответ на провокационный стимул (обычно ацетилхолин или гипервентиляция).

Окончательный диагноз ВСС устанавливается при наличии всех 3-х критериев. Если имеются только спонтанные эпизоды нитрат-чувствительной стенокардии, а ишемические изменения ЭКГ сомнительны или ЭКГ недоступна в момент приступа и ангиографические критерии спазма КА неоднозначны, диагностируется *подозрение на ВСС*.

Таким образом, клинически данную форму стенокардии (в отличие от стенокардии напряжения и МСС) можно предполагать, если симптомы возникают преимущественно в покое, а физическую нагрузку пациент переносит в целом удовлетворительно, однако не исключаются суточные колебания с пониженной толерантностью по утрам. Следует отметить, что наиболее распространенным вариантом является ВСС на фоне развития дистального, а также диффузного субтотального эпикардиального коронарного вазоспазма с депрессией сегмента ST на ЭКГ, который может возникнуть при физической нагрузке, и провоцирующим фактором в этом случае выступает повышенный уровень катехоламинов крови.

Вероятность правильного диагноза увеличивается, если отмечается циркадный характер болевых приступов с преобладанием эпизодов в ночное время и в ранние утренние часы. В этом случае боли похожи на стенокардию напряжения, но часто бывают интенсивнее и продолжительнее, сопровождаются холодным потом, тошнотой, обмороком. Затянувшийся спазм КА может привести к осложнениям в виде ИМ, жизнеугрожающих аритмий, атриовентрикулярной блокады и внезапной смерти, иногда, к сожалению, до постановки диагноза.

В патогенезе ВСС значимыми являются все общепринятые факторы кардиоваскулярного риска, но особое место занимает курение, как наиболее подтвержденный предрасполагающий фактор риска (ФР) возникновения вазоспазма [6, 7]. Определенную роль может играть наследственная предрасположенность. Так, выявлены этнические различия частоты регистрации ВСС с повышенной распространенностью среди азиатского населения (японцы, тайванцы) [8]. Данная форма стенокардии помимо ФР характеризуется наличием факторов, способствующих началу

вазоспазма, или триггеров, в числе которых гипервентиляция, эмоциональный стресс, пик повышения артериального давления, дефицит магния, употребление алкоголя, кокаина, ряд фармакологических средств (адреналин/норадреналин, β -адреноблокаторы, эргоноvin, парасимпатомиметики и др.) и даже аллергическая реакция [5].

Диагностические критерии микрососудистой стенокардии

На микроциркуляторный отдел сосудистого русла, включающий экстрамиокардиальные преартериолы, артериолы и капилляры, приходится 90% коронарного сопротивления, что делает его основной детерминантой регуляции коронарного кровотока. Однако прогресс в понимании МСС происходил медленно, научные исследования, как правило, были статистически недостаточно мощными, с ограниченными критериями отбора или включением разнородных групп пациентов, а инструменты оценки коронарной микроциркуляции в клинической практике до недавнего времени отсутствовали. Тем не менее в 2013 г. в Европейских рекомендациях по хронической коронарной болезни сердца были сформулированы критерии МСС, ранее обозначаемой «кардиальным синдромом X»:

- наличие болевых приступов по типу стенокардии,
- наличие ишемических изменений ЭКГ во время нагрузочных тестов,
- отсутствие стенозов $\geq 50\%$ и вазоспазма КА [9].

Отличительной особенностью клинических проявлений МСС является очень разнообразная симптоматика. Чаще всего это стенокардия напряжения, которая встречается примерно у 30–60% пациентов, но боли могут быть и в покое. Сочетание стенокардии напряжения и покоя обусловлено сосуществованием сниженной вазодилаторной функции коронарных микрососудов и микрососудистого (или эпикардиального) вазоспазма. Стенокардия, протекающая исключительно в состоянии покоя, будет указывать на эпикардиальный или микрососудистый спазм как на преобладающие механизмы. Среди характерных признаков, помогающих заподозрить пациентов с МСС, следует отметить частое развитие симптомов не в момент нагрузки, а спустя некоторое время после ее прекращения, длительную (может сохраняться в течение нескольких часов), с относительно слабым ответом на сублингвальный прием нитроглицерина и чаще, чем при обструктивной ИБС, вызываемую психоэмоциональной нагрузкой стенокардиальную боль. Пролонгированные

нитраты оказывают слабый антиангинальный эффект, чаще всего плохо переносятся или даже усугубляют симптомы из-за возникновения синдрома «обкрадывания» в микрососудистом русле, поскольку вазодилаторный эффект этой лекарственной группы более выражен в крупных КА, но не в артериолах или микрососудах [10]. В таких случаях возможна гипердиагностика нестабильной стенокардии, ошибочная госпитализация и неправильная лечебная тактика [11]. С другой стороны, нетипичный характер боли может сопровождаться недооценкой жалоб и трактовкой заболевания как некардиального происхождения (остеохондроз позвоночника, диафрагмальная грыжа и др.), что в свою очередь представляет опасность в отношении развития острого коронарного синдрома.

Принимая во внимание такую вариабельность клинических проявлений, в 2014 и 2015 гг. на заседаниях международной группы COVADIS обсуждались диагностические подходы к МСС и в 2018 г. были опубликованы критерии, согласно которым в настоящее время для постановки диагноза требуются не только наличие симптомов и признаков ишемии миокарда, оцененных доступными инструментальными методами у пациентов с отсутствием обструктивной ИБС (стеноз КА < 50% и/или фракционный резерв кровотока (fractional flow reserve, FFR) > 0.80), но и доказательства коронарной МСД (в виде сниженного резерва коронарного кровотока (coronary flow reserve, CFR) и/или индуцируемого микрососудистого спазма) [12]. Таким образом, впервые в согласованном на международном уровне документе констатировалось, что у пациентов со стенокардией без обструктивной ИБС может быть установлен точный диагноз МСС.

Диагностические критерии микрососудистой стенокардии

1. Симптомы ишемии миокарда:
 - а) стенокардия при нагрузке и/или в покое;
 - б) эквиваленты стенокардии (одышка).
2. Отсутствие обструктивного поражения КА (стенозирование < 50% или FFR > 0,80) по данным:
 - а) компьютерной томографической коронароангиографии (КТ-КАГ);
 - б) инвазивной КАГ.
3. Объективные признаки ишемии миокарда:
 - а) ишемическое смещение сегмента ST во время приступа стенокардии;
 - б) стресс-индуцируемая боль в груди (стенокардия) и/или ишемические изменения на ЭКГ при наличии или отсутствии преходящего/обратимого нарушения перфузии миокарда и/или нарушения движения стенки сердца при проведении динамической визуализации.

4. Признаки нарушения коронарной микрососудистой функции:

- а) снижение CFR (в зависимости от используемого метода $\leq 2,0$ или $\leq 2,5$);
- б) коронарный микрососудистый спазм, определяемый как появление симптомов, ишемия на ЭКГ в отсутствии спазма эпикардиальной КА при проведении теста с ацетилхолином;
- с) патологический индекс микрососудистого сопротивления (index microvascular resistance, IMR) > 25;
- д) феномен замедленного коронарного кровотока, определяемый как количество кадров TIMI (TIMIframecount) > 25.

Кроме того, указывается, что поскольку многие пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) имеют симптомы одышки на фоне необструктивной ИБС и низкой частоты сердечных сокращений, необходимо рассмотреть возможность измерения конечно-диастолического давления ЛЖ (в норме ≤ 10 мм рт. ст.) и уровня гормона NT-proBNP (в норме < 125 пг/мл) с целью дифференцированного диагноза с МСС. Коронарная МСД может являться ишемическим эквивалентом на фоне диастолической дисфункции ЛЖ с увеличенным конечно-диастолическим давлением, что повышает риск развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

*Окончательный диагноз устанавливается при наличии всех 4-х критериев. Если присутствуют только критерии 1 (симптомы ишемии) и 2 (отсутствие обструктивного поражения КА) совместно с критерием 3 (объективные признаки ишемии миокарда) или 4 (доказательства МСД), говорят о предполагаемой МСС. Также отмечено, что признаки ишемии могут присутствовать, но не являются обязательными (в тех случаях, когда результаты нагрузочных стресс-тестов, например, выглядят сомнительно), однако необходимы доказательства нарушения микрососудистой функции. То есть, для утверждения окончательного диагноза МСС получают **расчетные показатели** (CFR, IMR), **которые позволяют объективизировать коронарную МСД.***

В большом количестве исследований установлена связь симптомов МСС с анамнезом овариэктомии, а также корреляционная взаимосвязь с дефицитом эстрогенов у пациенток с ангиографически неизменными КА. Тем не менее несмотря на то что МСС чаще встречается у женщин в пери- и постменопаузе, чем среди мужского населения, заболевание не должно рассматриваться исключительно женским. Показано, что у мужчин распространенность INOCA сопоставима с женщинами, однако мужчины, по всей вероятности, имеют более высокую частоту эпикардиального коронарного спазма и более низкую – микрососудистого [13].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА INOCA

Исходя из определения, диагностика INOCA требует, в первую очередь, исключения обструктивного, ограничивающего кровоток, атеросклеротического поражения коронарного русла как возможной причины ишемических симптомов. Это осуществляется с помощью традиционной КАГ или КТ-КАГ. У пациентов **без обструктивной ИБС** во время диагностической КАГ могут определяться следующие варианты: неизмененные, с небольшим (стеноз до 30% диаметра), «средней» степени (30%–50%) или диффузным поражением эпикардиальные КА. В некоторых случаях одной только анатомической оценки стеноза будет недостаточно, необходимо объективно продемонстрировать, что, например, диффузное поражение или стенозы «средней» степени тяжести не ограничивают кровоток, измерив для этого во время проведения КАГ FFR. Если $FFR > 0,80$ или у пациента ангиографически неизмененные/малоизмененные КА, то наличие симптомов и признаков ишемии миокарда должны являться поводом для рассмотрения коронарной МСД / эпикардиальной сосудистой дисфункции в качестве причины стенокардии. Следует также учесть, что в присутствии дисфункции микрососудов в виде сниженной вазодилатации очень вероятно недооценка по величине FFR гемодинамической значимости стеноза, поскольку в этом случае увеличенное сопротивление микрососудов может привести к так называемой *псевдонормализации показателя FFR*. Данный факт еще раз подчеркивает важность объективной оценки и диагностики вазомоторных нарушений в системе микроциркуляции при обследовании пациента со стенокардией.

Методы выявления ишемии миокарда

Одной из задач при постановке диагноза стенокардии без обструктивного поражения КА является верификация ишемии миокарда.

Диагностика ишемии при микрососудистой стенокардии

Объективные признаки ишемии у лиц с МСС могут быть получены следующим образом: с помощью регистрации ЭКГ в покое (во время болевого приступа) или во время проведения стресс-теста; путем неинвазивной динамической визуализации миокарда радионуклидными методами (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)),

магнитно-резонансной томографией (МРТ), высокочастотной трансторакальной стресс-эхокардиографией (ЭхоКГ), в том числе с контрастированием. При этом стандартные неинвазивные стресс-тесты, как с визуализацией, так и без, имеют достаточно ограниченную точность верификации ишемии, обусловленной микрососудистой дисфункцией, с общей чувствительностью всего 41% и специфичностью 57% [14]. Во время исследования у пациентов с МСС обычно возникают изменения сегмента ST на ЭКГ и приступ стенокардии, но только приблизительно у 30% из них будут наблюдаться преходящие дефекты субэндокардиальной перфузии, еще реже можно увидеть регионарные аномалии движения стенок миокарда. Визуальная картина резко отличается от нарушений, наблюдаемых при ишемии, вызываемой эпикардиальными стенозами, поскольку все неинвазивные визуализирующие методы ориентированы в первую очередь на обнаружение относительно больших *регионарных различий* перфузии и/или движения стенки ЛЖ в зонах кровоснабжения стенозированной эпикардиальной КА. Дисфункция микрососудов, напротив, вызывает развитие функционального шунтирования с неоднородностью кровотока, а поэтому и с так называемым «мозаичным» распределением дефектов перфузии *всей субэндокардиальной зоны*. Это объясняет нормальные результаты обследования с помощью визуализирующих методов, не обладающих достаточной разрешающей способностью для диффузных, генерализованных, затрагивающих весь ЛЖ микрососудистых нарушений. При этом речь идет о выявлении данными методами исследования ишемии в результате нарушенной вазодилатации микрососудов (нарушение сосудорасширяющей способности или повышенное микрососудистое сопротивление).

Диагностика ишемии при вазоспастической стенокардии

Регистрация ЭКГ в момент спонтанного болевого приступа ВСС возможна, но не всегда. Поэтому диагностика ишемии у лиц с ВСС в настоящее время основывается на неинвазивном тестировании с провокацией вазоспазма с помощью интракоронарного введения ацетилхолина при клиническом подозрении на коронарный вазоспазм, что будет далее рассмотрено подробно [8]. Несмотря на наличие предложенных неинвазивных методов провокации вазоспазма (например, трансторакальная ЭхоКГ с внутривенным введением эргоновина и др.), инвазивный тест является «золотым» стандартом и отличается высокой точностью диагностики в соответствии с вышеперечисленными критериями

ВСС с чувствительностью 90% и специфичностью 99% [15].

Таким образом, можно констатировать, что у пациентов с INOCA степень выраженности ишемии в неинвазивных стресс-тестах имеет прогностическое значение, но важно понимать, что полученный нормальный результат не исключает в качестве причины стенокардии вазомоторную дисфункцию. Поэтому для выявления последней необходимо провести комплексное обследование с **количественной оценкой коронарной микрососудистой дисфункции и коронарного вазоспазма**, как субэпикардального, так и микрососудистого.

Методы выявления коронарной вазомоторной дисфункции

Прямая анатомическая визуализация коронарной микроциркуляции (< 500 мкм) *in vivo* в настоящее время технически все еще невозможна из-за ограничений пространственного разрешения и контрастного затемнения КАГ/КТ-КАГ. Не в последнюю очередь именно из-за того, что микрососуды невидимы доступными прижизненными методами обследования, коронарная МСД, а вместе с ней и МСС, исторически недооценивались. Поэтому конкретные механизмы, действующие у того или иного пациента с INOCA, верификация диагноза, скорее всего, так и останутся неизвестными, если диагностический подход не будет выходить за рамки проведения стандартного коронароангиографического обследования. В этой связи существует альтернативный подход: коронарную микроциркуляцию с помощью инвазивных методов или неинвазивно путем динамической визуализации можно оценить косвенно на основании характеристик миокардиального кровотока, отражающих функциональное состояние микрососудов [12]. Предполагается, что в отсутствии обструктивной ИБС любое снижение кровотока вызвано нарушением коронарной микроциркуляции.

Имеется несколько неинвазивных и инвазивных способов верификации коронарной вазомоторной дисфункции. Несмотря на то, что каждый из них не лишен как преимуществ, так и недостатков, благодаря этим методикам сегодня признается, что пациенты могут иметь и различные варианты дисфункции микрососудов, и различные эндотипы INOCA в целом.

Неинвазивные методы оценки коронарной микрососудистой дисфункции

В клинической практике неинвазивное измерение коронарной МСД основано на принципе анализа резерва коронарного кровотока – CFR.

Основным механизмом увеличения коронарного кровотока во время повышенной метаболической активности сердца является дилатация микрососудов сопротивления, снижение которой может привести к развитию стенокардии. Поэтому чтобы доказать, что причиной стенокардии у пациентов без эпикардиальной коронарной обструкции является **нарушенная микрососудистая вазодилатация**, измеряют скорость коронарного кровотока в состоянии покоя, при максимальной вазодилатации (гиперемии) и определяют величину CFR, являющуюся отношением максимального кровотока после индукции гиперемии (на фоне внутривенного введения вазодилататора) к абсолютному кровотоку в состоянии покоя.

Величина CFR отражает способность обеспечивать нормальную перфузию, характеризуя в целом крупные эпикардиальные КА и микроциркуляцию. Однако если исключено обструктивное поражение, снижение CFR будет являться маркером коронарной МСД. Точно так же при нормальном значении FFR ($> 0,80$) промежуточных стенозов CFR определяется, в основном, состоянием микрососудистой системы. Значение CFR менее 2,0 считается патологическим.

Максимальная вазодилатация и гиперемия, необходимые для расчета CFR, достигаются внутривенным введением эндотелий-независимых вазодилататоров, таких как аденозин/регаденозон/дипиридамол. Наиболее часто используют аденозин в дозе 140 мкг/кг/мин, обеспечивающей максимальное расширение микрососудов [16]. Преимуществом аденозина является короткий период полувыведения (около 10 секунд) по сравнению с альтернативными препаратами, что позволяет быстро купировать побочные явления и при необходимости повторить тест в течение того же сеанса исследования.

Доказано возрастание кардиоваскулярных рисков при снижении величины CFR, причем особенно следует подчеркнуть то, что пациенты с низким CFR имеют повышенный риск неблагоприятных исходов не зависимо от ангиографической тяжести обструктивного поражения, если оно присутствует [17]. Более того, результаты исследований среди женщин, в отличие от мужчин, демонстрируют связь более высокого риска сердечно-сосудистых событий с тяжелым нарушением CFR, но не с обструктивным поражением при ИБС [18].

Неинвазивные методы, применяемые для оценки CFR, представлены в таблице 1. Важным общим ограничением всех неинвазивных измерений является то, что они могут оценивать только CFR, в то время как данные инвазивных вазомоторных тестов показывают, что у большинства пациентов с подозрением INOCA наблюдается положительный

Таблица 1.
Преимущества
и недостатки
неинвазивных
методов оценки
резерва коронарного
кровотока

МЕТОДЫ	ЗА	ПРОТИВ
Трансторакальная доплерография коронарных артерий	- Низкая стоимость обследования - Отсутствие ионизирующего излучения - Потенциально широкий доступ - Хорошая воспроизводимость и сопоставимость с инвазивным измерением - Прогнозирование неблагоприятного исхода	- Требуется опыт исследователя - Более выполнимо для ПМЖВ, менее – для других артерий
Миокардиальная контрастная ЭхоКГ	- Отсутствие ионизирующего излучения - Потенциально широкий доступ	- Отсутствие клинической валидации - Сообщается о редких, но серьезных побочных реакциях на некоторые ультразвуковые контрастные вещества
ПЭТ	- Хорошо проверен, точность и воспроизводимость - Высокая чувствительность, пространственное разрешение - Сниженная доза облучения в аппаратах нового поколения - Прогнозирование неблагоприятного исхода	- Низкая доступность - Высокая стоимость обследования - Ионизирующее излучение
MPT	- Лучшая доступность, чем ПЭТ - Дешевле, чем ПЭТ - Высокое пространственное и временное разрешение - Отсутствие ионизирующего излучения	- Артефакты темного края в субэндокарде необходимо отличать от истинных дефектов перфузии - Отсутствует валидация и исследования воспроизводимости
КТ-КАГ	- Анатомическая оценка артерий - Высокая чувствительность при ишемической болезни сердца - Высокая чувствительность к атеросклеротической бляшке	- Отсутствует достаточная информация по коронарным вазомоторным исследованиям - Ионизирующее излучение - Потребность в контроле сердечного ритма и бета-адренергической блокаде - Ложноотрицательные результаты
Измерение CFR на основе КТ-КАГ	Возможность сочетать точную анатомическую и функциональную оценку миокарда и коронарных артерий	- Высокая доза облучения - Повышенная доза контрастного вещества - Потребность в контроле сердечного ритма и бета-адренергической блокаде - Требуется дальнейшая клиническая валидация - Недостаток рандомизированных исследований
ОФЭКТ	- Очень высокая чувствительность - Высокая специфичность - Относительная доступность метода - Возможность расчета абсолютного миокардиального кровотока	- Ослабление излучения при прохождении через ткани - Ионизирующее излучение
ОФЭКТ/КТ	- Коррекция поглощения излучения - Повышение специфичности - Высокая чувствительность	Ионизирующее излучение
ПЭТ/КТ	- Высокая точность в выявлении дефектов перфузии - Анатомическая оценка коронарных артерий - Возможность оценки метаболизма кардиомиоцитов	- Ионизирующее излучение - Высокая стоимость обследования
ПЭТ/MPT	- Пониженное ионизирующее излучение - Высокое пространственное и временное разрешение	Высокая стоимость обследования

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur.Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

Примечания: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, Эхо-КГ – эхокардиография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, MPT – магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КТ – компьютерная томография, КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронароангиография, CFR – резерв коронарного кровотока.

Table 1.
Pros and cons
of non-invasive
techniques to evaluate
coronary flow reserve

METHODS	PRO	CONS
TTDE	• Low cost • Lack of ionizing radiation • Potentially broad access • Good reproducibility and validity against invasive measures • Proven predictive of adverse outcome	• Requires extensive training • More feasible on LAD, less satisfactory on the other arteries
MCE	• Lack of ionizing radiation • Potentially broad access	• No clinical validation • Rare but severe adverse reactions are reported to some ultrasound contrast agents
PET	• Well-validated, accurate and reproducible • High-sensitivity, spatial resolution • Reduced radiation dose with new generation machines • Proven predictive of adverse outcome	• Less availability • High cost of examination • Ionizing radiation
MRI	• Better availability than PET • Less expensive than PET • High spatial and temporal resolution • Lack of ionizing radiation	• Dark rim artefacts in the sub-endocardium need to be differentiated from true perfusion defects • Lacks validation and reproducibility studies
CCTA	• Anatomical test • High sensitivity for coronary artery disease • High sensitivity for coronary atherosclerotic plaque	• Lacks information on coronary vasomotion • Ionising radiation exposure • Needs for heart rate control and beta-adrenergic blockade • False negative results
CT-derived CFR	• Opportunity to combine accurate anatomic and functional assessments of both the myocardium and the coronary arteries	• High effective radiation dose • Increased contrast medium dose • Needs for heart rate control and beta-adrenergic blockade • Required further clinical validation • Lacks evidence from randomised trials
SPECT	• Very high sensitivity • High specificity • Relative availability of the method • Ability to calculate absolute myocardial blood flow	• Attenuation of radiation when passing through tissue • Ionizing radiation
SPECT/CT	• Correction of radiation absorption • Increased specificity • High sensitivity	• Ionizing radiation
PET/CT	• High accuracy in detecting perfusion defects • Anatomical evaluation of the coronary arteries • Ability to assess the metabolism of cardiomyocytes	• Ionizing radiation • High cost of examination
PET/MRI	• Reduced ionizing radiation • High spatial and temporal resolution	• High cost of examination

Adapted from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur.Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

Note: LAD – left anterior descending coronary artery, TTDE – transthoracic Doppler echocardiography, MCE – myocardial contrast echocardiography, PET – positron emission tomography, MRI – magnetic resonance imaging, SPECT – single photon emission computed tomography, CT – computed tomography, CCTA – coronary computed tomographic angiography, CFR – coronary flow reserve.

тест на провокацию вазоспазма (эпикардиального/микрососудистого), свидетельствующий о **патологической вазоконстрикции**. Так, в японском исследовании у пациентов с коронарной МСД спазм КА обнаружен в 78–82% случаев, нарушенная вазодилатация – в 42–44% [19]. Для неинвазивной оценки коронарного спазма теоретически допустимо введение только эргоновина из-за короткого периода полувыведения ацетилхолина. Однако эргоновин способен вызвать многососудистый спазм. В этих случаях сублингвальное или внутривенное введение антидота может оказаться неэффективным и привести к развитию опасных осложнений.

Кроме того, неинвазивно отличить очаговый и диффузный эпикардиальный или микрососудистый и эпикардиальный вазоспазм также не представляется возможным. Поэтому данный вариант исследования в настоящее время не применяется.

Использование ПЭТ позволяет дать точную, хорошо воспроизводимую количественную оценку глобального миокардиального кровотока и CFR с анализом величины (мл в минуту) на грамм ткани миокарда в состоянии покоя и во время фармакологического расширения сосудов за одно исследование, являясь «золотым» стандартом диагностики состояния перфузии [20]. При этом оце-

ниваются зоны кровоснабжения миокарда всеми тремя КА, что более точно характеризует микрососудистую дисфункцию в тех редких случаях, когда наблюдается неоднородность локализации патологии. Метод валидизирован и имеет высокую корреляцию с данными, полученными в инвазивных исследованиях CFR. Тем не менее широкое применение ПЭТ ограничено низкой доступностью ввиду высокой себестоимости обследования, длительностью процедуры, а также наличием радиационной нагрузки. Новое поколение высокочувствительных 3D ПЭТ-сканеров позволяет снизить дозу облучения с сохранением высокого качества измерения [21].

Кардиальная МРТ является идеальным неинвазивным методом оценки коронарной МСД, позволяющим обнаружить дефекты перфузии миокарда с высоким пространственным разрешением, исследуя трансмуральный кровоток без воздействия ионизирующего излучения, с возможностью комплексного анализа структуры и функции сердца. Полуколичественное определяют индекс резерва миокардиальной перфузии, альтернативу CFR. Однако полуколичественная оценка имеет ограниченную значимость, поскольку расчет данного показателя зависит от состояния перфузии в покое и не позволяет отличить, вызвано ли его снижение исходно усиленной перфузией в покое или снижением на фоне гиперемии. Кроме того, существует нелинейная зависимость между концентрацией контраста в тканях и интенсивностью МРТ-сигнала [22]. Поэтому были введены количественные измерения, позволяющие проводить оценку абсолютного миокардиального кровотока в состоянии покоя и стресса, подобно ПЭТ [23]. Наряду с перфузионной МРТ перспективен другой метод – T1-картирование с выполнением вазодилататорного стресса, позволяющий дифференцировать микрососудистую ишемию, используя время релаксации T1 без применения гадолиниевого контраста [24]. Различия в диагностических характеристиках картирования перфузионной МРТ и стресс-T1 обусловлено разными механизмами обнаружения ишемии. Помимо более высокой диагностической эффективности бесконтрастный метод устраняет ограничения оценки миокардиального кровотока с применением гадолиния, включая артефакты визуализации, длительное время сканирования и вариативность интерпретации результатов между исследователями [25].

Эхокардиографически с помощью импульсно-волнового доплера в покое и после введения дипиридамола/аденозина можно оценивать скорость коронарного кровотока в левой передней нисходящей КА. В отсутствии обструктивного эпикардиального сте-

ноза соотношение гиперемизированного кровотока к абсолютному в состоянии покоя является показателем функции микрососудов. Измерения обычно проводятся в дистальной части КА, поскольку эта позиция за счет близости к грудной стенке позволяет правильно визуализировать. Огибающая и правая КА визуализируются менее, чем в 80% случаев, поэтому данный метод не подходит для диагностики обструктивной ИБС. Ультразвуковая картина скорости кровотока двухфазная, с большим диастолическим компонентом, по причине чего исследуется только диастолическая составляющая [26]. Преимуществами метода являются его низкая стоимость, простота применения, отсутствие ионизирующего излучения и потенциально широкий доступ. Однако имеется зависимость качества изображений от оператора и эхокардиографической визуализации, что может стать проблемой при наличии плохого ультразвукового окна. Тем не менее появляется все больше доказательств того, что сниженный индекс резерва скорости коронарного кровотока, рассчитанный подобным образом, позволяет идентифицировать МСС и стратифицировать риск неблагоприятных событий. Этот метод получил широкое распространение в клиниках, где стресс-ЭхоКГ часто используется в диагностике обструктивной ИБС. В таких случаях дополнительная оценка коронарной микрососудистой функции улучшает стратификацию кардиоваскулярного риска, независимо от регионарной дисфункции во время проведения стресс-ЭхоКГ с добутамином [27].

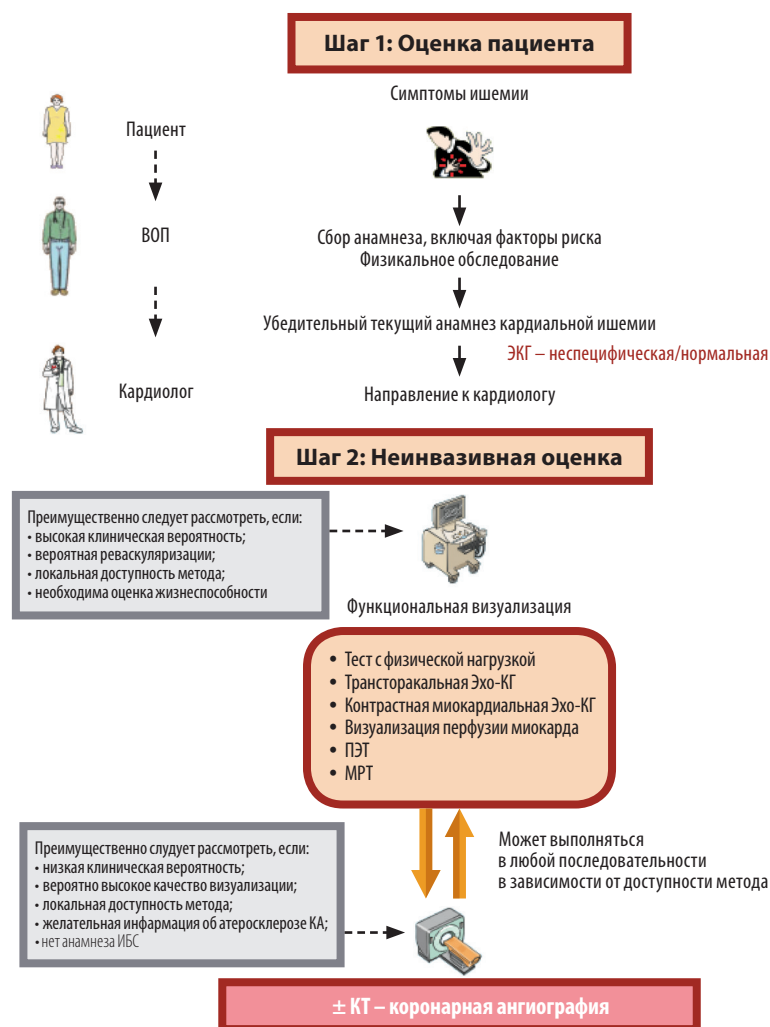
Миокардиальную контрастную стресс-ЭхоКГ можно использовать для количественной оценки глобального резерва перфузии, который с помощью непрерывной инфузии газонаполненных микропузырьков, сходных по размеру и реологическим свойствам с эритроцитами и обнаруживаемых в миокарде с помощью высокоинтенсивных ультразвуковых импульсов, позволяет оценивать перфузию в реальном времени. Отсутствуют крупные исследования с валидизацией данного метода, тем не менее по результатам существующих на сегодняшний день работ, введение контраста значительно улучшает визуализацию границ эндокарда, увеличивает количество пригодных для анализа сегментов ЛЖ и повышает достоверность обнаружения нарушений, особенно у пациентов с неоптимальной визуализацией сердца [28, 29]. Информативность контрастной стресс-ЭхоКГ значительно повышается, если осуществить комбинацию исследования с отслеживанием спеклов, что дополнительно позволяет провести количественный анализ патологических отклонений и уменьшить межоператорскую вариабельность оценки сократимости, перфузии и деформации миокарда [30, 31].

Перфузионная динамическая КТ с анализом первого прохождения контраста основана на том же принципе, что и МРТ с (полу-)количественной оценкой миокардиального кровотока и резерва кровотока [32]. Современные компьютерные томографы имеют пространственное разрешение 0,5 мм с отслеживанием разницы затухания между эндокардом и эпикардом. В настоящее время получены доказательства отличной возможности определять зоны дефектов перфузии миокарда методом объемной КТ сердца (640 срезов толщиной 0,5 мм за один сердечный цикл) в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом (АТФ) (Минасян А. А., Соболева Г. Н., 2022). Принимая во внимание то, что методика позволяет проанализировать анатомию эпикардиальных КА и функцию микрососудов в одном исследовании, КТ может иметь большие перспективы в комплексной оценке пациентов с подозрением на МСС. Однако при всей привлекательности следует помнить, что данные преимущества достигаются более высокой дозой облучения пациента. Долгосрочный кумулятивный риск осложнений от ионизирующего излучения дополняется риском йодсодержащей контраст-опосредованной нефропатии, а также отсутствием возможности повторить функциональное исследование, если оно не явилось диагностическим. Кроме того, быстрый поток контрастного вещества через микроциркуляторное русло само по себе может вызвать преходящие функциональные вазомоторные изменения, вазодилатацию эпикардиальных КА, нарушающих нормальную физиологию с неадекватной дальнейшей оценкой кровотока [33].

Методика ОФЭКТ в анализе коронарной МСД в прошлом имела ограниченную диагностическую ценность из-за используемых для визуализации миокарда радиофармпрепаратов на основе технеция, обладающих низкой экстракцией при первом прохождении, снижением поглощения на высоких скоростях потока, но значительным поглощением печенью и кишечником. Эти факторы, наряду с плохими временным разрешением и чувствительностью камеры, объясняли не удовлетворительную количественную оценку миокардиального кровотока [33]. Однако, благодаря недавнему появлению твердотельных кадмий-цинк-теллуридных детекторов (CZT) и высокочувствительных кардиологических камер, динамическую ОФЭКТ стало возможно использовать для количественной оценки коронарной МСД. Как было показано в проспективном исследовании WATERDAY, метод при сравнении с ПЭТ с ^{15}O -водой имеет высокую диагностическую ценность [34]. Поэтому с помощью ОФЭКТ сердца, применяя различные вазодилататоры (аденозин/АТФ/дипиридамон), у пациентов с МСС можно выявить нарушения перфузии миокарда,

как в состоянии покоя, так и в условиях увеличения миокардиального кровотока, оценив при этом резерв перфузии с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью данных [35, 36]. Тем не менее одной из главных проблем при проведении ОФЭКТ является ослабление излучения при прохождении гамма-квантов через мягкие ткани и костные структуры, что обуславливает появление артефактов, например, у лиц с увеличенными массой тела или молочными железами. В результате специфичность исследования снижается. Избежать этого позволяют гибридные способы визуализации.

Перспективными являются интенсивно развивающиеся такие инновационные методы исследования, как ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, совмещающие анатомию-топогра-

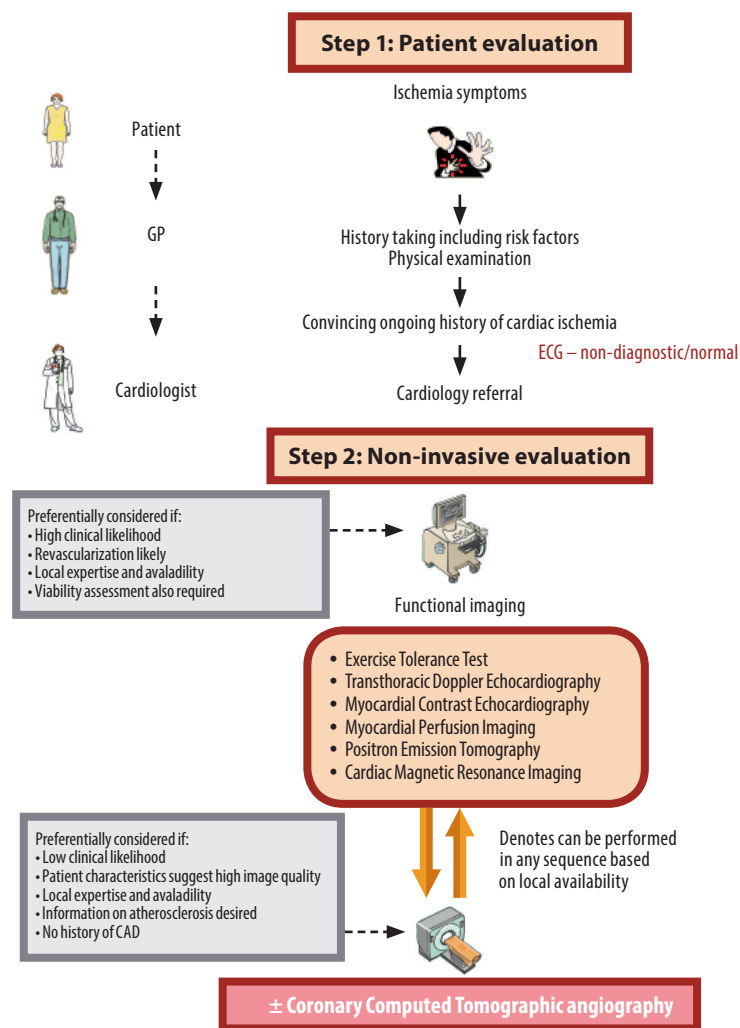


Примечания:

ВОП – врач общей практики, ЭКГ – электрокардиограмма, КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронароангиография, КА – коронарные артерии, Эхо-КГ – эхокардиография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Адаптировано из Kunalan V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur.Heart J., 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Рисунок 1. Инвазивная оценка INOCA



Notes:

GP – general practitioner, ECG – electrocardiogram.

Abridged from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Figure 1. Non-invasive evaluation of INOCA

фическое и функционально-тканевое исследование сердца, в том числе на молекулярно-клеточном уровне. Так, перфузионная, синхронизированная с ЭКГ, ОФЭКТ с радиофармпрепаратами, тропными к неповрежденным кардиомиоцитам, в комбинации с рентгеновской КТ позволяет регистрировать и регионарные, и диффузные нарушения перфузии в покое и в условиях увеличения миокардиального кровотока. В исследованиях доказано, что использование данной методики с коррекцией поглощения излучения более точно определяет локализацию и характер выявленных нарушений перфузии у пациентов с необструктивным поражением КА, верифицируя МСС [37].

Выбор метода инструментального обследования продиктован доступностью аппаратуры, опытом исследователя, клинической

ситуацией, необходимостью повторного динамического обследования, а также пожеланиями самого пациента. Вариант алгоритма неинвазивного обследования представлен на рисунке 1. Согласно последним рекомендациям [1], первая линия тестирования при подозрении на ИБС (с учетом претестовой и клинической вероятности) может быть неинвазивной. В дальнейшем у пациентов без обнаружения обструктивного поражения по данным КТ-КАГ и/или с отсутствием регионарной преходящей ишемии во время функциональных проб, но с наличием симптомов стенокардии, следует рассмотреть проведение функционального обследования на предмет выявления вазомоторных нарушений с помощью неинвазивных методов или инвазивно.

Инвазивное тестирование коронарной вазомоторной дисфункции (эпикардиальной и микрососудистой)

Комплексная инвазивная оценка функции сосудов включает тестирование двух основных механизмов:

- ✓ нарушения эндотелий-независимой микрососудистой вазодилатации, которая определяется величиной резерва коронарного кровотока (CFR) и индекса микрососудистого сопротивления (IMR) с использованием вазодилаторов (аденозин);

- ✓ нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, которая оценивается наличием индукции микрососудистого или эпикардиального спазма после интракоронарного введения ацетилхолина («золотой стандарт» оценки эндотелий-зависимого расширения коронарных сосудов).

Сниженный CFR во время теста с аденозином или микрососудистый спазм во время провокационного теста с ацетилхолином свидетельствуют о функциональной коронарной МСД, повышенный IMR – о наличии фиксированных структурных изменений микроциркуляции.

Стандартным критерием для МСС является документация сниженного CFR и/или возникновение микрососудистого спазма. Однако если эндотелий-независимая вазодилатация с помощью аденозина может быть оценена и неинвазивными визуализирующими методами (что было рассмотрено выше), то ацетилхолин можно вводить только во время инвазивной КАГ. Поэтому еще раз следует подчеркнуть, что без использования теста с ацетилхолином МСС, развивающаяся по механизму микрососудистого спазма, может быть «пропущена».

Многим пациентам в ходе диагностического поиска будет проводиться инвазивная КАГ, что дает возможность в том числе оценить кровотоки функционально, используя

инвазивные методы. У пациентов с симптомами, но без обструктивных поражений КА, такое **комплексное инвазивное тестирование на эндотипы INOCA называется внутрикоронарным функциональным тестированием (ICFT)**. Если обратиться к руководству ЕОК 2019 г. по хроническим коронарным синдромам, то в нем имеется рекомендация IIa (следует рассмотреть) измерения CFR и/или микрососудистого сопротивления на основе использования внутрикоронарного проводника у пациентов со стойкими симптомами и ангиографически неизменными / умеренным стенозированием, не ограничивающим кровоток, КА. Тестирование интракоронарного ацетилхолина подтверждается рекомендацией IIb (можно рассматривать) для оценки коронарного микрососудистого спазма, а для пациентов, у которых предполагается ВСС, рекомендацией IIa – с целью выяснения как эндотелий-зависимых, так и эндотелий-независимых механизмов коронарной МСД [1].

Мощный эндотелий-независимый вазодилататор коронарной микроциркуляции аденозин в катетеризационной лаборатории используется для оценки CFR, IMR и FFR, ацетилхолин – для провокации сосудистого спазма. Нормальным считается индуцированный аденозином CFR > 2,5. Несмотря на присутствующие в исследованиях некоторые различия пороговых значений, в настоящее время существует консенсусное мнение о том, что величину CFR < 2,0 (в пробе с аденозином) следует рассматривать как свидетельство нарушения дилатации коронарных микрососудов [12]. Показатели между 2,0 и 2,5 имеют пограничное клиническое значение.

CFR инвазивно может быть рассчитан двумя способами:

- прямым методом измерения скорости коронарного кровотока с помощью интракоронарного доплеровского проводника (отношение пиковой скорости потока при гиперемии к скорости потока в состоянии покоя), помещенного в исследуемую КА (CFR Doppler) [38];

- косвенно методом термодилуции с помощью проводника, дистальный датчик которого предназначен для измерения как температуры, так и давления (среднее время прохождения болюса физраствора комнатной температуры в состоянии покоя, деленное на среднее время прохождения на фоне гиперемии) (CFR Themo). Большинство исследований, демонстрирующих прогностическую ценность CFR на основе термодилуции, использовали пороговое значение 2,0. Этот метод является наиболее широко используемым в оценке коронарного кровотока, поскольку дает возможность одновременно измерить и FFR с целью исключения или подтверждения наличия гемодинамически значимого стеноза КА [39]. Однако в настоящее время

неясно, какой из двух методов измерения более надежен в определении истинного CFR.

Поскольку величина CFR зависит от состояния и эпикардиальных КА, и микрососудов, в ряде случаев расширение крупных КА при инфузии вазодилататора (невыраженное у пациентов с коронарной МСД) может служить причиной ложной трактовки слабого увеличения коронарного кровотока. Если присутствует гемодинамически значимый стеноз, трудно дифференцировать эпикардиальное и микрососудистое ограничение кровотока. Как упоминалось ранее, величина коронарного кровотока в состоянии покоя является еще одним важным фактором, определяющим CFR: снижение CFR может встречаться у пациентов с высокой скоростью кровотока в покое, но с практически нормальной – на фоне гиперемии [40]. В этом случае низкий CFR будет отражать ограниченный сосудорасширяющий потенциал, когда микроциркуляторное русло по тем или иным причинам (в том числе патологическим) уже расширено в состоянии покоя.

Для преодоления перечисленных ограничений были разработаны независимые от исходного коронарного кровотока параметры, оценивающие минимальное микрососудистое сопротивление во время максимальной гиперемии. Гиперемическое микрососудистое сопротивление (HMR) представляет собой отношение дистального коронарного давления к дистальной пиковой скорости коронарного кровотока, полученной с помощью доплеровского метода. В исследованиях пациентов со стенокардией и необструктивным поражением HMR > 1,9 являлся независимым предиктором рецидивов стенокардии [41]. В качестве еще одной меры сопротивления микрососудов во время гиперемии используется индекс микрососудистого сопротивления IMR, рассчитываемый на основе термодилуции путем умножения дистального коронарного давления на величину, обратную среднему времени прохождения потока во время максимальной гиперемии. Показано, что IMR, не зависящий от состояния эпикардиальных КА, обеспечивает хорошо воспроизводимую оценку МСД [42]. Повышенный IMR (≥ 25) свидетельствует о дисфункции микрососудов. У пациентов со стабильной необструктивной ИБС патологический IMR связан с худшими исходами заболевания.

Несмотря на наличие некоторых неинвазивных подходов (холодовой тест, проба с эргоновином), *инвазивное провокационное тестирование* по-прежнему считается «золотым стандартом» оценки спазма не только микрососудов, но и эпикардиальных КА. Опубликованы результаты исследований, в которых микрососудистый спазм оценивали с помощью холодового теста во время ПЭТ или МРТ. Однако относительно диагностической ценности метода данные доста-

Таблица 2.
Диагностические критерии эндотипов INOCA

№	Эндотипы INOCA	Патофизиология	Диагностические критерии
1	Микрососудистая стенокардия ^а	МСД	Диагностический проводник, аденозиновый тест • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25^б • HMR ≥ 1,9^б Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) • Нет или < 90% уменьшение диаметра • + Стенокардия • + Ишемические изменения ЭКГ
2	Вазоспастическая стенокардия	Эпикардиальный вазоспазм	Диагностический проводник, аденозиновый тест • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) • Уменьшение диаметра ≥ 90% • + Стенокардия • + Ишемические изменения ЭКГ
3	Микрососудистая и вазоспастическая стенокардия	МСД и эпикардиальный вазоспазм	Диагностический проводник, аденозиновый тест • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 • HMR ≥ 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) • Нет или < 90% или ≥ 90% уменьшение диаметра • + Стенокардия • + Ишемические изменения ЭКГ
4	Несердечная боль в груди	–	Диагностический проводник, аденозиновый тест • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) • Нет или < 90% уменьшение диаметра • Стенокардии нет • Нет ишемических изменений ЭКГ
5	ИБС без ограничения потока ^с	Диффузный атеросклероз коронарной артерии	Диагностический проводник, аденозиновый тест • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) • Нет или < 90% уменьшение диаметра • Стенокардии нет • Нет ишемических изменений ЭКГ

Примечания:

а – Эндотелий-независимая МСД может быть диагностирована неинвазивно описанными методами;

б – Значения IMR и HMR представлены в таблице в качестве альтернативных мер;

с – Степень стеноза < 50% по визуальной оценке.

INOCA – ишемия без обструкции коронарных артерий, МСД – микрососудистая дисфункция, FFR – фракционный резерв кровотока, CFR – резерв коронарного кровотока, IMR – индекс микрососудистого сопротивления, HMR – индекс гиперемического сопротивления.

Адаптировано из Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

точно противоречивы, ряд работ демонстрирует лишь умеренную корреляцию с результатами инвазивного внутрикоронарного теста ацетилхолином, требуются дальнейшие наблюдения [43].

В отличие от эпикардиального, прямая визуализация микрососудистого спазма во время внутрикоронарного тестирования невозможна из-за ограниченного пространственного разрешения КАГ. Согласно определению COVADIS, диагноз микрососудистого вазоспазма должен быть поставлен, если ацетилхолин вызывает симптомы стенокардии, сопровождающиеся ишемическими изменениями ЭКГ без какого-либо ангиографически определяемого спазма эпикардиальных КА.

Могут применяться различные сосудосуживающие агенты, провоцирующие спазм. При проведении тестирования с ацетилхолином внутрикоронарно вводят увеличиваемые до 200 мкг дозы препарата, который у здоровых людей вызывает расширение микрососудов за счет высвобождения NO эндотелиальными клетками. Однако увеличение коронарного кровотока ниже 50% уже будет свидетельствовать о наличии коронарной МСД. В отношении использования эргоновина следует отметить, что этот препарат, связываясь с рецепторами серотонина на гладкомышечных клетках сосудов, запускает иные медиаторные механизмы, нежели ацетилхолин. Очаговые спазмы эпикардиальных КА чаще выявляются с помощью эргоновина, тогда как диффузные дистальные – с ацетилхолином. По этой причине для улучшения диагностики некоторыми исследователями рекомендуется применять в провокационных тестах оба вещества. Кроме того, если ранее практиковалось внутривенное (а значит, неселективное) введение эргоновина, которое приводило к более низкой частоте спровоцированных ответов по сравнению с интракоронарным введением, и повышенной частоте осложнений из-за эпизодов длительного вазоспазма нескольких КА, то в настоящее время рекомендовано вводить препарат только внутрикоронарно [44].

В ряде случаев во время проведения провокационного теста наблюдается появление отрицательных зубцов Т на ЭКГ, что является причиной споров о том, следует ли интерпретировать это как свидетельство микрососудистого спазма. Часто провоцируются клинические симптомы не такие, как в повседневной жизни, несмотря на появление горизонтальной депрессии сегмента ST. В этих случаях и у пациентов с неинформативными результатами теста на микрососудистый спазм (воспроизведение симптомов во время теста без признаков ишемии или признаки ишемии без симптомов) дополнительным и потенциально более объективным методом подтверждения ишемии является оценка проходящих метаболических

изменений, например, уровня лактата в коронарном синусе, а также степени насыщения крови кислородом, патологические значения которых также указывают на МСД [45]. Однако для измерения уровня лактата требуется катетеризация правых отделов сердца и коронарного синуса, а также наличие специального устройства определения величины лактата сразу после его получения, что не всегда возможно.

Алгоритм тестирования (ICFT) может выглядеть следующим образом [2]

1. Если при инвазивной КАГ выявлена промежуточная (50%-70% стеноз) степень поражения КА (а в ряде случаев допускается и при диффузном поражении, стенозах средней степени тяжести), для оценки функциональной значимости следует определять FFR.

2. При незначимых (диаметром < 50%) поражениях, промежуточных поражениях с величиной FFR > 0,8 следующим этапом внутрикоронарно вводится ацетилхолин, который способен вызвать спазм как крупных эпикардиальных, так и микрососудов, диагностируя ВСС и МСС:

– появление ЭКГ-признаков и симптомов ишемии миокарда (приступ стенокардии) в отсутствие на КАГ спазма эпикардиальных КА свидетельствует о МСС;

– появление спазма крупных эпикардиальных КА и признаков ишемии миокарда (болевой синдром, подъем или депрессия сегмента ST на 1 мм или более / высокие зубцы T в двух смежных отведениях) свидетельствует о ВСС.

3. При отрицательном тесте с внутрикоронарным введением ацетилхолина (отсутствие спазма и признаков ишемии миокарда) следующим этапом исключают эндотелий-независимую МСД с помощью использования прямого вазодилататора гладкомышечных клеток (например, аденозина). Неадекватное увеличение коронарного кровотока, определяемое по величине CFR, свидетельствует об эндотелий-независимой МСД и наличии МСС.

Наилучшая последовательность инвазивной оценки при диагностике INOCA выбирается, исходя из опыта и предпочтений локальных центров, о чем говорится в опубликованном в 2020 г. консенсусном документе по ишемии при необструктивных КА, в разработке которого участвовали эксперты Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI) в сотрудничестве с Рабочей группой Европейского общества кардиологов по коронарной патофизиологии и микроциркуляции при одобрении исследовательской группой COVADIS [2]. Стандартизированные на основании проведения ICFT диагностические критерии ишемических симптомов вследствие коронарной эпикардиальной и МСД у пациентов с ангинозной болью в грудной клетке представлены в таблице 2.

Table 2.
INOCA endotypes diagnostic criteria

Nº	INOCA endotypes	Pathophysiology	Diagnostic criteria
1	Microvascular angina ^a	CMD	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 ⁶ • HMR ≥ 1,9 ⁶ Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or <90% diameter reduction • + angina • + ischaemic ECG changes
2	Vasospastic angina	Epicardial spasm	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • ≥ 90% diameter reduction • + angina • + ischaemic ECG changes
3	Both microvascular and vasospastic angina	Both CMD and epicardial spasm	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 • HMR ≥ 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or < 90% or ≥ 90% diameter reduction • + angina • + ischaemic ECG changes
4	Non-cardiac chest pain	None	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or < 90% diameter reduction • no angina • no ischaemic ECG changes
5	Non-flow-limiting CAD ^c	Diffuse coronary artery atherosclerosis	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or < 90% diameter reduction • no angina • no ischaemic ECG changes

Notes:

a – Non endothelial dependent microvascular angina may be diagnosed non-invasively by the methods described.

b – IMR and HMR values shown in table as alternative measures of microcirculatory resistance (based on thermodilution or Doppler, respectively).

c – < 50% stenosis severity by visual assessment.

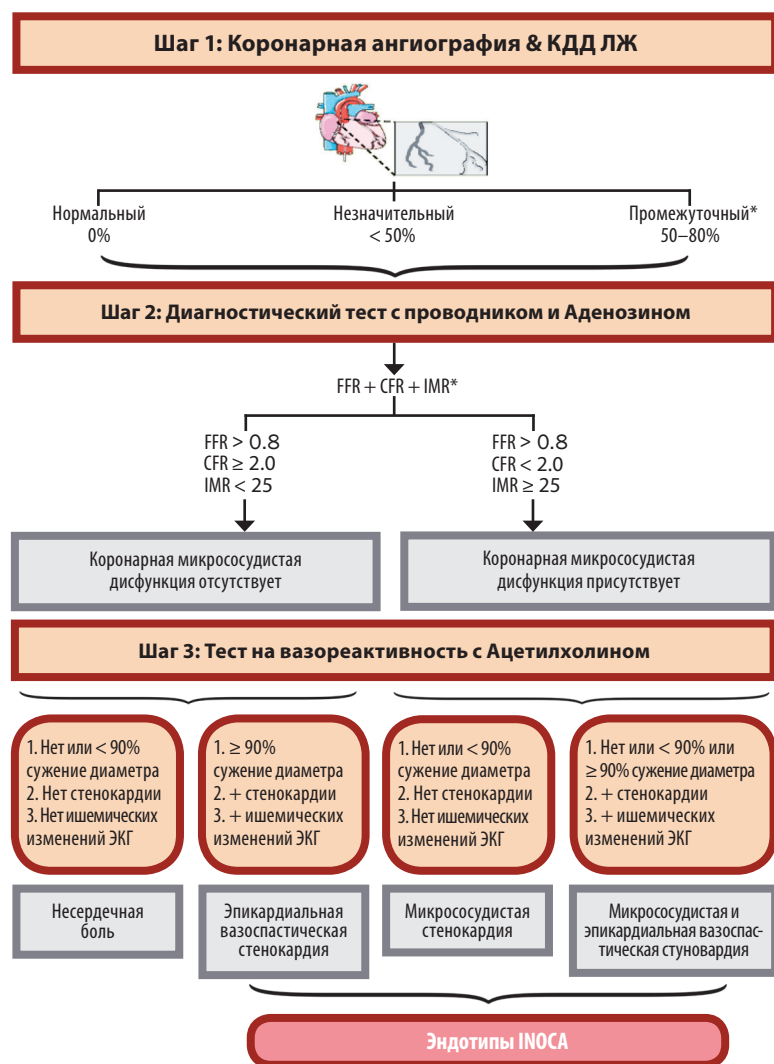
INOCA – Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease, CMD – coronary microvascular dysfunction,

FFR – fractional blood flow reserve, CFR – coronary flow reserve, IMR – microvascular resistance index,

HMR – hyperaemic myocardial velocity resistance.

Adapted from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

В этом же документе предлагается несколько иная последовательность действий в диагностическом алгоритме, которая подразумевает первоочередное проведение теста с аденозином, а затем уже инфузию ацетилхолина (рисунок 2). Указывается также, что лечебное учреждение может предпочесть шаги 1, 3, 2, а в целом для определения наилуч-



Примечания:

*И отрицательные результаты неинвазивного или инвазивного тестирования на эпикардиальную ишемию.

*Комбинированный проводник – альтернативный вариант для измерения FFR, CFR и IMR.

КДД – конечно-диастолическое давление, ЛЖ – левый желудочек, INOCA – ишемия без обструкции коронарных артерий, МСД – микрососудистая дисфункция, FFR – фракционный резерв кровотока, CFR – резерв коронарного кровотока, IMR – индекс микрососудистого сопротивления.

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J. 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Рисунок 2. Инвазивная оценка INOCA

шей последовательности инвазивной оценки при диагностике INOCA необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, инвазивно можно провести оценку:

1) независимой от эндотелия коронарной МСД (измерение CFR, IMR), эндотелий-зависимой коронарной МСД (микрососудистый ответ на ацетилхолин), являющихся механизмами МСД;

2) эндотелий-зависимого ответа эпикардиальных КА на ацетилхолин, что является механизмом ВСС;

3) значимости промежуточных стенозов (измерение FFR), что в ряде случаев необхо-

димо для правильной интерпретации предыдущих показателей (дифференциация вклада в CFR разных сосудистых отделов).

Рассмотренные инвазивные подходы диагностики коронарных вазомоторных нарушений могут быть легко и безопасно применены на практике. Однако число центров в мире, регулярно осуществляющих коронарное функциональное тестирование, невелико. В качестве некоей альтернативы, безусловно не решающей все задачи диагностики, возможно определение задержки скорости прохождения рентген-контрастного вещества во время проведения КАГ, применяя для этого полуколичественный метод подсчета кадров TIMI, который отражает повышенное периферическое сопротивление (известно как «феномен медленного коронарного кровотока»), а также использовать метод оценки наполнения и клиренса контраста в миокарде – MBG (myocardial blush grade) [46]. Однако сегодня при оказании медицинской помощи пациентам со стенокардией без обструктивного изменения КА предпочтение должно отдаваться новым инновационным технологиям диагностики с использованием как неинвазивного, так и инвазивного оснащения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

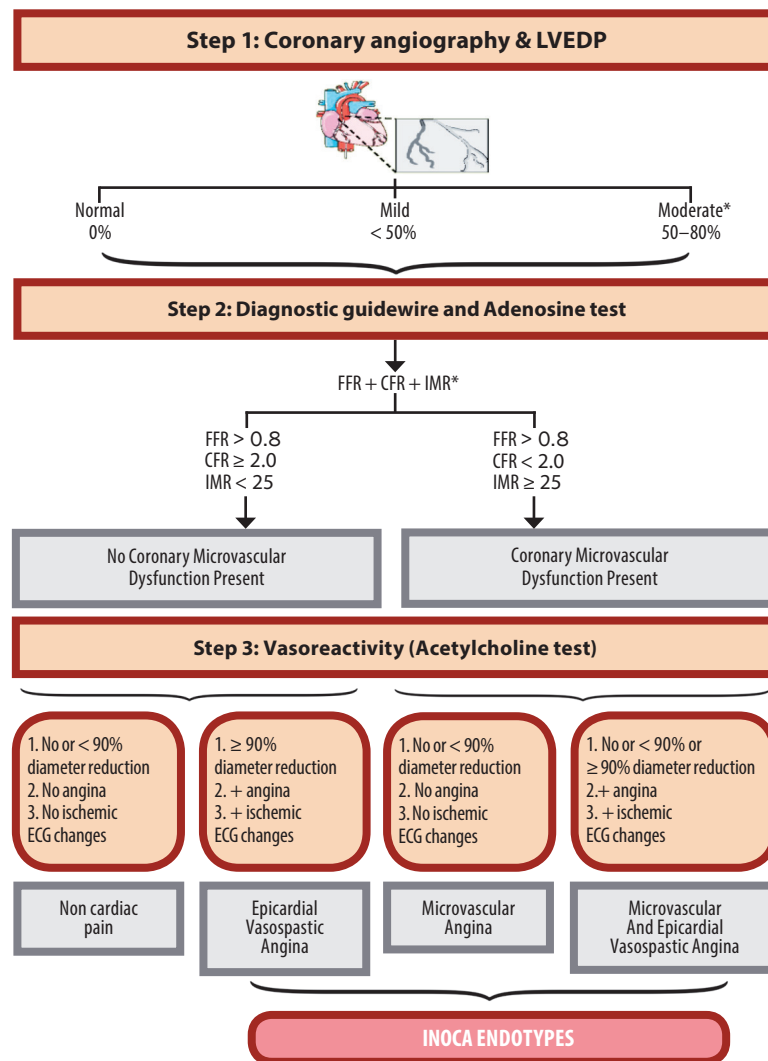
Внедрение современных диагностических возможностей расширяет определение ИБС и лучше отражает фенотипы заболевания. Имеет ли это прогностическое или какое-либо иное влияние в отношении течения заболевания? Стоит ли предпринимать усилия и осуществлять полную оценку сосудистой функции, если КАГ не выявила стенозирующего коронарного атеросклероза?

Результаты более поздних клинических исследований, с применением современных методов верификации диагноза, свидетельствуют о повышении частоты неблагоприятных событий у пациентов с INOCA в сравнении с лицами без симптомов и признаков ишемии. Так, в крупном проекте WISE ежегодный риск смерти, нефатальных ИМ, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности составил > 2,5% к 5-ти годам наблюдения, а к 10-ти годам сердечно-сосудистая смерть / ИМ произошли у 6,7% пациентов с ангиографически интактными КА и у 12,8% пациентов с необструктивной ИБС [47]. Что особенно важно, инвазивно оцененный CFR < 2,32 был лучшим предиктором неблагоприятных исходов в 5-летний период: частота событий составила 27,0% по сравнению с 9,3% у пациентов с CFR ≥ 2,32 (p = 0,01). Еще одно многоцентровое проспективное исследование, проведенное в университетской клинике Тохоку в Японии [48], показало, что пациенты с ВСС и нормальным IMR не демонстрируют практически никакого риска в течение 2,5 лет наблюдения. А вот со-

четание эпикардального коронарного спазма и повышенного микрососудистого сопротивления связано с наиболее неблагоприятным прогнозом, что говорит о влиянии функциональных расстройств микроциркуляции на эпикардальный коронарный кровоток. В мета-анализе [49] частота смерти от всех причин и несмертельного ИМ у пациентов с неструктурной ИБС была значительно выше (1,32/100 человеко-лет), чем у лиц с ангиографически нормальными эпикардальными КА (0,52/100 человеко-лет), а подтвержденная ишемия миокарда с помощью неинвазивных методов визуализации (стресс-ЭхоКГ/МРТ) ассоциировалась с более высокой частотой событий (1,52/100 человеко-лет) по сравнению с ишемией, выявленной с помощью ЭКГ-стресс-теста с нагрузкой (0,56/100 человеко-лет). Помимо увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, у пациентов с INOCA ухудшается качество жизни, повышается риск повторных госпитализаций и повторных КАГ [50].

Наиболее убедительный ответ на поставленный вопрос сегодня дает британское исследование CorMicA, в котором назначение медикаментозной терапии, стратифицированной на основании инвазивного исследования функции КА, улучшало клиническое течение стенокардии и качество жизни на протяжении 12 месяцев наблюдения. Кроме того, многочисленные рутинные обследования данной категории пациентов в динамике, не влияющие на течение заболевания и лечебную тактику, представляют существенное финансовое бремя для службы здравоохранения во всех странах с разными возможностями и бюджетом. Поэтому очевидно, что комплексная оценка функциональных аномалий как в эпикардальных КА, так и в коронарном микроциркуляторном русле у пациентов без обструктивной ИБС, необходима.

Как уже упоминалось, у значительной части пациентов с МСС стандартные визуализирующие методики дадут отрицательные результаты, поскольку ишемия не соответствует сегментарному зонированию, ограничиваясь субэндокардиальным слоем. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по хроническим коронарным синдромам, а также консенсусный документ экспертов предлагают рассмотреть ICFT у всех пациентов с ANOCA с персистирующими симптомами стенокардии [1, 2]. Поэтому современные алгоритмы диагностики INOCA в целом требуют инвазивной физиологической оценки кровотока. В то же время при существующей тенденции более частого использования КТ-КАГ в качестве теста первой линии у лиц с подозрением на ИБС неинвазивные визуализирующие методы исследования требуют лучшей валидации. В настоящее время происходит совершенствование диагностических технологий, более широкое использование которых может



Notes:

*And negative non-invasive or invasive testing for epicardial ischemia.

*Combo wire is an alternative option to measure FFR, CFR and IMR.

LVEDP – left ventricular end-diastolic pressure, INOCA – Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease, FFR – fractional blood flow reserve, CFR – coronary flow reserve, IMR – microvascular resistance index.

Abridged from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Figure 2. Invasive evaluation of INOCA

способствовать точной диагностике, а значит стратификации риска и возможности оптимизации таргетной терапии этой категории пациентов. В том числе в тех сложных случаях, когда мы имеем дело с сохраняющейся стенокардией после оптимальной реваскуляризации или с достаточно распространенными клиническими фенотипами, сочетающими стенозирующий коронарный атеросклероз и вазомоторные расстройства, эпикардальные и микрососудистые.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitol P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Colin Berry, Escaned J., Maas A. H. E. M., Prescott E., Karam N., Appelmann Y., Fraccaro C., Buchanan G.L., Manzo-Silberman S., Al-Lamee R., Regar E., Lansky A., Abbott J.D., Badimon L., Duncker D.J., Mehran R., Capodanno D., Baumbach A. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Solovov S.P. Stenokardiya bez obstruktsionnogo porazheniya koronarnykh arterij (chast 1). Patofiziologicheskie aspekty razvitiya [Angina without obstructive lesion coronary arteries (Part 1). Pathophysiological aspects of development]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski*, 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1274–1283. doi: 10.51922/2616-633X.2021.5.2.1274. (in Russian).
- Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., Cauty J., Cenko E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa Y.C., Koller A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vavilakis M., de Wit C., Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*, 2020, vol. 116, no. 4, pp. 741–755. doi: 10.1093/cvr/cvaa003.
- Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U., Shimokawa H., Bairey Merz C.N. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 2565–2568. doi: 10.1093/eurheartj/ehv351.
- Gulov M.K., Abdulloev S.M., Gulbekova Z.A., Makhmudov K.R. Skrinig faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy sredi naseleniya visokogornoi mestnosti Tajikistana. [Screening of risk factors of chronic non-communicable diseases among population of the highlands in Tajikistan]. *Vestnik Avicenni*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 209–221. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-2-209-221. (in Russian).
- Sato K., Kaikita K., Nakayama N., Horio E., Yoshimura H., Ono T., Ohba K., Tsujita K., Kojima S., Tayama S., Hokimoto S., Matsui K., Sugiyama S., Yamabe H., Ogawa H. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. e000227. doi: 10.1161/JAHA.113.000227.
- Pristipino C., Beltrame J.F., Finocchiaro M.L., Hattori R., Fujita M., Mongiardo R., Cianflone D., Sanna T., Sasayama S., Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*, 2000, vol. 101, pp. 1102–1108. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1102.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.-S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabatè M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.M. ESC Committee for Practice Guidelines; Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart F., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Reviewers D.; Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hämäläinen M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni P.A., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons-Sel A., Sirnes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirir A., Zamorano J.L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, pp. 2949–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
- Kanatsuka H., Eastham C.L., Marcus M.L., Lamping K.G. Effects of nitroglycerin on the coronary microcirculation in normal and ischemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, vol. 19, pp. 755–763.
- Mitkovskaya N.P., Laskina O.V., Teefy P. Nestabilnaya stenokardiya ili nestabilnii koronarnii sindrom? [Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 944–978. (in Russian).
- Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., Crea F., Shimokawa H., Sechtem U., Kaski J.C., Bairey Merz C.N. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 250, pp. 16–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Jansen T.P.J., Elias-Smale S.E., Oord S.V.D., Gehlmann H., Dimitriu-Leen A., Maas A.H.E.M., Konst R.E., van Royen N., Damman P. Sex Differences in Coronary Function Test Results in Patient with Angina and Nonobstructive Disease. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 8, pp. 750071. doi: 10.3389/fcvm.2021.750071.
- Cassar A., Chareonthaitawee P., Rihal C.S., Prasad A., Lennon R.J., O Lerman L., Lerman A. Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 237–244. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.841056.
- Okumura K., Yasue H., Matsuyama K., Goto K., Miyagi H., Ogawa H., Matsuyama K. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*, 1988, vol. 12, pp. 883–888. doi: 10.1016/0735-1097(88)90449-4.
- Layland J., Carrick D., Lee M., Oldroyd K., Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, vol. 7, pp. 581–591. doi: 10.1016/j.jcin.2014.02.009.
- Taghetti V.R., Hachamovitch R., Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., Hainer J., Dorbala S., Blankstein R., Di Carli M.F. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 1, pp. 19–27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939.
- Taghetti V.R., Shaw L.J., Cook N.R., Murthy V.L., Shah N.R., Foster C.R., Hainer J., Blankstein R., Dorbala S., Di Carli M.F. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*, 2017, vol. 135, no. 6, pp. 566–577. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
- Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S., Sato K., Sugisawa J., Matsumoto Y., Miyata S., Sakata Y., Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 19, pp. 2350–2360. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
- Lanza G.A., Camici P.G., Galiuto L., Niccoli G., Pizzi C., Di Monaco A., Sestito A., Novo S., Piscione F., Tritto I., Ambrosio G., Bugiardini R., Crea F., Marzilli M. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, vol. 14, pp. 1–18. doi: 10.2459/JCM.0b013e328351680f.
- Schepis T., Gaemperli O., Treyer V., Valenta I., Burger C., Koepfli P., Namdar M., Adachi I., Alkadhi H., Kaufmann P.A. Absolute quantification of myocardial blood flow with ¹³N-ammonia and 3-dimensional PET. *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, pp. 1783–1789. doi: 10.2967/jnumed.107.044099.
- Utz W., Niendorf T., Wassmuth R., Messroghli D., Dietz R., Schulz-Menger J. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2007, vol. 25, pp. 1131–1135. doi: 10.1002/jmri.20910.
- Engblom H., Xue H., Akil S., Carlsson M., Hindorf C., Oddstig J., Hedeer F., Hansen M.S., Aletras A.H., Kellman P., Arheden H. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, vol. 19, p. 78. doi: 10.1186/s12968-017-0388-9.
- Levett E., Piechnik S.K., Liu A., Wijesurendra R.S., Mahmood M., Ariga R., Francis J.M., Greiser A., Clarke K., Neubauer S., Ferreira V.M., Karamitsos T.D. Adenosine stress CMR T1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 81. doi: 10.1186/s12968-017-0397-8.
- Nazir M.S., Bustin A., Hajhosseiny R., Yazdani M., Ryan M., Vergani V., Neji R., Kunze K.P., Nicol E., Masci P.G., Perera D., Plein S., Chiribiri A., Botnar R., Prieto C. High-resolution non-contrast free-breathing coronary cardiovascular magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: validation against invasive coronary angiography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2022, vol. 24, no. 1, p. 26. doi: 10.1186/s12968-022-00858-0.
- Meimoun P., Sayah S., Tcheuffa J.C., Benali T., Luyck-Bore A., Levy F., Tribouilloy C. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J. Am. Soc. Echocardiogr*, 2006, vol. 19, no. 10, pp. 1220–1228. doi: 10.1016/j.echo.2006.04.028.
- Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Bovenzi F., Sicari R. Prognostic meaning of coronary microvascular disease in type 2 diabetes mellitus: a transtho-

- racic Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, vol. 27, pp. 742-748. doi: 10.1016/j.echo.2014.02.010.
28. Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., Becher H., Belcik J.T., Bierig M., Choy J., Gaibazzi N., Gillam L.D., Janardhanan R., Kutty S., Leong-Poi H., Lindner J.R., Main M.L., Jr W.M., Park M.M., Senior R., Villanueva F. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018, vol. 31, no. 3, pp. 241-274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013.
 29. Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I. Vozmozhnosti kontrastnoj stress-ekhhokardiografii v vyvaylenii ishemii miokarda u bolnyh s razlichnym porazheniem koronarnogo rusla [Comparison of myocardial contrast stress-echocardiography and standard stress-echocardiography in detecting myocardial ischemia in patients with different severity of coronary artery stenoses]. *Ter arhiv*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 45-50. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000506. (in Russian).
 30. Karagodin I., Genovese D., Kruse E., Patel A.R., Rashedi N., Lang R.M., Mor-Avi V. Contrast-enhanced echocardiographic measurement of longitudinal strain: accuracy and its relationship with image quality. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 36, no. 3, pp. 431-439. doi: 10.1007/s10554-019-01732-4.
 31. Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I. Tekhnologiya spekl-treking v sochetanii s miokardialnoj kontrastnoj stress-ekhhokardiografiej - dopolnitelnyj sposob ocenki ishemii miokarda [Myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography - an additional method for assessment of myocardial ischemia]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. 43-52. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211602143. (in Russian).
 32. Ho K-T, Ong H-Y, Tan G., Yong Q-W. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, vol. 16, pp. 300-306. doi: 10.1093/ehjci/jeu200.
 33. Mathew R.C., Bourque J.M., Salerno M., Kramer C.M. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2020, vol. 13, no. 7, pp. 1577-1590. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.006.
 34. Agostini D., Roule V., Nganoa C., Roth N., Baavour R., Parienti J.-J., Beygui F., Manrique A. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: Head to head comparison with 150-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, vol. 45, pp. 1079-1090. doi: 10.1007/s00259-018-3958-7.
 35. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Iu.A., Chernysheva I.E., Ioseliani D.G. Primenenie odnofotonnoj emissionnoj kompyuternoj tomografii s 99Tc-MIBI v sochetanii s farmakologicheskoy proboj s adenozintrifosfatom natriya v diagnostike ishemii miokarda u bolnyh mikrovaskulyarnoj stenokardiej [Adenosine triphosphate stress (99m)Tc-MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of myocardial ischemia in patients with Microvascular Angina]. *Kardiologiya*, 2014, vol. 54, no. 7, pp. 4-8. doi: 10.18565/cardio.2014.74-8. (in Russian).
 36. Karpova I.E., Soboleva G.N., Samoilenko L.E., Karpov YU.A. Sovremennyye metody diagnostiki ishemii miokarda u bolnyh kardialnym sindromom H. [Modern diagnosis of myocardial ischemia in patients with cardiac syndrome X]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2013, vol. 8, no. 2(20), pp. 57-60. (in Russian).
 37. Khachirova E.A., Samojlenko L.E., Shevchenko O.P. Odnofotonnaya emissionnaya komp'yuternaya tomografiya s korrekciej attenuatsii v verifikatsii narushenij mikrocirkulyatsii miokarda u pacientov s bolevym sindromom v grudnoj kletke i intaktnymi koronarnymi arteriyami [Single-photon emission computed tomography with attenuation correction for verification of microcirculatory disorders in patients with chest pain and intact coronary arteries]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik chelovek i ego zdorov'e*, 2017, vol. 1, pp. 29-34. doi: 10.21626/vestnik/2017-1/05. (in Russian).
 38. Everaars H., de Waard G.A., Driessen R.S., Danad I., van de Ven P.M., Raijmakers P.G., Lammertsma A.A., van Rossum A.C., Knaapen P., van Royen N. Doppler flow velocity and thermolulution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [150]H2O PET. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, vol. 11, pp. 2044-2054. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.011.
 39. Barbato E., Aarnoudse W., Aengevaeren W.R., Werner G., Klaus V., Bojara W., Herzfeld I., Oldroyd K.G., Pijls N.H.J., De Bruyne B. Validation of coronary flow reserve measurements by thermolulution in clinical practice. *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, pp. 219-223. doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.009.
 40. Suppogu N., Wei J., Quesada O., et al. Angina relates to coronary flow in women with ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2021, vol. 333, pp. 35-39. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.064.
 41. Sheikh A.R., Zeitz C.J., Rajendran S., Di Fiore D.P., Tavella R., Beltrame J.F. Clinical and coronary haemodynamic determinants of recurrent chest pain in patients without obstructive coronary artery disease - a pilot study. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 267, pp. 16-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.077.
 42. Ng M.K., Yeung A.C., Fearon W.F. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 17, pp. 2054-2061. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522.
 43. AlBadri A., Wei J., Mehta P.K., Landes S., Petersen J.W., Anderson R.D., Samuels B., Azarbal B., Handberg E.M., Li Q., Minissian M., Shufelt C., Pepine C.J., Bairey Merz C.N. Acetylcholine versus cold pressor testing for evaluation of coronary endothelial function. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, pp. e172538. doi: 10.1371/journal.pone.0172538.
 44. Buxton A., Goldberg S., Hirshfeld J.W., Wilson J., Mann T., Williams D.O., Overlie P., Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol*, 1980, vol. 46, pp. 329-334. doi: 10.1016/0002-9149(80)90080-6.
 45. Lee B.K., Lim H.S., Fearon W.F., Yong A.S., Yamada R., Tanaka S., Lee D.P., Yeung A.C., Tremmel J.A. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 12, pp. 1054-1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636.
 46. Beltrame J.F., Limaye S.B., Horowitz J.D. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*, 2002, vol. 97, no. 4, pp. 197-202. doi: 10.1159/000063121.
 47. Kothawade K., Bairey Merz C.N. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol*, 2011, vol. 36, no. 8, pp. 291-318. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2011.05.002.
 48. Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S., Sato K., Sugisawa J., Matsumoto Y., Miyata S., Sakata Y., Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 19, pp. 2350-2360. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
 49. Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L., Chang S.M., Humphries K.H., Marzilli M., De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2135-2146. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
 50. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 254, pp. 1-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052.

Посмнута 09.02.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1442>

СРАВНЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ОТДАЛЕННОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТАЛЬНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА «ПЛАНИКС-Э» И ЗАРУБЕЖНЫМИ АНАЛОГАМИ

И. Е. Андралойть

РНПЦ «Кардиология», 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург 110

УДК 616.126.52-089.843-089.17:612.15

Ключевые слова: протезы клапанов сердца, Планикс-Э, St. Jude, МедИнж-2, протезирование аортального клапана, феномен «протез-пациент несоответствие».**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** И. Е. Андралойть. Сравнение гемодинамических параметров и отдаленного прогноза у пациентов после аортального протезирования искусственными клапанами сердца «Планикс-Э» и зарубежными аналогами. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1442–1447.

В данной статье представлены ближайшие и отдаленные результаты протезирования аортального клапана искусственными двустворчатыми протезами клапанов сердца 422 пациентам. Для протезирования использовались искусственные клапаны сердца (ИКС) Планикс-Э, МедИнж-2, Carbomedics, ATS Medtronic, St. Jude Medical с посадочными размерами 19, 21 и 23 мм. Проанализированы госпитальные и отдаленные результаты непосредственно в зависимости от применяемого типа-размера ИКС. Отмечается достоверное снижение пикового и среднего трансклапанного градиента на всех аортальных протезах ($p < 0,0015$), а также увеличение эффективной площади открытия (ЭПО) аортального клапана. ЭПО протеза «Планикс Э» достоверно не отличалась от зарубежных аналогов для каждого типоразмера. ЭПО протезов St. Jude Medical была достоверно больше в сравнении с протезами Sorin Carbomedics ($p > 0,005$). Пиковый градиент протезов достоверно отличался между собой для различных типов ИКС ($p = 0,007$). Наибольший максимальный трансклапанный градиент был на протезах Sorin Carbomedics. Средний градиент давления достоверно отличался между протезами ($p < 0,05$).

Феномен «протез-пациент несоответствие» (ППН) умеренной степени в послеоперационном периоде наблюдался у 30,3% пациентов, тяжелой степени – 4,1 %. У пациентов, которым были имплантированы протезы «Планикс-Э», феномен ППН тяжелой степени наблюдался у 3,2 % пациентов, что достоверно не отличалось от зарубежных аналогов. ППН умеренной степени встречался реже всего на протезах «Планикс-Э» и ATS Medtronic (в 27,80 и 28,60 % соответственно). Общая госпитальная летальность составила 3,4%. Риск развития умеренного ППН составил 1,66 (95% ДИ 1,087 – 2,539, $p = 0,19$). Медиана среднего периода наблюдения составила 3,4 (2,12÷5,93) года. Достоверных различий 3- и 5-летней выживаемости между пациентами с развитием или без развития феномена «протез-пациент несоответствия» выявлено не было (log-rank test, $p = 0,539$). Среди ИКС «Планикс-Э» пятилетняя выживаемость составила 87%. Феномен ППН достоверно не влиял на отдаленную выживаемость. Аортальные протезы «Планикс-Э» не уступают по гемодинамическим показателям аналогичным зарубежным протезам, при этом риск развития умеренного ППН достоверно меньше.

COMPARISON OF HEMODYNAMIC PARAMETERS AND LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT USING PLANIKS-E AND FOREIGN EQUIVALENTS

Ihar Andraloits

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology"

Key words: artificial heart valves, "Planiks-E", aortic valve replacement, St. Jude Medical, MedIng-2, "prosthesis-patient mismatch" phenomenon.**FOR REFERENCES.** Ihar Andraloits. Comparison of hemodynamic parameters and long-term prognosis in patients after aortic valve replacement using Planiks-E and foreign equivalents. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1442–1447.

The article presents the results of aortic valve replacement with artificial prosthetic heart valves. The study comprised 422 patients after aortic valve replacement with mechanical bicuspid valve prostheses of 19, 21, and 23 mm. The valves used were «Planiks-E», MedInj-2, Carbomedics, ATS Medtronic, St. Jude Medical. Hospital and long-term results are analyzed directly depending on the type-size of the AMHV used. There was a significant decrease in the peak and average transvalvular gradient on the all aortic valves ($p < 0.0015$), as well as an increase in the effective orifice area (EOA) of the aortic valve. EOA of the prosthesis «Planiks E» was not significantly different from that of its foreign equivalents. The EOA of St. Jude Medical prostheses was significantly larger compared to the Sorin Carbomedics prostheses ($p > 0.005$). The peak and mean gradients were different significantly ($p = 0.007$ and $p < 0.05$). The highest maximum systolic gradient was observed with Sorin Carbomedics

prostheses. The phenomenon of prosthesis-patient mismatch of moderate degree in the early postoperative period was observed in 30.3% of patients, and in 4.1% it was severe. For «Planiks-E» prostheses, severe PPM was observed in 3.2% of patients. «Planiks-E» and ATS Medtronic prostheses were less common related to moderate PPM, in 27.80% and 28.60% correspondently. Overall hospital mortality was 3.4%. The risk of developing moderate PPN was 1.66 (95% CI 1.087 – 2.539, $p = 0.19$). The follow-up period mediana was 3.4 (2.12–5.93) years. There were no significant differences in survival between patients without or with different PPM degrees (log-rank test, $p = 0.539$). Among «Planiks-E» the five-year survival rate was 87%. The PPN phenomenon did not significantly affect long-term survival. The heart valve prosthesis «Planiks-E» is comparable in its hemodynamic parameters to similar imported prostheses, the risk of moderate PPN being significantly lower.

Протезирование аортального клапана является наиболее распространённой операцией при коррекции порока аортального клапана. Механические протезы по-прежнему остаются наиболее имплантируемые в аортальной позиции. Пациенты с небольшим аортальным кольцом часто являются сложными для хирурга с точки зрения выбора идеального протеза, так как эффективная площадь отверстия протеза после имплантации в сердце пациента меньше, чем у клапана здорового человека. Это может приводить к остаточному градиенту давления между левым желудочком и аортой в послеоперационном периоде, при удовлетворительной функции протеза. Неадекватно выбранный протез малого диаметра может predispose к неблагоприятному результату вследствие развития феномена «протез-пациент несоответствия» с высоким остаточным трансклапанным градиентом. Единственный параметр, который был утверждён для выявления ППН – это индексированная ЭПО (иЭПО), то есть ЭПО протеза, делённая на площади поверхности тела (ППТ) пациента (иЭПО = ЭПО/ППТ). Тяжёлым ППН считается, если иЭПО меньше или равна $0,65 \text{ см}^2/\text{м}^2$, умеренным при значениях иЭПО от $0,65$ до $0,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$. Согласно исследованию Afonso B. Freitas-Ferraz с соавторами, пациенты с узким аортальным кольцом и небольшим корнем аорты имеют худший прогноз оперативного лечения (аортального протезирования). У данной группы пациентов в послеоперационном периоде также отмечаются худшие показатели гемодинамики, выше смертность в раннем и отдалённом послеоперационном периодах, увеличивается количество ишемических сердечно-сосудистых событий и инсульта [1-4]. Учитывая этот фактор, на основании работы протезов малого диаметра складывается общая картина о гемодинамических характеристиках протеза. Поэтому было проведено сравнение зарубежных аналогов искусственных аортальных клапанов сердца с отечественными ИКС «Планикс-Э» малых диаметров.

Цель

Цель данного исследования – оценка и сравнение гемодинамических параметров, частоты развития феномена протез-пациент несоответствия и отдаленной выживаемости у пациентов после протезирования аортального клапана ИКС «Планикс-Э» и зарубежными аналогами.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, которым имплантированы аортальные ИКС диаметром 19 мм, 21 мм и 23 мм. Общее количество составило 422 пациента. Все они были прооперированы в условиях РНПЦ «Кардиология».

При протезировании аортального клапана использовались механические двустворчатые протезы Мединж-2 (86), Sorin Carbomedics (37), St. Jude Medical (39), а также отечественные «Планикс-Э» (253). Распределение по размерам использованных протезов приведено в таблице 1.

Результаты

При анализе полученных результатов не было выявлено достоверных отличий между эффективной площадью отверстия (ЭПО) в группе протезов 19 мм размера ($p = 0,455$). Среди типоразмеров ИКС 21 мм и 23 мм определено достоверное отличие ЭПО внутри каждого типоразмера ($p = 0,019$ и $p = 0,033$, соответственно). Оценивая эффективную

Таблица 1.
Типы и размеры протезов аортального клапана

Table 1.
Types and sizes of aortic valve prostheses

Вид протеза аортального клапана	Размер протеза			Общее количество
	19 мм	21 мм	23 мм	
ATS Medtronic	–	5	2	7
Sorin Carbomedics	3	9	25	37
St. Jude Medical механический	6	16	17	39
Мединж-2	9	24	53	86
«Планикс-Э»	20	81	152	253
Общее количество	38	135	249	422
	9%	32%	59%	100%

Размер протеза	Тип протеза Аок	ЭПО Аок, см ²	иЭПО, см ² /м ²	РА _{Кмакс} , мм рт.ст.	РА _{Кср} , мм рт.ст.
19	МедИнж-2	1,27 ± 0,16	0,75 ± 0,14	36,69 ± 8,24	20,38 ± 6,21
	Планикс-Э	1,24 ± 0,21	0,75 ± 0,19	36,64 ± 12,73	19,8 ± 7,42
	Sorin Carbomedics	1,2 ± 0,1	0,71 ± 0,18	52,75 ± 20,78	32 ± 15,87
	St. Jude механический	1,38 ± 0,2	0,77 ± 0,15	27,33 ± 7,66	14 ± 4,65
	p*	0,455	0,969	0,043	0,021
21	МедИнж-2	1,46 ± 0,2	0,8 ± 0,17	32,76 ± 15,03	18,22 ± 7,65
	Планикс-Э	1,54 ± 0,21	0,9 ± 0,17	29,78 ± 11,59	15,9 ± 6,8
	ATS Medtronic	1,46 ± 0,11	0,91 ± 0,08	31,74 ± 8,18	18,75 ± 5,25
	Sorin Carbomedics	1,44 ± 0,17	0,9 ± 0,16	34,21 ± 11,48	18,56 ± 6,39
	St. Jude механический	1,69 ± 0,35	0,94 ± 0,23	25,51 ± 9,13	13,19 ± 4,67
	p*	0,019	0,101	0,318	0,133
23	МедИнж-2	1,82 ± 0,24	0,95 ± 0,16	29,24 ± 10,35	16,44 ± 5,64
	Планикс-Э	1,8 ± 0,25	0,97 ± 0,16	27,29 ± 9,48	14,46 ± 5,48
	ATS Medtronic	1,8 ± 0,28	0,88 ± 0,12	25,22 ± 15,25	13,5 ± 9,19
	Sorin Carbomedics	1,7 ± 0,28	0,92 ± 0,2	31,41 ± 9,74	17,04 ± 5,41
	St. Jude механический	1,97 ± 0,32	1 ± 0,16	19,91 ± 8,62	11,14 ± 4,83
	p*	0,031	0,457	0,007	0,006

* — в ANOVA при сравнении между различными типами протезов

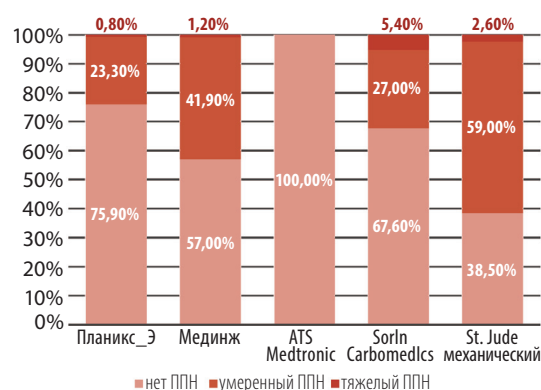
Таблица 2.
Сравнение гемодинамических показателей имплантированных ИКС

Table 2.
Comparison of hemodynamic parameters of implanted valves

площадь отверстия зарубежных протезов с «Планикс-Э» выявлено, что ЭПО отечественных протезов с диаметром 21 мм больше практически всех зарубежных аналогов, а разница ЭПО колебалась от 0,08 см² до 0,1 см². Исключением были протезы St. Jude Medical, где эффективная площадь отверстия была больше «Планикс-Э» на 0,15 см². Среди протезов 19 мм и 23 мм ЭПО «Планикс-Э» была больше, чем на протезах ATS Medtronic и Sorin Carbomedics, а отличие колебалось от 0,04 см² до 0,1 см². Данный гемодинамический показатель незначительно отличался на протезах МедИнж-2 и был больше в сравнении с «Планикс-Э» на 0,02–0,03 см². На протезах St. Jude Medical 19 мм и 23 мм определена большая ЭПО, чем на ИКС «Планикс-Э». ЭПО «Планикс-Э» 19 мм и 23 мм составляло 1,24 см² и 1,8 см², что на 0,14 см² и на 0,18 см² меньше по отношению к St. Jude Medical таких же размеров. При более детальном анализе ЭПО протезов всех производителей было получено достоверное отличие ЭПО только между протезами St. Jude Medical и Sorin Carbomedics в каждом типоразмере (p > 0,005).

Рисунок 1.
Прогнозирование развития феномена «протез-пациент несоответствия» на этапе до имплантации

Figure 1.
Predicting the development of the "prosthesis-patient mismatch" phenomenon at the stage before implantation



Трансаортальный максимальный градиент (РА_{ОКмакс}) на протезах с посадочным диаметром 19 мм составил 38,35 ± 10,56 мм рт.ст. Наименьшим данный показатель был на протезах St. Jude Medical (27,33 ± 7,66 мм рт.ст.). На протезах «Планикс-Э» максимальный транспротезный градиент был 36,64 ± 12,73 мм рт.ст., что в среднем на 9,31 мм рт.ст. больше по отношению к протезам St. Jude Medical, но на 16,11 мм рт.ст. меньше, чем на протезах Sorin Carbomedics и одинаково с протезами МедИнж-2. Стоит отметить, что максимальные трансклапанные градиенты на протезах 19 мм достоверно не отличались между собой (p = 0,063). На протезах 21 мм РА_{ОКмакс} был минимальным на протезах «Планикс-Э» и St. Jude Medical, 29,78 ± 11,59 мм рт.ст. и 25,51 ± 9,13 мм рт.ст. Максимальным данный показатель был на протезах Sorin Carbomedics (34,21 ± 11,48 мм рт.ст.), на протезах МедИнж-2 и ATS Medtronic 32,76 ± 15,03 мм рт.ст. и 31,74 ± 8,18 мм рт.ст. соответственно. Достоверного отличия пикового градиента между протезами диаметром 21 мм разных производителей не было выявлено (p = 0,318). Пиковый градиент на протезах с посадочным диаметром 23 мм достоверно различался между собой (p = 0,007). На протезах «Планикс-Э» данный показатель составлял 27,29 ± 9,48 мм рт.ст., что было больше на 7,38 мм рт.ст. и на 2,27 мм рт.ст., чем на протезах St. Jude Medical и ATS Medtronic соответственно. Наибольшим максимальный транспротезный градиент был на протезах Sorin Carbomedics и составил 31,41 ± 9,74 мм рт.ст. При сравнении показателей среднего градиента давления на исследуемых протезах не было выявлено достоверных различий (p < 0,05), за исключением РА_{ОКср} на протезах с посадочным диаметром 21 мм (p = 0,133). Максимальным РА_{ОКср} был на всех типоразмерах протезов Sorin Carbomedics, а отличие колебалось от 2,5 мм рт.ст. до 12 мм рт.ст. в сравнении с ИКС «Планикс-Э». Наименьшими были средние градиенты давления на протезах St. Jude Medical и, в среднем, они отличались на 2–3 мм рт.ст. от ИКС «Планикс-Э». Данные представлены в таблице 2.

Определено, что уже на этапе выбора ИКС возникновение феномена «протез-пациент несоответствие» (ППН) умеренной степени предполагалось у 128 пациентов среди всех пациентов (30,3% случаев), что больше на 7% при прогнозировании данного феномена по отношению к ИКС «Планикс-Э». ППН тяжелой степени прогнозировался у 1,4% пациентов от общего числа имплантированных протезов. Однако, вероятность развития данного феномена тяжелой степени прогнозировалась практически в два раза меньше среди пациентов с имплантацией «Планикс-Э» и составляла 0,8%, а на зарубежных аналогах у 2,4% ($\chi^2 = 17,418$, p = 0,001). В 68,2% слу-

чаев от общего числа (228 пациентов) данный феномен не прогнозировался. Среди пациентов, которым планировалась имплантация ИКС «Планикс-Э», развитие феномена ППН не прогнозировалось у 75,9% (данные на рисунке 1). Наиболее часто феномен ППН тяжелой степени прогнозировался на протезах Sorin Carbomedics и St.Jude Medical, 5,4% и 2,6%, соответственно. Это значительно отличалось от прогнозируемого ППН тяжелой степени на протезах «Планикс-Э». На протезах МедИнж-2 и St.Jude Medical чаще всего прогнозировался ППН умеренной степени, 41,9% и 59%. На протезах Sorin Carbomedics прогнозирование умеренного ППН было на 4% больше по отношению к ИКС «Планикс-Э». Стоит отметить, что на протезах ATS Medtronic ППН тяжелой степени не прогнозировался вовсе.

В раннем послеоперационном периоде феномен ППН тяжелой степени развился у 4,1 % пациентов. У пациентов, которым были имплантированы протезы «Планикс-Э», ППН тяжелой степени наблюдался у 8 пациентов (3,2% случаев имплантации протезов малого диаметра), из них у 50% на протезах диаметром 19 мм. На зарубежных аналогах ППН данной степени зарегистрирован у 5,4%. У двух пациентов, у которых прогнозировался ППН тяжелой степени после имплантации «Планикс-Э», прогноз не сбывался, и у них развился ППН умеренной степени. Однако, ППН тяжелой степени развился у 5 пациентов, где прогнозировался ППН умеренной степени и у 3 пациентов из группы без прогнозируемого ППН после имплантации ИКС «Планикс-Э». Среди зарубежных аналогов прогнозируемый ППН тяжелой степени наблюдался у 100% пациентов с протезами МедИнж-2 и Sorin Carbomedics. На протезах St. Jude Medical и ATS Medtronic феномен ППН тяжелой степени не развился ни у одного пациента. Суммарно частота ППН тяжелой степени

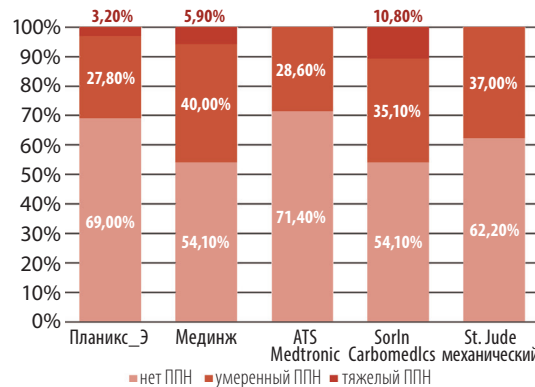


Рисунок 2.
Частота развития феномена «протез-пациент несоответствия» среди применяемых ИКС

Figure 2.
Frequency of development of the "prosthesis-patient mismatch" phenomenon among the applied valves

ни на протезах МедИнж-2 составила 5,9%, на Sorin Carbomedics 10,8%. Наиболее часто тяжелый ППН наблюдался на протезах диаметром 19 мм, и его частота составила 47,06%, для протезов 21 мм и 23 мм – 29,41% и 23,53% соответственно. Риск развития умеренного ППН составил 1,66 (95% ДИ 1,087 – 2,539, $p = 0,19$). В группе с прогнозируемым умеренным ППН данные подтверждены у 60,16%, а в группу с ППН тяжелой степени перешли 8,94% (9) пациентов. У 32,5% пациентов, где прогнозировался ППН, данный феномен и вовсе не развился. В зависимости от имплантированного типа протеза, ППН умеренной степени чаще развивался на протезах МедИнж-2 и составил 40%. На протезах Sorin Carbomedics и St. Jude Medical частота развития ППН умеренной степени составила 35,10% и 37,80%, соответственно. Реже всего ППН умеренной степени встречался на протезах «Планикс-Э» и ATS Medtronic, 27,8% и 28,6%, соответственно.

В целом, среди всех пациентов на госпитальном этапе частота регистрации развития феномена ППН тяжелой и умеренной степени для отечественного клапана «Планикс-Э» (3,2 и 27,8%) была достоверно ниже, чем на зарубежных аналогах (5,4 и 38% соответственно) ($\chi^2 = 6,728$, $p = 0,035$). Результаты развития

Рисунок 3.
Частота развития феномена «протез-пациент несоответствия» в зависимости от размера и типа имплантируемого протеза

Figure 3.
Frequency of development of the "prosthesis-patient mismatch" phenomenon depending on the size and type of the implanted prosthesis



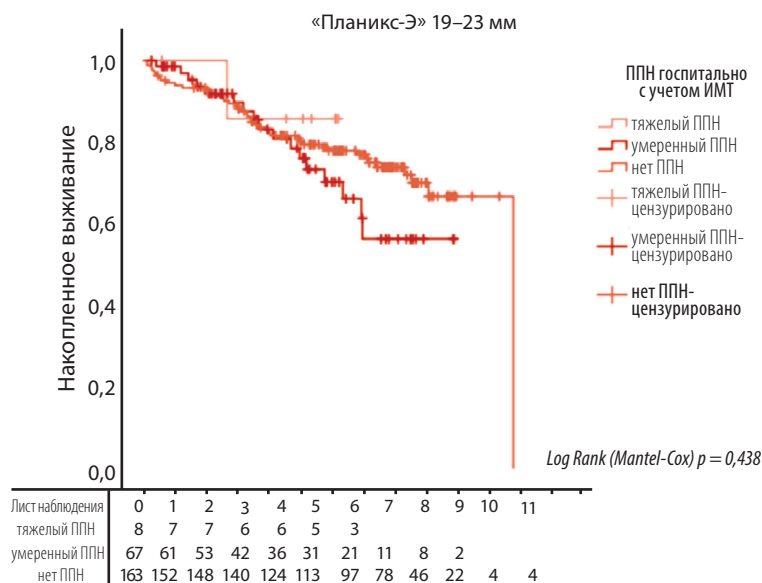


Рисунок 4. Сравнение выживаемости в зависимости от тяжести проявления феномена «протез-пациент несоответствия»

Figure 4. Comparison of survival depending on the severity of the phenomenon of "prosthesis-patient mismatch"

феномена ППН в зависимости от используемого протеза представлены на рисунке 2.

Для всех типов протезов при имплантации клапана 19 размера тяжелый ППН наблюдался в 21,6% случаев, при имплантации клапана 21 размера – в 3,8% случаев, 23 размера – в 1,6% случаев. Данные по всем типам протезов и их размерам с распределением частоты развития феномена протез-пациент несоответствия представлены на рисунке 3.

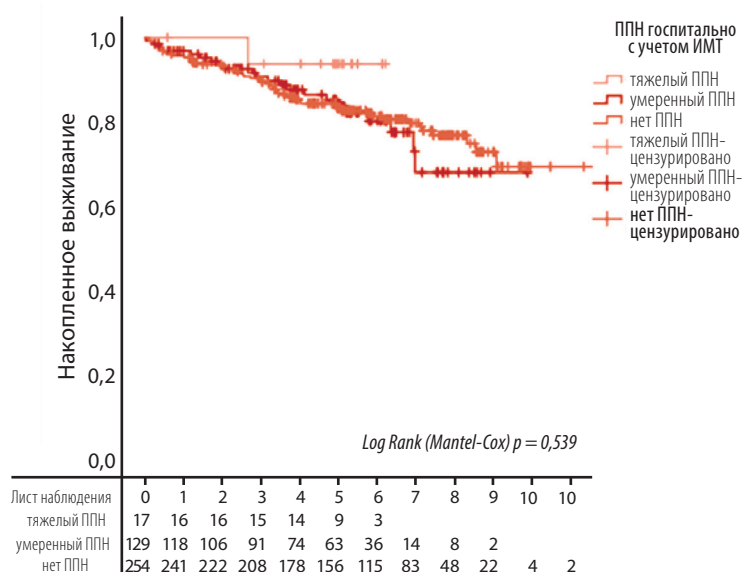


Рисунок 5. Кривые отдаленной выживаемости по Каплан-Майеру среди пациентов с ИКС «Планикс-Э»

Figure 5. Long-term survival curves according to Kaplan-Meier among patients with «Planiks-E»

Также необходимо учесть, что размер протезов «Планикс-Э», указанный в паспорте, соответствует посадочному диаметру пришивной манжеты клапана, в то время как у большинства исследуемых протезов паспортный размер протезов соответствует внешнему размеру корпуса без учета толщины манжеты. Поэтому при сравнительной оценке, прогнозировании и применении протезов различных производителей необходимо обращать на это внимание.

При анализе выявлено, что 84 % пациентов, у которых развился ППН тяжелой степени, в дооперационном периоде имели критический аортальный стеноз с ЭПО нативного клапана $1,08 (0,6 \div 1,0) \text{ см}^2$, $R_{AoKmax} 84,89 (68 \div 108) \text{ мм рт.ст.}$ и $R_{AoKcp} 46,01 (36,1 \div 56,2) \text{ мм рт.ст.}$ В послеоперационном периоде ЭПО, R_{AoKmax} и R_{AoKcp} составили $1,18 (1,1 \div 1,2) \text{ см}^2$, $46,01 (34,81 \div 53,88) \text{ мм рт.ст.}$ и $25,56 (18 \div 30,25) \text{ мм рт.ст.}$, соответственно. Такие показатели сопоставимы с умеренным стенозом нативного аортального клапана.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали антикоагулянты прямого, а затем непрямого действия (варфарин). Контроль свертывающей активности крови осуществлялся по показателям международного нормализационного отношения (МНО), с целевым уровнем МНО от 2,0 до 3,5 единиц.

Общая 30-дневная летальность составила 3,4% (20 пациентов). У пациентов с ИКС «Планикс-Э» госпитальная летальность составила 3,2%, что на 0,4% меньше, чем у пациентов после имплантации зарубежных аналогов. В отдаленном периоде оценка выживаемости проводилась без учета госпитальной летальности. В общей сложности отдаленный период был отслежен у 400 пациентов (полнота обследования составила 96,39%). Из них 238 пациентов, которым были имплантированы отечественные ИКС «Планикс-Э» – 59,3%. Медиана периода наблюдения составила 3,4 ($2,12 \div 5,93$) года, максимальный период составил 11 лет. Для протезов «Планикс-Э» средний период наблюдения составил 3,92 ($2,09 \div 6,7$) года, так же, как и для зарубежных аналогов в данном исследовании ($p = 0,8$).

Достоверных различий выживаемости пациентов с различными степенями тяжести феномена протез-пациент несоответствия выявлено не было (Log rank test, $p = 0,539$). Пятилетняя выживаемость составила 94% для пациентов с тяжелой степенью феномена ППН (14 пациентов), в группе с умеренным ППН – 84% (74 пациента), а в группе без ППН – 83% (178 пациентов). Данные представлены на рисунке 4.

При анализе общей выживаемости и выживаемости в группе после имплантации ИКС «Планикс-Э» достоверных отличий выявлено не было (log rank test, $p = 0,626$). Среди

протезов с имплантацией ИКС «Планикс-Э» общая пятилетняя выживаемость составила 87%. Так же, как и для общего количества пациентов, в данной группе выживаемость не отличалась среди пациентов с различными степенями тяжести феномена протез-пациент несоответствия (log rank test, $p = 0,438$). 3- и 5-летняя выживаемость после выполненного оперативного лечения составила в группе с тяжелым феноменом ППН 94%, для пациентов с умеренным феноменом ППН 91% и 84%, а среди пациентов, у которых феномен ППН не регистрировался – 90 и 83% соответственно (рисунок 5).

Выводы

1. Отечественный двустворчатый искусственный клапан сердца Планикс-Э не усту-

пает по гемодинамическим показателям протезам ATS Medtronic, St.Jude Medical и превосходит протезы Мединж-2, Sorin Carbomedics.

2. Риск развития умеренного феномена «протез-пациент несоответствие» достоверно меньше при имплантации ИКС «Планикс-Э» по сравнению с зарубежными аналогами.

3. Выраженность феномена «протез-пациент несоответствие», определенная в раннем послеоперационном периоде, достоверно не влияет на отдаленную выживаемость. Отдаленная выживаемость после имплантации отечественных ИКС «Планикс-Э» не отличается от выживаемости после применения зарубежных аналогов.

Нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J. et al. (2016) Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, vol. 17, pp. 589–90.
2. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. Circulation. 1978;58:20–4.
3. Barner H. B., Labovitz A. J., Fiore A. C. (1994) Prosthetic valves for the small aortic root. J. Card. Surg, vol. 9, pp. 154–157.
4. Blais C., Dumesnil J. G., Baillot R. et al. (2003) Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. Circulation, vol. 108, pp. 983–988.
5. Bleiziffer S., Eichinger W. B., Hettich I. et al. (2007) Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? Heart, vol. 93, pp. 615–620.

Поступила 04.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1448>

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Н.П. Митьковская, Д.С. Герасименко, В.А. Мансуров

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь

УДК 616.366-089.87-073-036.8

Ключевые слова: кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, реология крови, биомаркеры.**для цитирования.** Н.П. Митьковская, Д.С. Герасименко, В.А. Мансуров. Результаты оценки биологических и реологических показателей у пациентов после холецистэктомии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1448–1453.

Введение. С учетом изменения патогенетического вектора в сторону изучения коморбидности, сохраняет актуальность поиск биологических предикторов, которые могут обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с фоновыми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости).

Цель. Оценка некоторых реологических и биохимических показателей у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Материал и методы. В основную группу пациентов (группа ОКТ) входили лица, имевшие острый калькулезный холецистит, который разрешался хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулезным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии (группа ОК). Вторая группа сравнения была сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулезным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии (группа КТ).

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования были получены следующие исходные данные (Ме (25-й; 75-й процентиля)): ВЧСРБ, мг/л – 9,6 (3,8;15) и 21,11 (4,90;18,20), $p > 0,05$; гомоцистеин, мкмоль/л 12,6 (8,6;16,3) и 9,04 (6,80;10,00), $p < 0,05$; ICAM-1, нг/мл – 420 (298;482) и 564,27 (280,00;920,00), $p > 0,05$; MMP-9, нг/мл 119,2 (116;1430) и 991,36 (690;1450), $p > 0,05$, в группах ОКТ и КТ, соответственно. Амбулаторно были получены следующие данные: ВЧСРБ – 1,6 (0,88;3,56) и 5,94 (1,87;9,63), $p < 0,05$; MMP-9 – 108,5 (84,4;575) и 800,90 (465,00;1310,00), $p < 0,05$; ICAM-1 – 434,5 (340;580) и 277,75 (240,00;306,00), $p < 0,05$; гомоцистеин 14,9 (12,9;19,2) и 15,51 (14,10;18,25), $p > 0,05$, в группах ОКТ и КТ, соответственно.

Заключение. Отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита приводило к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической бляшки – MMP-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1. Таким образом, консервативное ведение пациентов с острым калькулезным холециститом сопровождалось более высокими концентрациями биомаркеров нестабильности атеросклеротической бляшки к концу 30 суток наблюдения.

RESULTS OF EVALUATION OF BIOLOGICAL AND RHEOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY

N.P. Mitkovskaya, D.S. Herasimionak, V.A. Mansurov

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus

Key words: cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, blood rheology, biomarkers.**FOR REFERENCES.** N.P. Mitkovskaya, D.S. Herasimionak, V.A. Mansurov. Results of evaluation of biological and rheological parameters in patients after cholecystectomy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1448–1453.

Background. Considering the change in the pathogenetic vector towards the studying of comorbidity, becomes crucial the search for biological predictors providing a more precise assessment of cardiovascular risk in specific subgroups of patients with moderate, unusual or undetectable risk levels (for example, in patients with background acute surgical diseases of the abdominal cavity)

Aim. Evaluation of some rheological and biochemical parameters in patients with acute calculous cholecystitis.

Material and methods. The main group consisted of patients with acute calculous cholecystitis, which were administered cardioprotective therapy (acetylsalicylic acid and atorvastatin) and who carried out urgent

cholecystectomy (OKT group). The first comparison group was formed of patients who underwent urgent cholecystectomy, but did not take cardioprotective therapy (OK group). The second comparison group was formed of patients which were used cardioprotective therapy, but who did not perform cholecystectomy (KT group).

Results and discussion. In accordance the study, the following initial data were obtained (Me (25th; 75th percentiles)): HSCRP, mg/l – 9.6 (3.8;15) and 21.11 (4.90;18.20), $p > 0.05$; homocysteine, mmol/l 12.6 (8.6;16.3) and 9.04 (6.80;10.00), $p < 0.05$; ICAM-1, ng/ml – 420 (298;482) and 564.27 (280.00;920.00), $p > 0.05$; MMP-9, ng/ml 119.2(116;1430) and 991.36 (690;1450), $p > 0.05$, in the OKT and KT groups, respectively. The following data were obtained on an outpatient

basis: HSCRP – 1.6 (0.88;3.56) and 5.94 (1.87;9.63), $p < 0.05$; MMP-9 – 108.5 (84.4;575) and 800.90 (465.00;1310.00), $p < 0.05$; ICAM-1 – 434.5 (340;580) and 277.75 (240.00;306.00), $p < 0.05$; homocysteine 14.9 (12.9;19.2) and 15.51 (14.10;18.25), $p > 0.05$, in the OKT and KT groups, respectively.

Conclusion. The absence of surgical treatment of acute calculous cholecystitis resulted in to significantly higher concentrations of markers of inflammation such as HSCRP, vulnerability of the atherosclerotic plaque – MMP-9 and lowered levels of the intercellular adhesion molecule – ICAM-1. Thus, conservative management of patients with acute calculous cholecystitis was accompanied with higher concentrations of biomarkers of inflammation and atherosclerotic plaque vulnerability by the end of 30 days of follow-up.

Введение

На современном этапе развития кардиологии представлен достаточно широкий спектр валидированных маркеров, выявляющих патологические процессы ассоциированные с сердечно-сосудистой системой [1, 2]. С учетом изменения патогенетического вектора сердечно-сосудистого континуума в сторону изучения коморбидности, сохраняет актуальность поиск биологических предикторов, которые могут обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с фоновыми острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости). Поиск и выявление биологических маркеров, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с острым калькулёзным холециститом, позволит выявить группу лиц пациентов, у которых ранняя кардиопротективная стратегия сможет оказать дополнительный благоприятный эффект на сердечно-сосудистые риски.

Реологические свойства крови и плазмы могут оказаться ключевыми факторами в перераспределении кровотока на разных уровнях сосудистой сети, в особенности, её микроциркуляторном звене. От физических свойств текучести плазмы, состояния эритроцитарной мембраны может зависеть основная – транспортная функция крови, связанная с доставкой кислорода тканям. Изучение физических свойств текучести плазмы, крови, эритроцитарного взаимодействия, может помочь раскрыть дополнительные патогенетические механизмы гипоперфузии и гипоксии миокарда в условиях воздействия стрессорного фактора.

Цель

Оценка некоторых реологических и биохимических показателей у пациентов с острым калькулёзным холециститом.

Материал и методы

В наше исследование были включены пациенты с острым калькулёзным холециститом, имевшие средний, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск и которым была показана холецистэктомия. В основную группу пациентов (группа ОКТ) входили лица, имевшие острый калькулёзный холецистит, который разрешался хирургическим методом с назначением кардиопротективной терапии (ацетилсалициловая кислота и аторвастатин). В первую группу сравнения вошли пациенты с острым калькулёзным холециститом, хирургическим методом лечения, но без кардиопротективной терапии (группа ОК). Вторая группа сравнения была сформирована из числа пациентов, страдающих острым калькулёзным холециститом без хирургического лечения, но с назначением кардиопротективной терапии (группа КТ). Нами проводился анализ результатов исходно и в течение 45 суток после холецистэктомии, либо в течение 25–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения. Для оценки маркеров миокардиального, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза при повторном визите исследовались концентрации в крови таких молекул, как высокочувствительный С-реактивный белок (ВЧСРБ), сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1), межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), матриксная металлопротеиназа – 9 (MMP-9), интерлейкин – 6 (ИЛ-6), липопротеин-связанная фосфолипаза A2 (LpPLA2), гомоцистеин, аполипопротеин β, натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP).

Определение реологических показателей крови и плазмы производилось на стационарном ротационном вискозиметре ВИС-78ЭМ, реализующем течение Куэтта типа «цилиндр-цилиндр» с диаметром внутреннего цилиндра – 12 мм, внешнего – 14 мм, высота внутреннего цилиндра – 12 мм. Объем образца составлял 2,5 мл, зазор между цилиндрами порядка 1 мм.

Для описания реологического поведения крови и плазмы использовалась трёхпараметрическая модель Серса [4], включающая в себя как структурные, так и гидродинамические показатели, параметры этой модели вычислялись путем фитинга по методу наименьших квадратов (формула 1):

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\tau_s}{\dot{\gamma}_* + \dot{\gamma}}, \quad (1)$$

где η_{∞} – гидродинамическая вязкость, т.е. вязкость, которую имела бы суспензия частиц в отсутствие любого взаимодействия между ними, за исключением гидродинамического; $\dot{\gamma}_*$ – константа кажущейся кинетической скорости разрушения структурных единиц; τ_s – константа прочности эритроцитарных агрегатов, образованной форменными элементами крови; $\dot{\gamma}$ – скорость сдвига.

Расчетным путем так же были определены следующие показатели: индекс ригидности эритроцитов, индекс агрегации.

Для описания деформируемости эритроцитов использовался индекс ригидности эритроцитов (T_k), который рассчитывался по формуле 2:

$$T_k = \frac{\eta_{01}^{0,4} - 1}{\eta_{01}^{0,4}} H_{ct}, \quad (2)$$

где $\eta_{01} = \eta_0 / \eta_p$, η_p – это вязкость плазмы, а $\eta_0 = \tau_s / \dot{\gamma}_*$; H_{ct} – гематокрит.

Для изучения выраженности процессов взаимодействия между эритроцитами с последующим образованием агрегатов при нулевой скорости сдвига по формуле 3 рассчитывался индекс агрегации эритроцитов (I_a):

$$I_a = \frac{\eta_0 - \eta_i}{\eta_i}, \quad (3)$$

где $\eta_0 = \tau_s / \dot{\gamma}_*$, η_i – гидродинамическая вязкость.

Таблица 1.
Динамика реологических показателей у пациентов основной группы до и через месяц после холецистэктомии

Показатель	Исходно (n = 25)	Повторно (n = 25)
η_i (мПа*с)	3,42±0,14	3,78±0,09*
T_k (y.e.)	0,77±0,02	0,71±0,03
I_a (y.e.)	0,95±0,01	0,96±0,01
η_{nn} (мПа*с)	1,44±0,03	1,64±0,07**

Примечание: η_i – гидродинамическая вязкость крови, η_{nn} – вязкость плазмы крови; T_k – индекс ригидности эритроцитов; I_a – индекс агрегации эритроцитов; * – достоверность различия показателей при сравнении с исходными данными (* – при $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Table 1.
Dynamics of rheological parameters in patients of the main group before and one month after cholecystectomy

Parameter	Initially (n = 25)	Second visit (n = 25)
η_i (mPa*s)	3,42±0,14	3,78±0,09*
T_k (un)	0,77±0,02	0,71±0,03
I_a (un)	0,95±0,01	0,96±0,01
η_{nn} (mPa*s)	1,44±0,03	1,64±0,07**

Notes: η_i – hydrodynamic blood viscosity, η_{nn} – blood plasma viscosity; T_k – erythrocyte rigidity index; I_a – erythrocyte aggregation index; * – reliability of the difference in parameters when compared with the initial data (* – at $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Обработка полученных данных производилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, Stat Soft, Inc., USA). Для описания количественного признака с распределением в выборке, отличным от нормального, использовалась Медиана (Me) с указанием интерквартильного интервала (значения 25-го и 75-го перцентилей). При сравнении признака в двух независимых группах расчеты проводились с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Различия в группах считали, как значимые, при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$). При сопоставлении трех независимых групп с распределением признака, отличным от нормального, достоверность различий рассчитывалась методом рангового анализа вариаций по Краскелу-Уолису, при отклонении нулевой гипотезы ($p < 0,05$) проводилось попарно сравнение групп методом Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Показатели вязкости исследовались исходно у пациентов основной группы и сравнивались с контрольной группой здоровых лиц. Затем в динамике. Гидродинамическая вязкость крови, вязкость плазмы имели более низкие значения по сравнению с контрольными данными, в то время как индекс ригидности эритроцитов превышал значения, полученные в группе контроля. Таким образом, у пациентов исходно не наблюдались ухудшения вязкости крови и плазмы в момент госпитализации по сравнению с группой контроля. Индекс ригидности эритроцитов значимо превышал контрольные значения, что могло ухудшать капиллярный кровоток у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Далее проводилось сравнение гидродинамической вязкости крови, индекса ригидности эритроцитов, индекса агрегации эритроцитов и вязкости плазмы крови у пациентов основной группы в момент госпитализации и через 30±5 суток после выполненной холецистэктомии. Полученные результаты представлены в таблице 1.

В результате наблюдения за пациентами было установлено статистически значимое повышение показателя вязкости крови и плазмы, а также тенденция к лучшей деформируемости эритроцитов у пациентов через месяц после холецистэктомии.

Для оценки маркеров миокардиального, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза исследовались концентрации в крови таких молекул, как высокочувствительный СРБ, сосудисто-клеточная молекула адгезии, межклеточная молекула адгезии-1, матриксная металлопротеиназа – 9, интерлейкин – 6, липопротеин-связанная фосфолипаза A2, гомоцистеин, аполи-

попротеин β , натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP).

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска представлены в таблице 2.

В момент госпитализации пациенты имели статистически значимые более высокие уровни таких показателей системного воспаления, как высокочувствительный СРБ и интерлейкин – 6, а также основного маркера дестабилизации атеросклеротической бляшки – матриксной металлопротеиназы – 9. К концу тридцатидневного амбулаторного наблюдения уровни ВЧСРБ, MMP-9, ИЛ-6 снизились у пациентов после холецистэктомии. В то время как концентрации факторов тромбоза и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, sVCAM-1) значимо повысились.

Наличие более высоких уровней ВЧСРБ, ИЛ-6 и MMP-9 до выполнения холецистэктомии свидетельствовало о высоком воспалительном ответе на обострение калькулезного холецистита. С учетом негативного влияния данных биомаркеров на стабильность атеросклеротической бляшки, агрегационной функции тромбоцитов и повышения сердечно-сосудистых рисков в целом [5], данные изменения в биологическом профиле могли приводить к обострению и усугублению течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с активным холециститом. Спустя месяц после выполнения холецистэктомии данные биомаркеры достоверно уменьшились, что свидетельствовало о положительном влиянии холецистэктомии на системный воспалительный ответ и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Оценка динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1) и тромбоза (гомоцистеин) продемонстрировала значимый прирост концентрации этих показателей к концу месяца после холецистэктомии, что могло свидетельствовать о сохраняющемся повреждении интимы сосудов с активацией эндотелиальных клеток. Согласно литературным данным, гомоцистеин в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий [6].

В результате этого механизма повреждения эндотелия возможно развивались микроциркуляторные расстройства, которые усугублялись присутствием более ригидных эритроцитов. Уровень биомаркера миокардиальной дисфункции (NTproBNP) не изменялся в послеоперационном периоде, что могло свидетельствовать об отсутствии влияния холецистита и последующей холецистэктомии на проявления синдрома сердечной недостаточности у данной категории пациен-

Таблица 2. Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов основной группы до и через месяц после холецистэктомии

Наименование показателя (M $\pm$ m), (Me (25-й; 75-й процентиля))	Визит 1 (n = 40)	Визит 2 (n = 40)
ВЧСРБ, мг/л	9,6 (3,8;15)	1,6 (0,88;3,56)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,6 (8,6;16,3)	14,9 (12,9;19,2)*
Аполипопротеин β , мг/дл	64,4 (30;118)	30,1 (24,6;89)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610;915)	875 (725;1170)*
MMP-9, нг/мл	119,2 (116;1430)	108,5 (84,4;575)*
NTproBNP, пг/мл	40 (22;66)	40 (30;80)
ICAM-1, нг/мл	420 (298;482)	434,5 (340;580)
ИЛ-6, пг/мл	20 (4;46)	2,5 (2;4)*
LpPLA2, нг/мл	290 (210;440)	260 (190;392)

Примечание: ВЧСРБ – высокочувствительный СРБ, sVCAM-1 – сосудисто-клеточная молекула адгезии, ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии-1, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа – 9, ИЛ-6 – интерлейкин – 6, LpPLA2 – липопротеин-связанная фосфолипаза 2; * – достоверность различия показателей в динамике (* – $p < 0,05$).

Table 2 Dynamics of biological markers of cardiovascular risk in patients of the main group before and one month after cholecystectomy

Parameter (M $\pm$ m), (Me (25th; 75th percentile))	Visit 1 (n = 40)	Visit 2 (n = 40)
hsCRP, mg/l	9,6 (3,8;15)	1,6 (0,88;3,56)*
Homocysteine, μ mol/l	12,6 (8,6;16,3)	14,9 (12,9;19,2)*
Apolipoprotein β , mg/dL	64,4 (30;118)	30,1 (24,6;89)
sVCAM-1, ng/ml	720 (610;915)	875 (725;1170)*
MMP-9, ng/ml	119,2 (116;1430)	108,5 (84,4;575)*
NTproBNP, pg/ml	40 (22;66)	40 (30;80)
ICAM-1, ng/ml	420 (298;482)	434,5 (340;580)
IL-6, pg/ml	20 (4;46)	2,5 (2;4)*
LpPLA2, ng/ml	290 (210;440)	260 (190;392)

Notes: hsCRP – high-sensitivity CRP, sVCAM-1 – vascular cell adhesion molecule, ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1, MMP-9 – matrix metalloproteinase – 9, IL-6 – interleukin – 6, LpPLA2 – lipoprotein-associated phospholipase 2; * – significance of differences in parameters in dynamics (* – $p < 0.05$).

тов. По данным некоторых источников липопротеин-связанная фосфолипаза 2 рассматривается как независимый фактор риска разрыва бляшки и атеротромботических событий [6]. В нашем исследовании мы не выявили достоверных изменений данного маркера за период наблюдения у пациентов основной группы.

Далее мы провели комплексное сравнение концентрации биомаркеров между группами пациентов. Полученные данные представлены в таблице 3.

Как показал сравнительный анализ исходных концентраций, исследуемых биомаркеров, у пациентов основной группы были самые высокие уровни гомоцистеина среди исследуемого контингента, в то время как уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии был ниже, чем у пациентов из группы сравнения 1. В основной группе также выявлена более высокая концентрация липопротеин-связанной фосфолипазы A2 в сравнении с показателем из второй группы. По остальным показателям пациенты в группах были сопоставимы и имели лишь статистически незначимые тенденции в виде более высоких концентраций ВЧСРБ, ИЛ-6, MMP-9 в обеих группах сравнения.

Таблица 3.
Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов при поступлении в стационар

Наименование показателя (M±m), (Me (25-й; 75-й процентиля))	Группа ОКТ (n = 40)	Группа ОП (n = 40)	Группа КТ (n = 20)
ВЧСРБ, мг/л	9,6 (3,8;15)	23,7 (5,6;15,5)	21,11 (4,90;18,20)
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,6 (8,6;16,3)	11,25 (6,85;14,10)*	9,04 (6,80;10,00)*
Аполипопротеин β, мг/дл	64,4 (30;118)	41,59 (32;130)	98,50 (70,00;131,00)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610;915)	750,25 (425;817)*	809,09 (420;1010)
MMP-9, нг/мл	119,2(116;1430)	675,03 (117;1420)	991,36 (690;1450)
NTproBNP, пг/мл	40 (22;66)	138,67 (22,00;56,6)	78,27 (38,00;123,00)
ICAM-1, нг/мл	420 (298;482)	438,90 (232,50;569,00)	564,27 (280,00;920,00)
ИЛ-6, пг/мл	20 (4;46)	78,05 (7,30;73,25)	105,25 (5,10;298,05)
LpPLA2, нг/мл	290 (210;440)	350,78 (245,00;454,00)	207,45 (152,00;234,00)*

Примечание: * – достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы (* – $p < 0,05$).

Table 3.
Comparison of the concentrations of biological markers of cardiovascular risk in patients upon admission to the hospital

Parameter (M±m), (Me (25th; 75th percentile))	OCT Groupe (n = 40)	OP Groupe (n = 40)	KT Groupe (n = 20)
hsCRP, mg/l	9,6 (3,8;15)	23,7 (5,6;15,5)	21,11 (4,90;18,20)
Homocysteine, μmol/l	12,6 (8,6;16,3)	11,25 (6,85;14,10)*	9,04 (6,80;10,00)*
Apolipoprotein β, mg/dL	64,4 (30;118)	41,59 (32;130)	98,50 (70,00;131,00)
sVCAM-1, ng/ml	720 (610;915)	750,25 (425;817)*	809,09 (420;1010)
MMP-9, ng/ml	119,2(116;1430)	675,03 (117;1420)	991,36 (690;1450)
NTproBNP, pg/ml	40 (22;66)	138,67 (22,00;56,6)	78,27 (38,00;123,00)
ICAM-1, ng/ml	420 (298;482)	438,90 (232,50;569,00)	564,27 (280,00;920,00)
IL-6, pg/ml	20 (4;46)	78,05 (7,30;73,25)	105,25 (5,10;298,05)
LpPLA2, ng/ml	290 (210;440)	350,78 (245,00;454,00)	207,45 (152,00;234,00)*

Notes: * – significance of differences in parameters in dynamics (* – $p < 0.05$).

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров на втором визите представлен в таблице 4.

Наличие кардиопротективной терапии у пациентов основной группы не сопровождалось статистически значимой динамикой концентрации основных маркеров миокардиального, оксидативного стресса, эндо-

телиальной дисфункции и атеротромбоза в сравнении с результатами, полученными в группе сравнения без кардиопротективной терапии. В то время как отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита приводило к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической

Таблица 4.
Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов на втором визите

Наименование показателя (M±m), (Me (25-й; 75-й процентиля))	Группа ОКТ (n = 40)	Группа ОП (n = 40)	Группа КТ (n = 20)
ВЧСРБ, мг/л	1,6 (0,88;3,56)	3,06 (1,38;4,74)	5,94 (1,87;9,63)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,9 (12,9;19,2)	19,4 (13,70;22,20)	15,51 (14,10;18,25)
Аполипопротеин β, мг/дл	30,1 (24,6;89)	89,1 (27,00;125,00)	84,10 (57,00;115,00)
sVCAM-1, нг/мл	875 (725;1170)	883,81 (705;1130)	780,63 (635,00;977,50)
MMP-9, нг/мл	108,5 (84,4;575)	419,72 (98,80;670,00)	800,90 (465,00;1310,00)*
NTproBNP, пг/мл	40 (30;80)	52,19 (24,00;40,00)	102,00 (33,50;120,00)
ICAM-1, нг/мл	434,5 (340;580)	467,65 (320,00;576,00)	277,75 (240,00;306,00)*
ИЛ-6, пг/мл	2,5 (2;4)	3,58 (2,00;3,60)	3,35 (2,55;4,45)
LpPLA2, нг/мл	260 (190;392)	335,46 (230,00;440,00)	220,50 (140,00;259,00)

Примечание: * – достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы (* – $p < 0,05$).

Table 4.
Comparison of concentrations of biological markers of cardiovascular risk in patients at the second visit

Parameter (M±m), (Me (25th; 75th percentile))	OCT Groupe (n = 40)	OP Groupe (n = 40)	KT Groupe (n = 20)
hsCRP, mg/l	1,6 (0,88;3,56)	3,06 (1,38;4,74)	5,94 (1,87;9,63)*
Homocysteine, μmol/l	14,9 (12,9;19,2)	19,4 (13,70;22,20)	15,51 (14,10;18,25)
Apolipoprotein β, mg/dL	30,1 (24,6;89)	89,1 (27,00;125,00)	84,10 (57,00;115,00)
sVCAM-1, ng/ml	875 (725;1170)	883,81 (705;1130)	780,63 (635,00;977,50)
MMP-9, ng/ml	108,5 (84,4;575)	419,72 (98,80;670,00)	800,90 (465,00;1310,00)*
NTproBNP, pg/ml	40 (30;80)	52,19 (24,00;40,00)	102,00 (33,50;120,00)
ICAM-1, ng/ml	434,5 (340;580)	467,65 (320,00;576,00)	277,75 (240,00;306,00)*
IL-6, pg/ml	2,5 (2;4)	3,58 (2,00;3,60)	3,35 (2,55;4,45)
LpPLA2, ng/ml	260 (190;392)	335,46 (230,00;440,00)	220,50 (140,00;259,00)

Notes: * – significance of differences in parameters in dynamics (* – $p < 0.05$).

бляшки – ММР-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии – ICAM-1.

Таким образом, консервативное ведение пациентов с острым калькулёзным холециститом сопровождалось более высокими концентрациями биомаркеров воспаления и атеротромбоза, в сравнении с пациентами, которым выполнялась срочная холецистэктомия.

Заключение

1. У пациентов с острым калькулёзным холециститом наблюдались ухудшения реологических свойств крови и плазмы к концу 30-дневного послеоперационного периода.

2. У пациентов с острым холециститом к концу первого месяца после операции снижались показатели системного воспаления, но повышались уровни биомаркеров, характеризующих нарушения микроциркуляторного русла.

REFERENCES

- Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / Massimo F. Piepoli [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315–2381.
- Chen Y, Tao Y, Zhang L, et al Diagnostic and prognostic value of biomarkers in acute myocardial infarction. *Postgraduate Medical Journal* 2019;95:210–216
- Oslyakova A. O., Tihomirova I. A. Sostoyanie mikrocirkulyatornogo rusla i gemoreologicheskij status v norme i pri narusheniyah koronarного krovoobrashcheniya / *Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik* – 2012. – № 2. S. 103–108.
- Sirs, J.A. The flow of human blood through capillary tubes / J.A. Sirs // *J. Physiol.* – 1991. – Vol. 442. – P. 569–583.
- Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance / W. Kosmala [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 375–382.
- Stepanova T. V., Ivanov A. N., Tereshkina N. E., Popyhova E. B., Lagutina D. D. Markery endotelial'noj disfunkcii: patogeneticheskaya rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury) // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* – 2019. – № 1. – С. 34–41.

Источник финансирования: работа выполнялась в рамках инновационного проекта по созданию новых технологий, приборов, материалов и социальным проблемам «Разработать и внедрить метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы».

№ гос. регистрации: 20151649 от 22.10.2015.

Конфликт интересов: отсутствует.

Поступила 11.02.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1454>

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА СМЕРТИ ОТ ИНФАРКТА МИОКАРДА ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

А.А. Далгатова, А.М. Магомедова, Ш.Р. Рабаданова, М.А. Ашурбекова, Б.М. Гаджиева, З.А. Ирисханова

ФБГОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
asera.dalgatova@mail.ru

УДК 616.127-005.8-055.2-036.88 (476)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, среднегодовой темп прироста смертности, сельская местность, ранжированные показатели.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.А. Далгатова, А.М. Магомедова, Ш.Р. Рабаданова, М.А. Ашурбекова, Б.М. Гаджиева, З.А. Ирисханова. Некоторые аспекты относительного риска смерти от инфаркта миокарда женского населения республики дагестан. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1454–1458.

Аннотация. В статье проведен анализ относительного риска (ОР) смерти от инфаркта миокарда (ИМ) женщин в экологических зонах Республики Дагестан (РД). Эпидемиологическое исследование всех случаев смерти от ИМ женщин РД за 2011–2020 гг. проводилось с учетом их проживания в городах и сельской местности различных экологических зон. Выявлено, что анализ ОР смертности по высотным поясам свидетельствует о том, что предгорье и горы РД являются территориями повышенного риска смерти от ИМ женского населения, вместе с тем на равнине аналогичный показатель незначимо ниже. Наибольшая смертность от ИМ женщин зарегистрирована на юге горной экологической зоны (8,1 случая на 100 000 женского населения) с ОР 1,3.

Цель: анализ относительного риска (ОР) смерти от инфаркта миокарда (ИМ) женщин в экологических зонах Республики Дагестан (РД).

Материал и методы. Эпидемиологическое исследование всех случаев смерти от инфаркта миокарда женщин Республики Дагестан за 2002–2011 гг.

проводилось с учетом их проживания в городах и сельской местности различных экологических зон.

Результаты. Анализ относительного риска смертности по высотным поясам свидетельствует о том, что предгорье и горы Республики Дагестан являются территориями повышенного риска смерти от инфаркта миокарда женского населения, вместе с тем на равнине аналогичный показатель незначимо ниже. Наибольшая смертность от инфаркта миокарда женщин зарегистрирована на юге горной экологической зоны (9,1 случая на 100 000 женского населения) с относительным риском 1,4. Приведенные данные можно рассматривать как свидетельство влияния на риск смерти от инфаркта миокарда женского населения резко континентального климата на юге гор, влияющего на процессы кислородного обеспечения миокарда.

Заключение. К территориям повышенного относительного риска смерти от инфаркта миокарда женского населения сельской местности относятся высокогорные районы юга гор Республики Дагестан.

SOME ASPECTS OF THE RELATIVE RISK OF DEATH FROM MYOCARDIAL INFARCTION OF THE FEMALE POPULATION OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN

A.A. Dalgatova, A.M. Magomedova, Sh.R. Rabadanova, M.A. Ashurbekova, B.M. Gadzhieva, Z.A. Iriskhanova

"Dagestan State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation

Key words: myocardial infarction, average annual rate of increase in mortality, rural areas, ranked indicators.

FOR REFERENCES. A.A. Dalgatova, A.M. Magomedova, Sh.R. Rabadanova, M.A. Ashurbekova, B.M. Gadzhieva, Z.A. Iriskhanova. Some aspects of the relative risk of death from myocardial infarction of the female population of the republic of dagestan. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1454–1458.

Abstract. The article analyzes the relative risk (RR) of death from myocardial infarction (MI) in women in the ecological zones of the Republic of Dagestan (RD). An epidemiological study of all female deaths from MI in RD in 2011–2020 was carried out taking into account their residence in cities and rural areas of various ecological zones. The analysis of the RR of mortality by altitude belts indicates that the foothills and mountains of RD are areas of increased risk of death from MI for the female population, while on the plains the same indicator is insignificantly lower. The highest mortality rate from MI among women was recorded in the south of the mountainous ecological zone (8.1 cases per 100,000 female population) with an RR of 1.3.

Aim: analysis of the relative risk (RR) of death from myocardial infarction (MI) among women of ecological zones of the Republic of Dagestan (RD).

Materials and methods: An epidemiological study of all female deaths from MI in RD in 2011–2020 was carried out taking into account their residence in cities and rural areas of various ecological zones.

Results: An analysis of the RR of mortality in the high-altitude zones indicates that the foothills and mountains of the Republic of Dagestan are areas of increased risk of death from MI among female population. However, in the plain the same indicator is insignificantly lower. The highest mortality rate from MI among women was registered in the south of the mountain ecological zone (EZ) (9.1 cases per 100,000 female population) with RR 1.4. These data can be considered evidence of the effect on the risk of death from myocardial infarction among the female population from the southern mountainous areas with a sharply continental climate, characterized by high-altitude hypoxia, affecting the oxygen supply processes in the myocardium.

Conclusion: The areas of increased RR of mortality from myocardial infarction among the female population of rural areas include the high-mountainous regions of the southern mountains of the Republic of Dagestan.

В последние годы отмечается снижение смертности от болезней системы кровообращения среди мужского и женского населения РФ, вместе с тем ее показатели в начале текущего века существенно превосходят таковые для мужчин и женщин экономически развитых стран Европейского союза. Так, если в конце XX века отмеченные показатели были в два раза выше, то в настоящее время – в восемь раз выше. Следует отметить, что смертность от инфаркта миокарда, напротив, имеет тенденцию к росту. Так, за период 2011–2020 гг. показатели смертности от инфаркта миокарда повышались среди мужского населения с 52,3% до 55,9%, среди женского населения в большей степени – с 34,9% до 41,1% [7, 8, 10].

Традиционно ишемическую болезнь сердца (ИБС) рассматривают как болезнь мужчин среднего возраста, что часто приводит к недооценке риска этого заболевания у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 65–75 лет, но в последние годы отмечено увеличение заболеваемости ишемической болезни сердца у женщин фертильного возраста [3, 5, 12].

От ишемической болезни сердца умирает одна из четырех женщин, по сравнению с одной из тридцати, которые умирают от рака молочной железы, 23% женщин умирают в течение одного года после инфаркта миокарда и 46% женщин, перенесших инфаркт миокарда, являются инвалидами из-за сердечной недостаточности, развивающейся в течение шести лет после перенесенного инфаркта миокарда [11, 13].

Климатогеографические особенности заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда в РФ рассматривались в отдельных исследованиях, однако их результаты часто достаточно противоречивы [4, 6].

Цель: Анализ относительного риска смерти от ИМ среди женского населения различных экологических зон (ЭЗ) Республики Дагестан (РД).

Материал и методы

При проведении анализа в работе использовались свидетельства о смерти (форма №106/у-98) за 2011–2020 гг.

Показатели смертности от инфаркта миокарда рассчитывали на 100000 населения (интенсивные показатели – ИП). Интенсивные показатели смертности от инфаркта миокарда рассчитывали по периодам 2011–2016 гг. и 2017–2020 гг., а также за десятилетний период (2011–2020 гг.) по отдельным экологическим зонам, всей с/м и по РД. Были получены характеристики среднегодовых и среднеемноголетних показателей смертности от инфаркта миокарда, доверительные границы среднеемноголетних интенсивных показателей, показатели среднегодового темпа прироста, тренда и его ошибки [2].

Относительный риск смерти от инфаркта миокарда, связанный с местом жительства, вычисляли по Флетчеру с показателем статистической значимости. Если Относительный риск равен 1, то показатель свидетельствует об отсутствии связи между местом жительства (Республика Дагестан – Относительный риск-1, сельская местность – Относительный риск-2) и риском смерти от инфаркта миокарда. При относительном риске более 1 – проживание на данной территории повышает риск смерти от инфаркта миокарда. При относительном риске менее 1 – риск смерти среди женщин от инфаркта миокарда на данной территории ниже, чем на территории сравнения.

С учетом разнообразия климатогеографических условий в сельской местности Республики Дагестан и различий в качестве экосистемы места проживания населения, интенсивности воздействия природно-антропогенных экологических факторов районы сельской местности Дагестана были сгруппированы по экологическим зонам [9].

Территория сельской местности по оси восток-запад, имеющая протяженность 216 км,

состоит из равнинной, предгорной и горной экозон; по оси север-юг протяженностью 420 км – северной, центральной (равнина) и южной экозоны. На территории северной и южной экозоны выделяются 3 высотных пояса – равнина, предгорье и горы.

Для равнины Дагестана характерен умеренно континентальный климат. Горный Дагестан отличается резко континентальным климатом на участке водораздельных хребтов и плато, континентальный – в районе межгорных котловин. Климат гор в районе водораздельных хребтов суровый с холодной и продолжительной зимой, поздней весной, коротким и влажным летом [1, 13].

Результаты и их обсуждение

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что среднегодовые показатели смертности от инфаркта миокарда женского населения Республики Дагестан характеризуются ростом за период 2011–2016 гг. по сравнению с 2017–2020 гг. на 8,6%. Прирост среднегодовых показателей интенсив-

ного прироста смертности зарегистрирован на севере и юге предгорья, в южной экозоне. За оба пятилетних периода исследования наибольший интенсивный прирост смертности от инфаркта миокарда среди женщин зарегистрирован на юге горной экозоны. Размах колебаний среднегодовых показателей интенсивного прироста смертности от инфаркта миокарда женского населения за период 2011–2016 гг. составил 4,3 раза (от 2,1 на севере горной ЭЗ до 9,1 на юге горной ЭЗ).

Наибольший среднемноголетний показатель смертности от инфаркта миокарда, отмеченный на юге горной экозоны, в 3,5 раза превышает наименьший показатель на юге равнинной экозоны. Среднемноголетний интенсивный прирост смертности от инфаркта миокарда среди женщин шести экозон превышает аналогичный показатель по сельской местности республики.

По всей республике и четырем экозонам среднегодовой темп прироста (СТП) смертности от инфаркта миокарда среди женского населения представлен отрицательными величинами. Положительный среднегодовой темп прироста отмечен на территории семи

Таблица 1.
Среднегодовые
и среднемноголетние
показатели смертности
от инфаркта миокарда
женского населения
экозон сельской
местности Дагестана

Экологические зоны	2011–2016	2017–2020	2011–2020	Доверительные границы		СТП*	Тренд	Ошибка тренда
				нижняя	верхняя			
Равнинная	4,0	3,5	3,7	1,9	6,0	2,7	–0,07	0,13
Предгорная	4,8	5,7	5,3	2,3	9,3	11,9	0,21	0,21
Горная	4,6	4,1	4,3	2,3	7,0	–7,4	–0,13	0,14
Север равнинной	5,1	4,2	4,6	1,9	8,6	–3,2	–0,17	0,18
Центр равнинной	4,5	3,2	3,8	0,7	9,1	4,4	–0,16	0,22
Север предгорной	4,8	5,7	5,3	1,5	11,4	11,9	0,31	0,22
Север горной	3,7	2,1	2,9	1,1	5,6	–13,1	–0,30	0,08
Южная зона	4,4	5,6	5,9	2,7	8,0	5,9	0,18	0,14
Юг равнинной	2,0	2,6	2,3	0,3	6,2	14,7	0,14	0,20
Юг предгорной	4,7	5,8	5,2	1,5	11,4	11,7	0,12	0,36
Юг горной	6,9	9,4	8,1	3,1	15,5	–0,8	0,33	0,35
Сельская местность	4,4	4,2	4,3	2,9	5,8	1,1	–0,03	0,08
Республика Дагестан	5,8	6,3	6,0	4,4	7,8	–1,9	0,01	0,12

* СТП – среднегодовой темп прироста.

Table 1.
Average annual
and long-term mortality
rates from myocardial
infarction of the female
population
of the ecozones
of rural Dagestan

Ecological zones	2011–2016	2017–2020	2011–2020	Confidence limits		AAGR*	Trend	Trend error
				bottom	top			
Plain	4.0	3.5	3.7	1.9	6.0	2.7	–0.07	0.13
Foothill	4.8	5.7	5.3	2.3	9.3	11.9	0.21	0.21
Mountains	4.6	4.1	4.3	2.3	7.0	–7.4	–0.13	0.14
Northern plain	5.1	4.2	4.6	1.9	8.6	–3.2	–0.17	0.18
Central plain	4.5	3.2	3.8	0.7	9.1	4.4	–0.16	0.22
Northern foothill	4.8	5.7	5.3	1.5	11.4	11.9	0.31	0.22
Northern mountain	3.7	2.1	2.9	1.1	5.6	–13.1	–0.30	0.08
Southern zone	4.4	5.6	5.9	2.7	8.0	5.9	0.18	0.14
Southern plain	2.0	2.6	2.3	0.3	6.2	14.7	0.14	0.20
Southern foothill	4.7	5.8	5.2	1.5	11.4	11.7	0.12	0.36
Southern mountain	6.9	9.4	8.1	3.1	15.5	–0.8	0.33	0.35
Rural area	4.4	4.2	4.3	2.9	5.8	1.1	–0.03	0.08
Republic of Dagestan	5.8	6.3	6.0	4.4	7.8	–1.9	0.01	0.12

* AAGR – average annual growth rate.

экозон, при этом наибольший – на юге равнинной экозоны. По всей сельской местности Республики Дагестан и пяти экозонам отмечен не имеющий статистической значимости отрицательный тренд.

Результаты проведенного исследования показывают, что по всей сельской местности Республики Дагестан показатель относительный риск 1 смерти от ИМ среди женщин ниже аналогичного показателя по Республике Дагестан. По экозонам сельской местности наибольший относительный риск-1 для женского населения отмечен на территории юга горной экозоны, наименьший – получен на территории юга равнинной экозоны, размах колебаний показателей составил 3,7 раза (рис. 1).

Из 11 экозон только на территории юга горной экозоны относительный риск-1 смерти от инфаркта миокарда женского населения превышает аналогичный показатель по республике. Приведенные данные можно рассматривать как свидетельство влияния на риск смерти от инфаркта миокарда среди женского населения резко континентального климата на юге горной экозоны, характеризующегося суточными колебаниями температур (день-ночь), низким атмосферным давлением, низким парциальным давлением кислорода, влияющими на процессы кислородного обеспечения миокарда.

Детальное рассмотрение показателя относительного риска 2 по высотным поясам горной экозоны свидетельствует о том, что юг горной экозоны – территория повышенного риска смерти от инфаркта миокарда среди женского населения с относительным риском 2 – 2,11 ($z = 1,64$), вместе с тем на севере горной экозоны аналогичный показатель (0,61; $z = 1,28$) статистически незначимо ниже показателя смертности от инфаркта миокарда по сельской местности Республики Дагестан (рис. 2).

Из вышеизложенного следует, что на территории горной экозоны показатели относительного риска-2 отличаются в полярных направлениях. Значительные колебания относительного риска 2 по горной экозоне сельской местности свидетельствуют о необходимости исследования относительного риска на уровне районов горной экозоны сельской местности республики.

Рассмотрение относительного риска смерти от инфаркта миокарда на уровне административных территорий сельской местности является достаточно информативным показателем, объективно отражающим вероятность смерти от инфаркта миокарда по отдельно взятым районам.

Приведенные на рисунке 3 данные позволяют обозначить административные территории повышенного риска смерти от инфаркта миокарда, что является важным аспек-

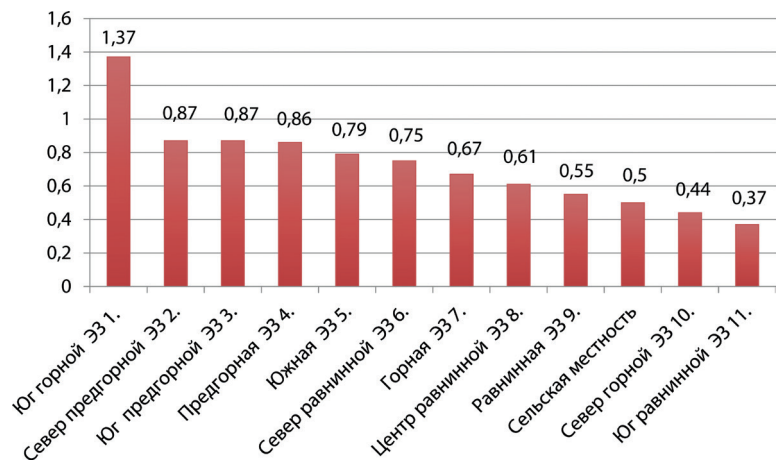


Рис. 1. Ранжированные показатели ОР-1 смерти от ИМ женского населения экологических зон сельской местности РД

Fig. 1. Ranked indicators of MI mortality RR-1 of the female population of ecological zones of rural areas of RD. (1. Southern mountains EZ; 2. Northern foothill EZ; 3. Southern foothill EZ; 4. Foothill EZ; 5. Southern EZ; 6. Northern plain EZ; 7. Mountain EZ; 8. Central plain EZ; 9. EZ; Rural area; 10. Northern mountains EZ; Southern plain EZ)

том в планировании и реализации комплекса адресных мер по снижению смертности от инфаркта миокарда. В 9 из 22 районов горной экозоны сельской местности относительного риска 2 смерти от инфаркта миокарда среди женского населения превышает аналогичный показатель по сельской местности Республики Дагестан, при этом наиболее высокий риск смерти отмечен в Ахтынском, Кулинском, Рутульском, Хунзахском, Докузпаринском районах. Все вышеперечисленные районы, за исключением Хунзахского, расположены на территории юга горной экозоны.

Максимальный относительный риск 2 смерти от инфаркта миокарда, зарегистрированный в Ахтынском районе (3,27; $z = 1,32$), в 13,6 раза превышает минимальный ОР-2 в Гергебильском районе (0,24; $z = -0,26$). В Унцукульском и Чародинском районах горной экозоны с/м за период 2002–2011 гг. не зарегистрировано ни одного случая смерти от инфаркта миокарда среди женского населения.

Наиболее низкие показатели относительного риска 2 смерти от инфаркта миокарда среди женщин отмечены в Цунтинском, Гумбетовском, Ботлихском, Акушинском, Гергебильском районах.

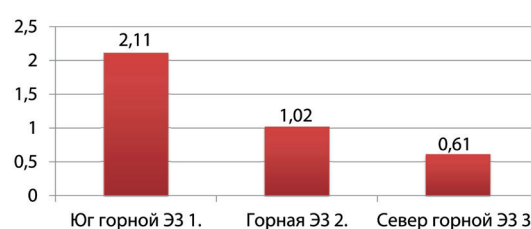


Рис. 2. Ранжированные показатели ОР-2 смерти от ИМ женского населения горной экозоны сельской местности РД

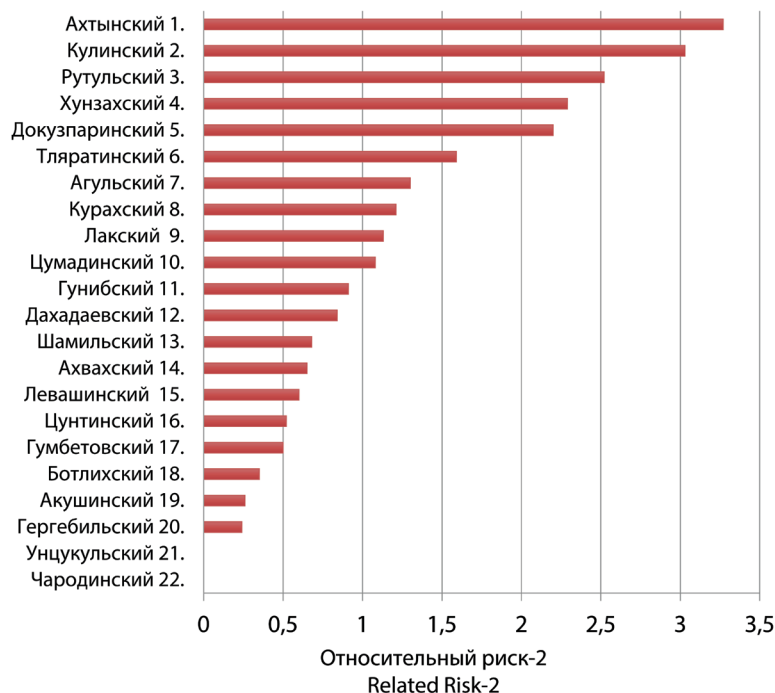


Рис. 3. Ранжированные показатели ОР-2 смерти от ИМ женского населения административных районов горной экосистемы сельской местности РД

Fig. 3. Ranked indicators of MI mortality RR-2 of the female population of the administrative districts of the mountainous ecozone of rural areas of RD. (1. Akhty region; 2. Kuli region; 3. Rutul region; 4. Khunzakh region; 5. Dokuzpara region; 6. Tlyarata region; 7. Agul region; 8. Kurakh region; 9. Lak region; 10. Tsumada region; 11. Gunib region; 12. Dakhadaye region; 13. Shamil region; 14. Akhvakh region; 15. Levashi region; 16. Tsunta region; 17. Gumbetov region; 18. Botlikh region; 19. Akusha region; 20. Herhebil region; 21. Unsokolo region; 22. Charoda region.)

REFERENCES

1. Akayev B.A., Atayev Z.V., Gadzhiev B.S., Gadzhieva Z.Kh., Ganiyev M.I., Gasan-guseynov M.G., Zalibekov Z.M., Ismailov Sh.I., Kasparov S.A., Lepekhina A.A., Musayev V.O., Rabadanov R.M., Soloviyev D.V., Surmachevskiy V.I., Tagirov B.D., Eldarov E.M. *Fizicheskaya geografiya Dagestana: ucheb. posobiye* [Physical geography of Dagestan: studies. stipend]. Makhachkala: Shkola. 1996. 43–47 s. (in Russian).
2. Glanc S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medical and biological statistics] / per. s ang. YU.A. Danilova, M.: Praktika, 1999. 459 s. (in Russian).
3. Gurevich M.A., Arhipova L.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya i lecheniya ishemijskoy bolezni serdca u zhenshchin [Features of the clinical course and treatment of coronary heart disease in women]. *Aktualnye voprosy bolezney serdca i sosudov*, 2009, vol. 11, no. 6, pp. 13–18. (in Russian).
4. Dotdaeva A.A., Kurdanov H.A., Bojcov S.A. Zabolevaemost i smernost ot serdechno-sosudistyyh zabolevanij v zavisimosti ot vysoty regiona nad urovnem morya [Morbidity and mortality from cardiovascular diseases depending on the altitude of the region above sea level]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 51–55. (in Russian).
5. Emelyanova L.A., Cybulina E.V., Zharkina A.F. Rasprostranennost' i prognosticheskaya znachimost' osnovnykh faktorov riska i izmenenij reproduktivnoy sistemy dlya razvitiya ateroskleroza i ishemijskoy bolezni serdca u zhenshchin detorodnogo vozrasta [Prevalence and prognostic significance of the main risk factors and changes in the reproductive system for the development of atherosclerosis and coronary heart disease in women of childbearing age]. *Ter. arhiv*, 2000, vol. 72, no. 9, pp. 27–33. (in Russian).
6. Bragimova S.S. Risk smerti ot infarkta miokarda muzhskogo naseleniya ekologicheskikh zon i administrativnykh rayonov sel'skoy mestnosti Respubliki Dagestan [The risk of death from myocardial infarction of the male population of ecological zones and administrative districts of rural areas of the Republic of Dagestan]. *Izvestiya DGPU*, 2012, no. 4, pp. 66–70. (in Russian).
7. Oganov R.G., Maslennikova G.YA. Demograficheskie tendentsii v Rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy krovoobrashcheniya [Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 5–10. (in Russian).
8. Perova N.V., Oganov R.G. Puti modifikacii pishchevyyh zhirov v antiaterogennoj diete [Ways to modify dietary fats in an anti-atherogenic diet]. *Ter. arhiv*, 2004, vol. 79, no. 8, pp. 75–78. (in Russian).
9. Hachirov D.G., Rabadanov R.M., El'darov E.M. *Nekotorye mediko-ekologicheskie problemy*. Gl. III [Some medical and environmental problems. Chapter III]. Alekseevskij N.I. [i dr.] *Sovremennye ekologicheskie problemy Dagestana*. Makhachkala, 1994, pp. 61–71. (in Russian).
10. Shalnova S.A., Deev A.D. Ishemicheskaya bolezni' serdca v Rossii: rasprostranennost' i lechenie [Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment]. *Ter. arhiv*, 2011, vol. 83, no. 1, pp. 7–11. (in Russian).
11. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov YU.A. Koncevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Hudyakov M.B., SHlyakht E.V., Bojcov S.A. Analiz smernosti ot serdechno-sosudistyyh zabolevanij v 12 regionah Rossijskoj Federacii, uchastvuyushchih v issledovanii «Epidemiologiya serdechno-sosudistyyh zabolevanij v razlichnykh regionah Rossii» [Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia"]. *Ros. kardiolog. zhurn.*, 2012, vol. 17, no. 5, pp. 6–11. (in Russian).
12. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg R.G., Ford J. Ishemicheskaya bolezni' serdca. Sovremennaya real'nost' po dannym vseмирного registra CLARIFY [Coronary heart disease. Modern reality according to the world register CLARIFY]. *Kardiologiya*, 2013, vol. 53, no. 8, pp. 28–33. (in Russian).
13. Eldarov M.M. *Geografiya Dagestanskoy ASSR* [Geography of the Dagestan ASSR]. Makhachkala: Daguchpedgiz, 1980. 95 p. (in Russian).

Выводы

1. Риск смерти от инфаркта миокарда среди женского населения всей сельской местности Республики Дагестан меньше аналогичного показателя по Республике Дагестан.

2. Показатели относительного риска смерти от инфаркта миокарда среди женского населения характеризуются значительными колебаниями по экологическим зонам сельской местности Республики Дагестан.

3. Юг горной экосистемы является территорией повышенного относительного риска смерти от инфаркта миокарда среди женского населения сельской местности Республики Дагестан, что объясняется эколого-гигиеническими особенностями данной экосистемы. Юг равнинной экосистемы, север горной экосистемы, равнинные экосистемы относительно благополучны по показателю относительного риска смерти от инфаркта миокарда среди женского населения.

4. На территории горной экосистемы сельской местности Республики Дагестан административными территориями повышенного риска смерти от инфаркта миокарда среди женского населения являются Ахтынский, Кулинский, Рутульский, Хунзахский, Докузпаринский районы.

Поступила 20.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1459>

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОЙ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.С. Жигалкович, Р.Р. Жмайлик

РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК 616.125-008.313.2:616.141-089.843-036.8)

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная эпикардальная абляция, торакоскопия.**для ЦИТИРОВАНИЯ.** А.С. Жигалкович, Р.Р. Жмайлик. Отдаленные результаты миниинвазивной эпикардальной видеоассистированной радиочастотной изоляции легочных вен при изолированной фибрилляции предсердий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1459–1465.

Цель. Анализ отдаленных результатов применения миниинвазивной эпикардальной видеоассистированной радиочастотной абляции (РЧА) легочных вен (ЛВ) у пациентов с различными формами изолированной фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. С февраля 2011 г. по декабрь 2014 г. на базе ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология» оперированы 22 пациента (муж/жен – 21/1), страдающие пароксизмальной / персистирующей / длительно персистирующей идиопатической формой ФП соответственно в 7(31,8%) / 9(41%) / 6(27,2%) случаев. Средний возраст $48,33 \pm 9,37$ лет (31–66). Средняя продолжительность анамнеза ФП до момента операции составила $58,6 \pm 32,5$ месяцев. РЧА выполнялась из билатерального миниторакотомного доступа и использованием видеоэндоскопии с применением биполярных орошаемых аблатирующих электродов-зажимов Gemini X. Всем пациентам выполнена билатеральная антральная РЧА-изоляция ЛВ. У 100% пациентов удалось достигнуть блока проведения с коллекторов ЛВ.

Результаты. В госпитальном периоде не отмечено летальных случаев, конверсий в стернотомию, неврологических осложнений. Отдаленный период

изучен у 100% пациентов, средний срок наблюдения составил $7,4 \pm 0,5$ года. Оценка конечного ритма осуществлялась с применением холтеровского мониторирования через 3, 6, 12 месяцев после операции, затем ежегодно. В 6 (28%) случаях у пациентов с исходной непароксизмальной ФП в разные сроки после операции выполнена эндокардиальная РЧА истмуса правого предсердия или устьев ЛВ по причине наличия трепетания предсердий (4/19%) или ФП (2/9,5%). Имплантация ЭКС потребовалась в 2-х случаях (9,0%).

Эффективность биполярной антральной РЧА-изоляции ЛВ с использованием устройства Gemini X в зависимости от исходной формы ФП в отдаленном периоде: пароксизмальная – 100%, персистирующая – 66,7%, длительно персистирующая – 33,3%.

Выводы. Эпикардальная миниинвазивная биполярная антральная РЧА-изоляция ЛВ является высокоэффективным методом лечения пароксизмальных форм ФП. При непароксизмальных формах ФП необходимо расширять зону изоляции аритмогенных зон в предсердиях.

LONG-TERM RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE EPICARDIAL VIDEO-ASSISTED RADIOFREQUENCY ISOLATION OF PULMONARY VEINS IN ISOLATED ATRIAL FIBRILLATION

A. Zhyhalkovich, R. Zhmailik

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency epicardial ablation, thoracoscopy.**FOR REFERENCES.** A. Zhyhalkovich, R. Zhmailik. Long-term results of minimally invasive epicardial video-assisted radiofrequency isolation of pulmonary veins in isolated atrial fibrillation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1459–1465.

Aim. To analyze long-term results of the use of minimally invasive epicardial video-assisted radiofrequency ablation (RFA) of the pulmonary veins (PV) in patients with various forms of isolated atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. Since February 2011 to December 2014, 22 patients (male/female – 21/1) with paroxysmal / persistent / long-standing persistent idiopathic form of AF were operated on the basis of the Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, 7 (31.8%) / 9 (41%) / 6 (27.2%) cases respectively. Mean age was 48.33 ± 9.37 (31–66) years old. The average duration of the history of AF before the operation was 58.6 ± 32.5 months. RFA was performed through a bilateral mini-thoracotomy approach using video endoscopy with the application of bipolar irrigated Gemini X ablative clamp electrodes. All patients underwent bilateral antral RFA isolation of the PVs. In 100% of patients it was possible to achieve a conduction block from the PV collectors.

Results. During the hospital period, there were not no lethal cases, conversions to sternotomy, and neurological complications. The long-term period was studied in 100% of patients, the average follow-up period was 7.4 ± 0.5 years. The final rhythm was assessed using Holter monitoring in 3, 6, and 12 months after surgery, then annually. In 6 (28%) cases in patients with initial non-paroxysmal AF, endocardial RFA of the isthmus of the right atrium or PV orifices was performed at different times after surgery due to the presence of atrial flutter (4/19%) or AF (2/9.5%). Implantation of the pacemaker was required in 2 cases (9.0%).

The effectiveness of bipolar antral RFA isolation of the PV using the Gemini X device, depending on the initial form of AF in the long-term period: paroxysmal – 100%, persistent – 66.7%, long-term persistent – 33.3%.

Conclusion. Epicardial minimally invasive bipolar antral PV isolation is a highly effective treatment for paroxysmal AF. In non-paroxysmal forms of AF, it is necessary to expand isolation of arrhythmogenic zones in the atria.

Фибрилляция предсердий, являясь самой распространенной аритмией, продолжает оставаться серьезной проблемой для системы здравоохранения, связанной со смертностью, заболеваемостью и 5-кратным повышением риска развития инсульта [1, 2]. ФП описывают как «растущую эпидемию», распространенность которой в ближайшие 20 лет увеличится более чем в два раза [1]. Невысокая эффективность медикаментозного лечения наряду с побочными эффектами антиаритмических препаратов, неудовлетворенность результатами катетерных методик у пациентов с непароксизмальными формами ФП и дилатацией левого предсердия (ЛП) привели к развитию способов миниинвазивной (торакоскопической) эпикардиальной абляции. Этому способствовали технические инновации в создании гибких низкопрофильных абляционных устройств, а также анатомические предпосылки в виде наличия поперечного и косого синусов сердца, через которые можно осуществить доступ к легочным венам (ЛВ) и задней стенке ЛП, как наиболее значимому аритмогенному субстрату [3]. Пройдя определенную эволюцию на протяжении 15 лет, методы эпикардиальной абляции показали большую эффективность по сравнению с катетерными у пациентов, как с пароксизмальной, так и персистирующей формами ФП и на современном этапе реализуются использованием радиочастотных биполярных устройств, представленных в виде зажимов [4]. Монопольная радиочастотная, как и криоабляция без зажима, не закрепились как способы эффективного трансмурального воздействия со стороны эпикарда на работающем сердце с сохраненным кровотоком в зоне абляции, что обусловлено охлаждающим эффектом циркулирующей крови в полости предсердия и его стенке [5].

В РНПЦ «Кардиология» первая видеоассистированная эпикардиальная радиочастотная абляция (РЧА) при изолированной ФП выполнена в 2011 году автором и заключалась в биполярной антральной РЧА – изоляции

ЛВ из билатеральной миниторакотомии с видеоподдержкой.

Цель данного исследования – проанализировать отдаленные результаты видеоассистированной эпикардиальной РЧА – антральной изоляции ЛВ у пациентов с различными формами ФП.

Материалы и методы

С февраля 2011 г. по декабрь 2014 г. на базе ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, оперированы 22 пациента, страдающие пароксизмальной / персистирующей / длительно персистирующей идиопатической формой ФП, соответственно в 7(31,8%) / 9(41%) / 6(27,2%) случаев. Распределение по гендерному признаку составило мужчины: женщины – 21:1, средний возраст $48,33 \pm 9,37$ лет (31–66). Средняя продолжительность анамнеза ФП до момента операции составила $58,6 \pm 32,5$ месяцев. У пациентов с персистирующей формой ФП средняя продолжительность с момента возникновения такой формы ФП составило $12,7 \pm 11,6$ месяцев. Вклад пациентов, ранее перенесших катетерную РЧА устьев ЛВ, составил 19% (4 пациента). Индекс массы тела составил $27,78 \pm 3,05$ кг/м². У одного пациента за 6 месяцев до операции было выполнено стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Все группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ и основным эхокардиографическим показателям (размеры камер сердца, функция клапанного аппарата, сократительная способность миокарда) за исключением размера ЛП, который был достоверно ниже в группе пациентов с пароксизмальной ФП (таблица 1). Также не было выявлено различий в коморбидности пациентов.

Показанием к операции считали клинически значимую симптоматичность ФП, неэффективность приема антиаритмических препаратов (ААП) или наличие противопоказаний к приему последних, неэффектив-

Показатель	Пароксизмальная ФП	Персистирующая ФП	Длительно персистирующая ФП	Достоверность (p)
ФВ ЛЖ, %	65,43 ± 3,95	61,00 ± 7,19	62,67 ± 2,88	p = 0,2041
Передне-задний размер ЛП, мм	38,57 ± 2,88*	44,00 ± 4,53*	44,67 ± 3,59*	p = 0,0425*
Систолическое ДЛА (мм.рт.ст)	28,86 ± 4,14	26,33 ± 7,50	24,00 ± 3,10	p = 0,2633

Примечание: * – имеется статистически достоверная разница между показателями группы.

Parameter	Paroxysmal AF	Persistent AF	Longstanding Persistent AF	Significance of differences (p)
EF LV, %	65.43 ± 3.95	61.00 ± 7.19	62.67 ± 2.88	p = 0.2041
Anterior-posterior size of LA, mm	38.57 ± 2.88*	44.00 ± 4.53*	44.67 ± 3.59*	p = 0.0425*
Systolic pressure in the pulmonary artery (mmHg)	28.86 ± 4.14	26.33 ± 7.50	24.00 ± 3.10	p = 0.2633

Note: * – there is a statistically significant difference in parameters between the groups.

Таблица 1.
Показатели
эхокардиографии
до операции

Table 1.
Echocardiographic
parameters
before surgery

ность проведения электроимпульсной терапии (ЭИТ), а также предшествующих катетерных эндокардиальных абляций. Только 7 (31,8%) пациентов имели синусовый ритм (СР) на момент операции. Все пациенты принимали ААП и антикоагулянты. Перед операцией проводилось стандартное обследование пациентов (анамнез аритмии, общеклиническая лабораторная диагностика, анализ содержания гормонов щитовидной железы, ЭКГ-мониторирование, ЭхоКГ, коронарография по показаниям и др.). Не ранее чем за сутки до операции для исключения тромбоза ушка ЛП проводилось чреспищеводное ЭхоКГ-исследование.

Абсолютными противопоказаниями к мининвазивной эпикардиальной РЧА считали тромбоз ушка ЛП, спаечный процесс в полости перикарда (предшествующие операции со вскрытием перикарда, перенесенный перикардит), размер ЛП более 60 мм (показано проведение операции Cox-Maze IV из миниторакотомии или гибридной методики). Относительным противопоказанием явились спаечный процесс в плевральных полостях (перенесенные пневмонии, плевриты, ХОБЛ в средней и тяжелой степени (затруднено продолжительное проведение односторонней вентилизации легких)), ожирение 2-й степени и более.

РЧА выполнялась из билатерального миниторакотомного доступа (4,0–5,0 см) с использованием видеоэндоскопии с применением биполярного орошаемого аблатирующего электрода-зажима Gemini, в котором присутствует автоматический контроль трансмуральности воздействия, основанный на измерении импеданса аблатируемой ткани, при достижении плато импеданса абляция автоматически прекращается (рис. 1).

Операции выполнялись под общим наркозом с использованием раздельной интубации легких для поочередного выключения легких на время основного этапа. Пациент в положении на спине, руки фиксировались к операционной дуге, под спиной специальные валики для облегчения разведения ребер, использовались клеящиеся электро-

ды на грудную клетку для дефибрилляции (рис. 2).

Для доступа к сердцу использовалось вскрытие плевральных полостей посредством двухсторонней миниторакотомии (4,0–5,0 см) в 4-м межреберье справа и 3-м слева от передней до среднеподмышечной линии, дополнительно использовался троакарный торакопорт в 7-м межреберье по передней

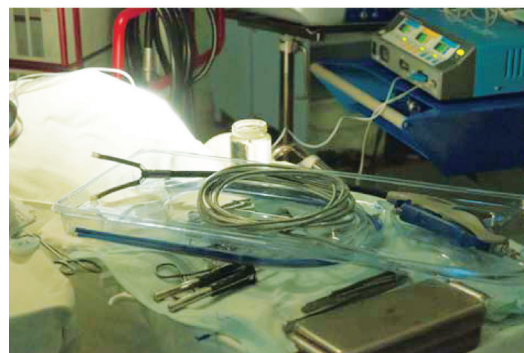
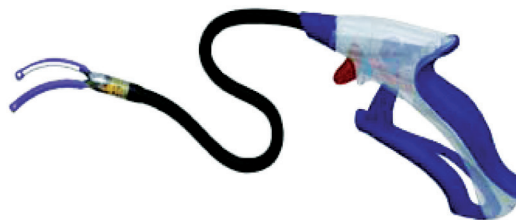


Рисунок 1.
Биполярный
электрод-зажим
Medtronic Cardioblade
emini

Figure 1.
Bipolar clamp electrode
Medtronic Cardioblade
Gemini

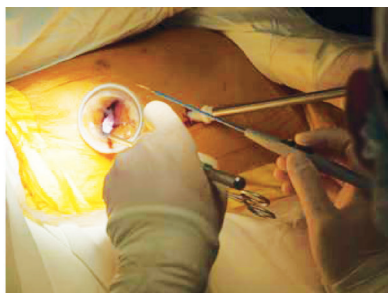
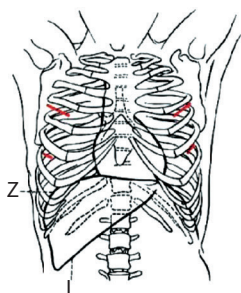


Рисунок 2.
Положение пациента
на операционном столе

Figure 2.
Position of the patient
on the operating table

Рисунок 3.
Схема расположения
доступов и вид
операционного поля

Figure 3.
Location of accesses
and view
of the surgical field



подмышечной линии для видеоскопии и проведения специального диссектора с подсветкой для выделения легочных вен с последующим заведением через него аблатирующего устройства (рис. 3).

На начальном этапе использовали металлический ранорасширитель для разведения рёбер, в последующем при отсутствии сложностей при выделении ЛВ использовали только силиконовый ретрактор для изоляции инструментов от мягких тканей грудной клетки. Это уменьшало выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Перикард вскрывался на 2,0 см выше (кпереди) диафрагмального нерва справа и на таком же расстоянии ниже слева. Нижний листок перикарда брался на держалки, которые выводились через отдельные проколы ниже операционной раны для создания хорошей экспозиции правых и левых ЛВ, верхней полой вены (ВПВ) и нижней полой вены (НПВ). С помощью тампоподдержателя ВПВ смещалась кпереди, под ней специальным торакоскопическим тупоконечным диссектором в жировой клетчатке формировался вход в поперечный синус. Дозированное воздействие в этой зоне с постепенным раскрытием бранш диссектора приводило к вхождению в поперечный синус позади аорты и легочного ствола. Для доступа в косой синус сердца рассекалась перикардиальная складка между НПВ и правой нижней ЛВ, затем с использованием диссектора формировался вход в косой синус сердца. После реканализации поперечного и косого синусов сердца с использованием специального диссектора с подсветкой, введенного трансторакально через порт в 7-м межреберье, проводили выделение ЛВ единым блоком,

осторожно продвигая диссектор под задней стенкой ЛВ из косого в поперечный синус с выходом светящегося кончика диссектора между правой ветвью легочной артерии и верхней правой ЛВ. Затем с использованием специальных направляющих позиционировали зажим-электрод таким образом, чтобы одна бранша располагалась позади ЛВ, вторая спереди них с захватом прилегающей стенки ЛП (рис. 4). Далее выполнялось зажатие зажима и проводилась абляция с внутренним орошением через специальный порт физиологическим раствором под давлением 300 мм рт.ст. до автоматической остановки при достижении плато импеданса тканей, что свидетельствовало о трансмуральности повреждения.

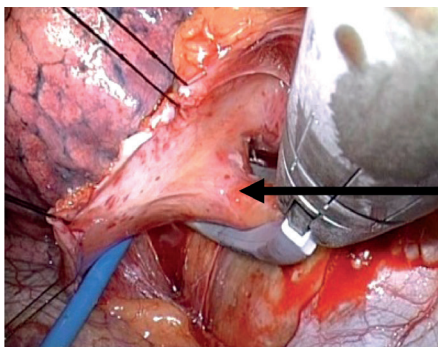
Проводили не менее 6-ти абляционных циклов. Критерием необходимости повторных РЧА-воздействий являлось отсутствие блока проведения при эпикардиальной стимуляции зоны изоляции.

При выполнении абляции левых ЛВ выделение последних осуществлялось также с помощью специального диссектора с подсветкой, необходимость выделения косого синуса при этом отсутствовала, диссектор заводился за задней стенкой ЛВ по направлению снизу вверх, рассекалась связка Маршалла и концевая часть изогнутого с определенной кривизной диссектора выводилась в поперечный синус между верхней левой ЛВ и левой ветвью легочной артерии. Затем с использованием специального проводника на левые ЛВ с захватом антральной части ЛП накладывался зажим-электрод и проводилось РЧА-воздействие до создания блока проведения с ЛВ (рис. 5).

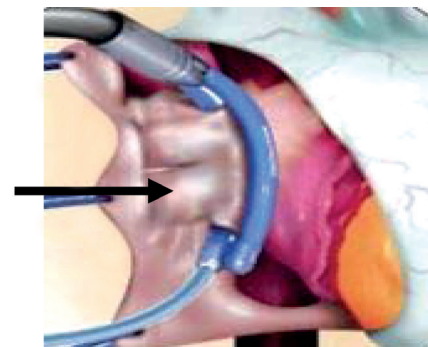
В операционной выполнялось болюсное внутривенное введение 300 мг амиодарона,

Рисунок 4.
Антральная
изоляция правых ЛВ

Figure 4.
Antral isolation
of right PVs



Правые ЛВ
Right PVs



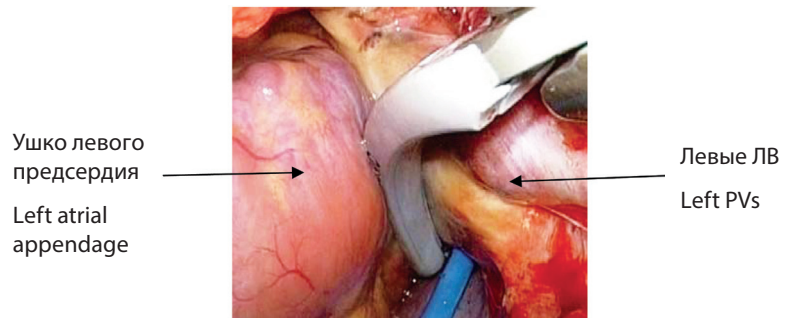
затем продолжение инфузии до суммарной дозы 1200 мг в течение последующих 24 ч. Также необходимым считали введение гепарина в дозе 2,5 тыс. ЕД для профилактики тромбоэмболических осложнений перед проведением аблационных циклов. При отсутствии АВ-блокады более 1-й степени и брадикардии менее 50 уд/мин продолжение приема амиодарона по 200 мг каждые 8 ч в течение 2 недель, затем по 200 мг ежедневно в течение 3 мес. При наличии противопоказаний к амиодарону использовали соталол (суточная доза 180–240 мг), пропафенон (450–600 мг).

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 10.0), IBM SPSS Statistics (IBM Company, версия 26) и Microsoft Office Excel 2016. Проверку распределения производили с помощью описательной статистики, графическими методами, а также с использованием статистического критерия Shapiro-Wilk (для небольших выборок ($n < 60$)). Данные с нормальным распределением сравнивались при помощи критерия t-Стьюдента.

Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывались с помощью Me (медиана) и Q1 и Q3 (квартили) в связи с тем, что они мало подвержены воздействию крайних вариантов, количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные параметры сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение количественных данных проводили с помощью критериев Манна-Уитни (Mann-Whitney U test), Вилкоксона (Wilcoxon rank sum test), Критерий Краскела – Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких выборок. Построены графики по типу «ящик с усами» с указанием медиан и 25-го, и 75-го перцентилей. С целью демонстрации эффективности метода в различных группах проведена оценка выживаемости с построением диаграмм «дожития» Каплана-Майера и проведения лог-рангового теста. Различия в показателях начинали считать достоверными с $p \leq 0,05$ (5 %).

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность операции составила 146 ± 38 минут. Необходимо отметить, что все выполненные операции по сути отражали кривую обучения. Тем не менее в госпитальном периоде не отмечено летальных случаев, конверсий в стернотомию ввиду жизнеугрожающих кровотечений, а также неврологических осложнений. Было два клинически значимых осложнения, что составило 9%. В одном случае развился пневмоторакс, потребовавший дренирования правой плевральной полости в течение 5 суток,



в другом – кровотечение из мышц миниторакотомного доступа с необходимостью ревизии раны и дополнительного гемостаза. Вышеуказанные осложнения не повлияли на продолжительность госпитального периода.

При возникновении брадикардии менее 60 уд/мин проводили временную электрокардиостимуляцию (предпочтительно в режиме ААI). Временная ЭКС могла проводиться до 10 сут., затем решался вопрос о постановке постоянного водителя ритма. Постоянная ЭКС (DDDR) потребовалась у 2 (9%) пациентов ввиду наличия дисфункции синусового узла и невозможности приема ААП.

Госпитальный период и первые 3 мес. («слепой период») не являлись определяющими в оценке результатов операции, поскольку необходимо время для рубцевания аблационных воздействий и ремоделирования миокарда предсердий. В случае возникновения гемодинамически значимых или симптомных пароксизмов ФП (ТП) в госпитальном или «слепом» периоде на фоне приема ААП проводилась ЭИТ, что потребовалось у 5 (22,7%) пациентов. Эффективность ЭИТ в пределах госпитального периода составила 60% (ритм удерживался до выписки у 3 пациентов). Двум пациентам в связи с рецидивирующим трепетанием предсердий в госпитальном периоде выполнено эндокардиальное ЭФИ с абляцией истмуса правого предсердия с положительным результатом. На момент выписки свободными от ФП/ТП были 77% пациентов.

В течение 3 мес. после проведения операции пациенты принимали антикоагулянтную и стандартную антиаритмическую терапию. Антикоагулянтная терапия отменялась через 3 мес. или позже, если:

- имел место устойчивый СР (по данным холтеровского мониторирования);
- восстановлена сократительная функция предсердий (ЭхоКГ: пик А трансмитрального кровотока);
- отсутствуют другие показания к приему варфарина (тромб ушка ЛП).

Отдаленный период изучен у 100% пациентов, средний срок наблюдения составил $7,4 \pm 0,5$ года, при этом минимальный срок наблюдения составил не менее 5 лет. Оценка конечного ритма осуществлялась с при-

Рисунок 5.
Антральная изоляция
левых ЛВ

Figure 5.
Antral isolation
of left PVs

менением холтеровского мониторирования через 3, 6, 12 мес. после операции, затем ежегодно. У 10 (45%) пациентов для контроля ритма был имплантирован событийный монитор, что является «золотым стандартом» в оценке результатов хирургического лечения ФП.

К положительным результатам относили синусовый ритм на фоне отсутствия пароксизмов ФП более 30 с, а также режим стимуляции ААИ или DDD(R). В 6 (27,2%) случаях у пациентов с исходной непароксизмальной ФП в разные сроки после операции выполнена эндокардиальная РЧА истмуса правого предсердия или устьев ЛВ по причине наличия трепетания предсердий (4 пациента, 18%) или ФП (2 пациента, 9%) соответственно. Эффективность РЧА истмуса составила 75%, обе эндокардиальные РЧА устьев ЛВ не принесли клинического улучшения и оба пациента в отдаленном периоде имели постоянную форму ФП.

Таким образом, эффективность биполярной антральной РЧА-изоляции ЛВ с использованием устройства Gemini X в зависимости от исходной формы ФП в отдаленном периоде составила: при пароксизмальной – 100%, персистирующей – 66,7%, длительно персистирующей – 33,3%. При этом, необходимо отметить, что все пациенты с СР в отдаленном периоде были свободны от приема антиаритмических препаратов I и III классов и антикоагулянтов.

Наши результаты на начальном этапе внедрения миниинвазивной эпикардиальной РЧА показали, что изоляция только устьев ЛВ (в том числе антральная) дает хороший стойкий отдаленный результат только в случае пароксизмальной ФП, когда иницирующие очаги расположены преимущественно в зоне изоляции ЛВ. При более длительном анамнезе ФП и непароксизмальном характере её течения происходит дальнейшее электрофизиологическое ремоделирование предсердий, очаги иницирования и поддержания ФП находятся в левопредсердном субстрате за пределами ЛВ и требуется расширение зон изоляции. В частности, было показано на примере операций «лабиринт» при сопутствующей ФП на открытом сердце, что эффективность процедуры повышается при изоляции задней стенки левого предсердия, ушек левого и правого предсердий, перимитральной абляции истмуса ЛП и линейных абляций стенки правого предсердия [6]. Это предопределило в дальнейшем разработку и внедрение миниинвазивных торакоскопических операций РЧА-фрагментации левого, а затем и правого предсердий [7, 8]. Выполнению торакоскопических расширенных абляционных процедур, повторяющих операцию «лабиринт», выполняемую на открытом сердце, способствовало усовершенствование РЧА-электродов и освоение миниинвазивной (торакоскопиче-

ской) техники кардиохирургами. Безусловно, миниинвазивная операция РЧА-фрагментации ЛП является более сложной, чем только РЧА-изоляция ЛВ, поэтому требует определенной кривой обучения, что неизбежно связано с возникновением осложнений на этапе освоения. Некоторые авторы указывают, что на этом этапе общее число осложнений может достигать 24–30% при выполнении первых 30–50 процедур с последующим снижением до 3–5% [8, 9]. Наибольшую опасность представляют геморрагические осложнения, связанные с повреждением структур сердца и крупных сосудов, которые требуют выполнения экстренной стернотомии. В этом аспекте считали целесообразным вначале использовать миниторакотомный доступ с видеоподдержкой и использованием ранорасширителя. В последующем использовали миниторакотом 3–4 см с использованием только силиконового ретрактора, что при возникновении трудностей на каких-либо этапах выделения ЛВ давало возможность осуществить более расширенную визуализацию. Вышесказанное определило определенный консерватизм в отношении показаний к эпикардиальной РЧА в основных консенсусных документах из-за большего количества осложнений по сравнению с катетерными методиками [1, 2].

Несмотря на наличие в современных радиочастотных генераторах алгоритма трансмуральности воздействия, основанного на непрерывном контроле импеданса ткани между браншами РЧА-зажима, эпикардиальное картирование (стимуляция) показали несовершенство этого механизма и необходимость повторных циклов радиочастотного воздействия для полной изоляции ЛВ. С другой стороны, электроанатомическое картирование со стороны эпикарда ограничено определением «exit block» с циркулярных воздействий на ЛВ, а эффективная проверка трансмуральности линейных воздействий со стороны эпикарда невыполнима.

Большинство современных метаанализов, посвященных миниинвазивной эпикардиальной РЧА, и пока немногочисленные рандомизированные исследования показали большую её эффективность по сравнению с катетерной [10–14]. Это можно объяснить большими возможностями хирургических РЧА-зажимов в создании непрерывных трансмуральных линий изоляции по сравнению с катетерными устройствами. Сравнение же результатов эпикардиальной абляции показало гетерогенность групп в разных исследованиях по типу ФП, набору абляционных линий, способу контроля ритма. Это определило значительный диапазон заявленной эффективности 70–90% в разные сроки наблюдения. Необходимо отметить, что большинство исследований не ставили задачу

изучения результатов более 2-х летнего периода, что делает представленные нами результаты особенно ценными.

Заключение

Эпикардиальная миниинвазивная биполярная антральная РЧА-изоляция ЛВ является высокоэффективным методом лечения пароксизмальных форм ФП и может исполь-

зоваться у пациентов после неэффективной катетерной абляции или у пациентов, не являющихся кандидатами на катетерную абляцию. При непароксизмальных формах ФП необходимо расширять зону изоляции аритмогенных зон в предсердиях для получения оптимальных отдаленных результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.-A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.-P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., van Putte B.P., Watkins C.L. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 5, pp. 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Badhwar V., Rankin J.S., Damiano Jr R.J., Gillinov A.M., Bakaeen F.G., Edgerton J.R., Philpott J.M., McCarthy P.M., Bolling S.F., Roberts H.G., Thourani V.H., Suri R.M., Shemin R.J., Firestone S., Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg*, 2017, vol. 103, no. 1, pp. 329-341. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.076.
- Haissaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, vol. 339, no. 10, pp. 659-666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
- Zhigalkovich A.S. Miniinvasivnaya epikardial'naya ablyaciya pri fibrillyacii predserdij: evolyuciya metodov. [Minimally invasive epicardial ablation in atrial fibrillation: evolution of techniques.]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 409-418. (in Russian).
- La Meir M., Gelsomino S., Lucà F., Lorusso R., Gensini G.F., Pison L., Wellens F., Maessen J. Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation: early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 445-450. doi: 10.1093/icvts/ivv142.
- Phan Kin, Ashleigh Xie, David H. Tian, Kasra Shaikhezai, Tristan D. Yan (2014) Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Ann Cardiothorac Surg*, no. 3(1), pp. 3-14.
- Zhigalkovich A.S. Resultati bipolarnoj miniinvasivnoj epikardialnoj radiochastotnoj ablyacii u pacientov s persistiruichej formoj fibrillyacii predserdij [Results of bipolar miniinvasive epicardial radiofrequency ablation in patients with persistent atrial fibrillation]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2015, no. 4, pp. 27-34. (in Russian).
- van Laar C., Kelder J., van Putte B.P. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, vol. 24, no. 1, pp. 102-111. doi: 10.1093/icvts/ivw311.
- Pidanov O.Yu., Tsepenshchikov V.A., Shcherbatyuk K.V., Avrusina E.K., Kolomeyenko N.A., Roslyakova I.O. (2017) Torakoskopicheskaya ablyaciya v lechenii pacientov s izolirovannoj formoj fibrillyacii predserdij [Thoracoscopic ablation in the treatment of patients with lone atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*, vol. 14, no. 4, pp. 190-198. (in Russian).
- Phan K, Phan S, Thiagalingam A, Medi C, Yan TD. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, vol. 49, no. 4, pp. 1044-1051. doi: 10.1093/ejcts/ezv180.
- Castella M., Kotecha D., van Laar C., Wintgens L., Castillo Y., Kelder J., Aragon D., Nuñez M., Sandoval E., Casellas A., Mont L., van Boven W.J., Boersma L.V.A., van Putte B.P. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Eurpace*, 2019, vol. 21, no. 5, pp. 746-753. doi: 10.1093/europace/euy325.
- Wang S., Liu L., Zou C. Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery ablation and radiofrequency catheter ablation on treating paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled short-term trial. *Chin Med J (Engl)*, 2014, vol. 127, no. 14, pp. 2567-2570.
- Pokushalov E., Romanov A., Elesin D., Bogachev-Prokophiev A., Losik D., Bairamova S., Karaskov A., Steinberg J.S. Catheter versus surgical ablation of atrial fibrillation after a failed initial pulmonary vein isolation procedure: a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, vol. 24, no. 12, pp. 1338-1343. doi: 10.1111/jce.12245.
- Vos L.M., Kotecha D., Geuzebroek G.S.C., Hofman F.N., van Boven W.J.P., Kelder J., de Mol B.A.J.M., van Putte B.P. Totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: a systematic safety analysis. *Eurpace*, 2018, vol. 20, no. 11, pp. 1790-1797. doi: 10.1093/europace/eux385.

Поступила 10.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1466>

БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 36 МЕСЯЦЕВ

Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220036, Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б
e-mail: ykoraneva@gmail.com

УДК 616.127-005.8-036.11-036.8-085)

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение, дистантное ишемическое кондиционирование, бессобытийная выживаемость.**для цитирования.** Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок. Бессобытийная выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда с применением комбинированного дистантного ишемического кондиционирования в течение 36 месяцев. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1466–1472.**Введение.** Реперфузионное повреждение наступает после реканализации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и оказывает существенный вклад в развитие хронической сердечной недостаточности. Данная статья описывает результаты изучения эффективности одной из перспективных стратегий кардиопротекции, направленной на ограничение реперфузионного повреждения.**Материалы и методы.** Настоящее исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Пациенты с диагнозом острый ИМ с подъёмом ST (ИМnST) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) были распределены в контрольную группу (КГ, $n = 44$), где выполнялось стандартное первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), или основную группу (ОГ, $n = 43$), где на фоне пЧКВ проводилось дистантное ишемическое перекондиционирование в комбинации с посткондиционированием (ДИПерПостК). Бессобытийной выживаемости ДИПерПостК оценивали с использованием кривых Каплан-Мейера.**Результаты.** Сравнительный анализ частоты наступления комбинированной конечной точки (повторные экстренные госпитализации по поводу основного заболевания, повторный ИМ и смерть от кардиальных причин) к 36 месяцамнаблюдения показал, что доля пациентов, достигших конечной точки, была значительно больше в КГ: 45,5% по сравнению с 20,9% в ОГ ($p = 0,015$). В соответствии с результатами лог-рангового теста имеются статистически значимые различия бессобытийной выживаемости анализируемых групп ($LR = 1,99$, $p = 0,047$). Кривые Каплана-Мейера ОГ и КГ в течение первых 12 месяцев после ОИМ визуально не различались по высоте и углу наклона, что свидетельствовало об отсутствии межгрупповых отличий кумулятивных функций бессобытийной выживаемости в указанный период наблюдения. После 12 месяцев отмечено расхождение кривых Каплана-Мейера в связи с тем, что выживаемость продолжала интенсивно снижаться лишь в КГ. Согласно функции дожития, у 25% пациентов КГ неблагоприятные события наступали в течение первых 13 месяцев после ОИМ. С учетом цензурированных наблюдений кумулятивная доля пациентов без больших клинических событий через 36 месяцев после ОИМ в ОГ составила 74% против 38% в КГ.**Заключение.** Метод ДИПерПостК в сочетании с пЧКВ оказывает благоприятное влияние на выживаемость пациентов в течение 36 месяцев в сравнении с изолированным пЧКВ у пациентов с ИМnST. Наибольшее число неблагоприятных событий приходилось на период с 12 по 36 месяцы наблюдения в КГ.

EVENT-FREE SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DURING 36 MONTHS AFTER PPCI IN COMBINATION WITH COMBINED PROTOCOL OF DISTANT ISCHEMIC CONDITIONING AS A METHOD OF CARDIO PROTECTION

Y. Koraneva, A. Mrochek, V. Stelmashok, T. Denisevich

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", 110B, R. Luxemburg str., Minsk, 220036, Belarus

Key words: Keywords myocardial infarction, remote ischemic conditioning, ischemia-reperfusion injury, event-free survival.**FOR REFERENCES.** Y. Koraneva, A. Mrochek, V. Stelmashok, T. Denisevich. Event-free survival of patients with acute myocardial infarction during 36 months after PPCI in combination with combined protocol of distant ischemic conditioning as a method of cardio protection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1466–1472.

Background. Reperfusion injury occurs after revascularization of the coronary artery in patients with myocardial infarction (MI) significantly contributing to the development of chronic heart failure. This article describes the results of studying the effectiveness of one of the promising cardioprotection strategies aimed at limiting reperfusion injury.

Materials and methods. Patients with acute anterior MI with ST elevation (STEMI) ($n = 87$) were included in an open-label prospective randomized controlled trial. Intervention group (IG) patients underwent primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and remote ischemic preconditioning in combination with delayed postconditioning (RIPerPostC) ($n = 43$). Control group patients (CG) underwent only standard PPCI ($n = 44$). Event-free survival was estimated by Kaplan-Meier curves.

Results. A comparative analysis of the frequency of the composite endpoint (re-hospitalizations for the underlying disease, repeated MI and death from cardiac causes) by the 36th month of follow-up had shown that the proportion of patients who reached the endpoint was significantly higher in the CG: 45.5%

vs 20.9% in the IG ($p = 0.015$). According to the results of the log-rank test, there are statistically significant differences in the event-free survival of the analyzed groups ($LR = 1.99$, $p = 0.047$). The Kaplan-Meier curves of the CG and IG during the first 12 months after AMI did not differ visually in height and slope, which indicated the absence of intergroup differences in the cumulative functions of event-free survival during the indicated observation period. After 12 months, there was a discrepancy between the Kaplan-Meier curves due to the fact that the survival rate continued to decrease rapidly only in the CG. According to the survival function, in 25% of CG patients, adverse events occurred within the first 13 months after AMI. Taking into account censored observations, the cumulative proportion of patients without major clinical events 36 months after AMI in the IG was 74% versus 38% in the CG.

Conclusion. In patients with STEMI the DIPerPostC method in combination with PPCI has a positive effect on patient survival over 36 months in comparison with isolated PPCI. The highest number of adverse events occurred during the period from 12 to 36 months of observation in the CG.

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Своевременная реперфузия миокарда считается наиболее эффективным способом в борьбе с ишемическим поражением сердечной мышцы, однако восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии может спровоцировать развитие дальнейшей парадоксальной дисфункции кардиомиоцитов, известной как реперфузионное повреждение (РП) [1]. РП может проявляться аритмиями, «оглушением» и геморрагическим пропитыванием миокарда, микроваскулярной обструкцией, и, как следствие, увеличением зоны инфаркта. Все вышеописанные проявления РП могут стать причиной злокачественного течения сердечной недостаточности внезапной коронарной смерти [2]. Среди пациентов, перенесших ОИМ, подвергавшихся реперфузионной терапии, общемировой показатель сердечно-сосудистой смертности в течение первого года составляет 11% [3]. Своевременная постановка диагноза, применение оптимального способа ревакуляризации, адекватная медикаментозная терапия могут значительно ограничить ишемическое повреждение при ОИМ. Однако стратегии по созданию условий, ограничивающих вклад РП, пока не принято. В ряде экспериментальных исследований изучалась эффективность различных медикаментозных и физических воздействий на ограничение размера ИМ, подвергающегося ишемии и реперфузии. Изучалось влияние производных предсердного натрийуретического пептида, глюкагоноподобного пептида, циклоспорина, аденозина, бета-адреноблокаторов и ряда других лекарственных средств, а также различные вариации гипотермии. Однако, большинство из предложенных способов не доказали свою эффек-

тивность при долгосрочном анализе. Одним из наиболее перспективных направлений по защите миокарда можно считать **ишемическое кондиционирование** – собирательный термин, объединяющий феномены, суть которых заключается в активации эндогенных механизмов кардиопротекции в ответ на кратковременную ишемию самого миокарда или анатомически удалённого от сердца органа (**дистантное ишемическое кондиционирование (ДИК)**) [4]. ДИК – неинвазивный метод, который легко воспроизводим и может быть вызван до, во время коронарной окклюзии (**перкондиционирование**) и после реперфузии (**посткондиционирование**). ДИК не создает временной задержки для восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА). Некоторые одноцентровые исследования продемонстрировали уменьшение размера некроза (основного фактора, определяющего прогноз у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST), после выполнения процедуры дистантного ишемического перкондиционирования (ДИперК) или дистантного ишемического посткондиционирования (ДИпостК) на фоне первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ), по сравнению только со стандартным пЧКВ [5]. Однако по данным литературных источников результаты долгосрочного анализа выживаемости данной группы пациентов существенно ограничены. В дополнение, более значимые кардиопротективные эффекты следует ожидать при сочетанном применении различных видов ДИК, что может быть обусловлено суммированием реализуемых при их применении позитивных свойств, за счёт различных механизмов действия [6]. Также следует констатировать, что эффект комбинации различных видов ДИК у пациентов с ИМ ранее не изучался. В связи с этим обозначенная проблема нам представляется актуальной и нерешённой, что послужило

основанием для проведения дальнейших исследований в указанном направлении.

Цель исследования. Проанализировать бессобытийную выживаемость пациентов с ОИМ в течение 36 месяцев после пЧКВ в сочетании с комбинированным протоколом ДИК как метода кардиопротекции.

Материал и методы

Данное исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Пациенты, поступившие в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом ИМпСТ передней стенки левого желудочка (ЛЖ), после подписания информированного согласия (протокол заседания этического комитета, одобрявшего исследование № 7 от 19.12.2016) были случайным образом распределены в контрольную группу (КГ), где выполнялось стандартное пЧКВ, или основную группу (ОГ), где на фоне пЧКВ проводилась процедура ДИПерПостК (4 последовательных цикла пятиминутных компрессии/декомпрессии верхней конечности манжетой тонометра

до и через 90 минут после реперфузии). Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 18 лет; длительность болевого синдрома менее 90 минут либо более 6 часов; реваскуляризация или тромболитическая терапия в анамнезе; кардиогенный шок; сахарный диабет. Пациенты направлялись в ангиографический кабинет без задержек, минуя приёмное отделение. В ходе проведения коронарографии ранее включённые пациенты исключались из исследования, если выявлялась любая из нижеперечисленных особенностей: мультифокальное поражение; отсутствие острого окклюзирования в бассейне ИСА; ИСА являлась любая артерия, за исключением передней межжелудочковой ветви. Следует отметить, что пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим протоколам лечения ИМ (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г.). За период с 01.01.2017 по 01.01.2020 в исследование включено 87 пациентов. Ниже, в таблице 1, представлены их клинические характеристики, достоверно не различающиеся между изучаемыми группами на момент поступления.

Таблица 1.
Клинико-anamnesticheskie
характеристики
и лабораторные
показатели ОГ и КГ
при поступлении
в стационар

Table 1.
Baseline characteristics
of patients on admission
and during PCI

Признак Index	ОГ (n = 43) Intervention group (n = 43)	КГ (n = 44) Control group (n = 44)	P
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	36 (84,4)	39 (88,6)	> 0,05
Возраст (лет), M±σ Age (years) M±σ	55,7±9,0	54,5±7,0	> 0,05
ИМТ, кг/м², M±σ BMI, kg/m², M±σ	27,4±2,3	27,9±2,5	> 0,05
Текущие курильщики и ранее курившие лица, n (%) Previous and current smokers, n (%)	21 (48,8)	23 (52,7)	> 0,05
Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%)	28 (65,1)	30 (75)	> 0,05
1. степени, n (%) Stage I, n (%)	18 (67,9)	16 (53,3)	
2. степени, n (%) Stage II, n (%)	8 (29,0)	12 (40,0)	
3. степени, n (%) Stage III, n (%)	2 (7,1)	2 (6,7)	
Killip I, n (%) Killip I, n (%)	42 (97,7)	39 (97,5)	> 0,05
Гликемия при поступлении, (ммоль/л) (Me (Q1; Q3)) Glycemia on admission, (mmol/l) (Me (Q1; Q3))	8,2 (7,1;9,5)	8,5 (6,7;9,4)	> 0,05
Время боль-баллон, (мин), (Me (Q1; Q3)) Time Pain to Balloon, (min), (Me (Q1; Q3))	200 (155;217)	174 (160;260)	> 0,05
Тромбаспирация, n (%) Thrombectomy, n (%)	20 (46,5)	18 (41,9)	> 0,05
Количество стентов, (Me (Q1; Q3)) Stents, (Me (Q1; Q3))	1,23 (1,00; 2,00)	1,28 (1,00; 2,00)	> 0,05
TIMI = 0 до реканализации, n (%) TIMI = 0 before revascularization, n (%)	32 (74,4)	32 (72,7)	> 0,05
TIMI = 3 после реканализации, n (%) TIMI = 3 after revascularization, n (%)	38 (88,4)	40 (90,9)	> 0,05

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ Statistica. Первый этап анализа количественных показателей включал расчет основных параметров описательной статистики и проверку гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному закону (методом построения и визуальной оценки графиков на нормальной вероятностной бумаге).

Для подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента (при нормальном распределении величин) либо тест Манна-Уитни в случае несоответствия распределения изучаемых величин нормальному закону. Качественные признаки изучаемых данных объединялись в таблицы сопряженности (кросстабуляции) размером 2×2. Анализ полученных таблиц проводился с учетом рекомендаций Кокрена, в соответствии с чем для опровержения нулевой гипотезы либо рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, либо двухсторонний вариант точного критерия Фишера. Нормально распределяющиеся количественные показатели представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), непараметрические количественные величины, а также порядковые величины – как медиана (Me (Q1; Q3), где Q1 – верхняя граница первого квартиля выборки, Q3 – верхняя граница третьего квартиля выборки). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также указаны доли в процентах (n (%)).

Сравнение выживаемости между группами проводилось логарифмическим ранговым критерием с построением кривых выживаемости Каплана–Мейера и с вычислением отношения рисков. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Количественные данные были представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Результаты

Через 36 месяцев после ОИМ проведен сравнительный анализ частоты наступления комбинированной конечной точки исследования, которая включала такие клинические события, как повторные экстренные госпитализации по поводу основного заболевания, повторный ИМ и смерть от кардиальных причин. К 36 месяцу наблюдения доля пациентов, достигших конечной точки, была значительно больше в КГ: 45,5% по сравнению с 20,9% в ОГ ($p = 0,015$) (рисунок 1).

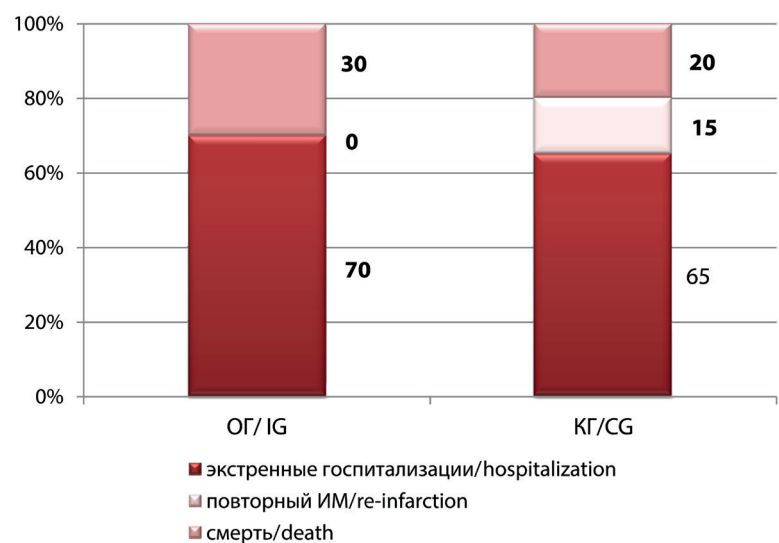


Рисунок 1. Частота наступления комбинированной точки исследования в течение 36 месяцев после ИМ у пациентов основной и контрольной групп

Figure 1. The frequency of occurrence of the combined point in a 36-month period after myocardial infarction in patients of the IG and CG

В первые 12 месяцев после ИМ группы исследования не различались по частоте наступления конечной точки (16,3% в ОГ и 18,2% в КГ, $p = 0,815$) (таблица 2). Однако в период наблюдения от 12 до 36 месяцев неблагоприятные клинические события в ОГ фиксировались гораздо реже, чем в КГ (4,6% и 27,3% соответственно, $p = 0,005$).

Таблица 2. Частота наступления событий в различные периоды после ИМ

Table 2. The frequency of occurrence of events in different periods after MI

Срок после ИМ Period after MI	Частота событий (n (%)) Frequency of event occurrence (n (%))		P
	ОГ IG	КГ CG	
Первые 12 месяцев First 12 months	7 (16,3)	8 (18,2)	0,815
От 12 до 36 месяцев 12-36 months	2 (4,6)	12 (27,3)	0,005

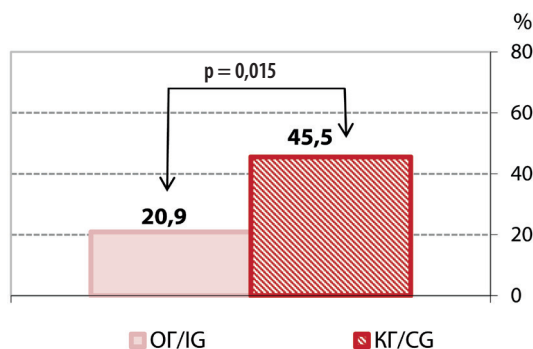
Таблица 3. Частота наступления событий в течение 36 месяцев после ИМ у пациентов основной и контрольной групп, n (%)

Table 3. The frequency of events in a 36-month period after myocardial infarction in patients of the IG and CG, n (%)

Событие Event	ОГ IG	КГ CG	p (по χ^2)	p (по LR)
Повторные госпитализации Re-hospitalization	6 (14,0)	13 (29,6)	0,082	0,086
Повторный ИМ Repeated MI	0	3 (6,8)	0,086	0,192
Смерть Death	3 (7,0)	4 (9,1)	0,732	0,250

Рисунок 2.
Структура неблагоприятных клинических событий в ОГ и КГ

Figure 2.
The structure of adverse clinical events in IG and CG



У пациентов КГ по сравнению с лицами в ОГ отмечена тенденция к более частой ($p = 0,082$) и более ранней ($p = 0,086$) повторной госпитализации по поводу основного заболевания (таблица 3). Повторные ИМ случались лишь у пациентов КГ, но межгрупповые различия по наступлению данного события лишь приближались к достоверности ($p = 0,086$). По доле пациентов, умерших от кардиальных причин, ($p = 0,732$) и сроку летального исхода ($p = 0,250$) анализируемые группы не различались.

В структуре клинических исходов в обеих группах преобладали экстренные госпитализации по причине декомпенсации ХСН (70% в ОГ и 65% в КГ, $p = 0,794$) (рисунок 2). Из всех событий летальные исходы в ОГ составили 30%, в КГ – 20% ($p = 0,559$). В КГ на долю повторных ИМ в структуре комбинированной конечной точки приходилось 15%.

На рисунке 3 представлены кривые, отражающие кумулятивную долю пациентов

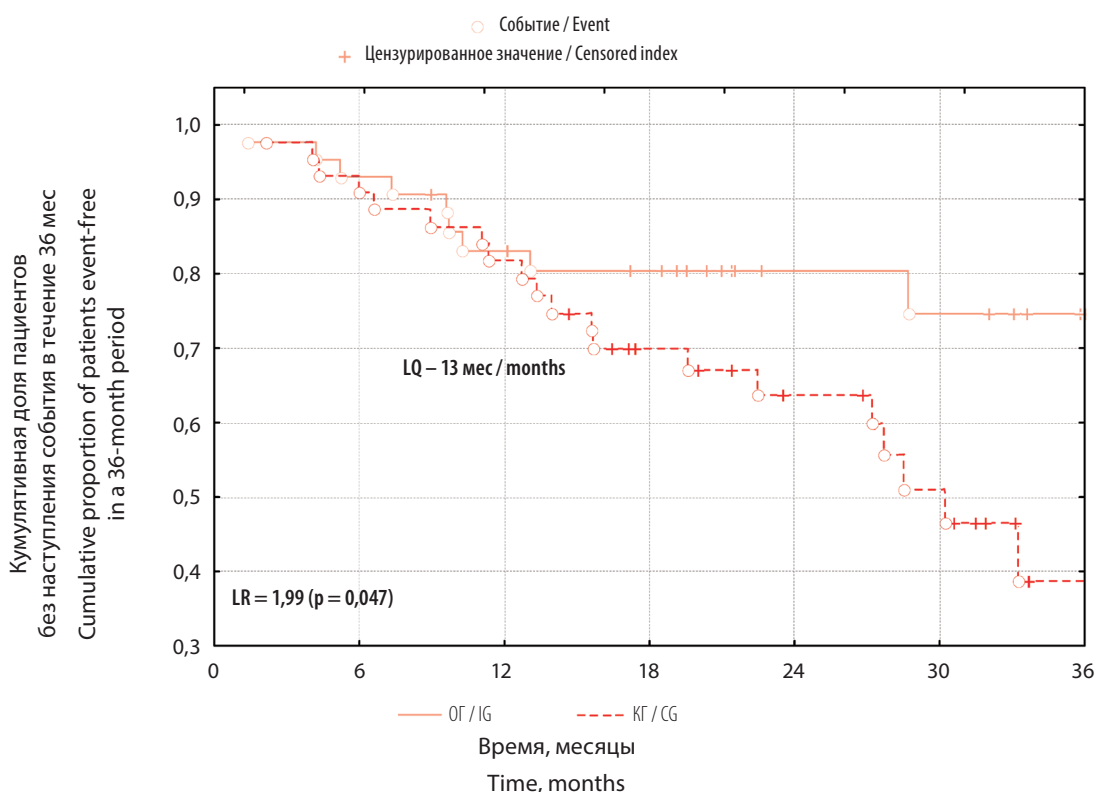
ОГ и КГ, доживших до 36 месяца наблюдения после ИМ без наступления неблагоприятных событий. Горизонтальная ось показывает время до наступления события, вертикальная – вероятность бессобытийной выживаемости. В соответствии с результатами лог-рангового теста имеются статистически значимые различия бессобытийной выживаемости анализируемых групп ($LR = 1,99$, $p = 0,047$). Кривые Каплана-Мейера ОГ и КГ в течение первых 12 месяцев после ОИМ визуально не различались по высоте и углу наклона, что свидетельствовало об отсутствии межгрупповых отличий кумулятивных функций бессобытийной выживаемости в указанный период наблюдения. После 12 месяцев отмечено расхождение кривых Каплана-Мейера в связи с тем, что выживаемость продолжала интенсивно снижаться лишь в КГ. Согласно функции дожития, у 25% пациентов КГ неблагоприятные события наступали в течение первых 13 месяцев после ОИМ. С учетом цензурированных наблюдений кумулятивная доля пациентов без больших клинических событий через 36 месяцев после ОИМ в ОГ составила 74% против 38% в КГ (рисунок 3).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования являются анализом эффективности уникальной комбинации видов ишемического кондиционирования как метода кардиопротекции. В некоторых ранее проведенных исследованиях, также оценивавших выживаемость

Рисунок 3.
Кумулятивные функции наступления событий (комбинированной конечной точки) в течение 36 месяцев после ИМ

Figure 3.
Cumulative functions of the occurrence of events (combined endpoint) within 36 months after myocardial infarction



пациентов, которым применялись альтернативные методы защиты миокарда, были получены различные, в том числе противоречивые, результаты.

Так, в работах, изучавших кардиопротективный эффект аденозина (AMISTAD II), циклоспорина А (CIRCUS) или никорандила (J-WIND-KATP) не было показано достоверного влияния от введения препаратов на конечные точки (смерть от всех причин, развитие ХСН, ремоделирование миокарда левого желудочка) через год после перенесённого ИМ ($p = 0,16$) [7], ($p = 0,23$) [8], $p = 0,09$ [11 9] соответственно), что подвергает сомнению перспективность использования данных подходов в реальной клинической практике.

Ранее предполагалось, что возможный эффект другого механического способа воздействия с целью ограничения РП, как гипотермия, может иметь соотносимый с ДИК потенциал. Однако, следует отметить, что в литературе имеются неоднозначные сообщения по поводу исследований, изучавших данный метод у пациентов с ИМ. С одной стороны, по результатам исследований COOL-MI ($n = 357$) и RAPID-MI-ICE ($n = 20$) среди пациентов, которым осуществлялось внутривенное введение охлажденного физиологического раствора, развитие раннего противоишемического эффекта было нестойким и не привело к улучшению выживаемости пациентов с ОИМ ($p = 0,14$, $p = 0,42$ соответственно). [12 10] С другой стороны, в научном проекте CHILL-MI ($n = 120$) достоверное снижение температуры способствовало снижению госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в течение 45 суток наблюдения ($p = 0,047$), а также выявления новых случаев ХСН во время госпитализации ($p = 0,009$). [13 11]. Наконец, в исследовании VELOCITY ($n = 54$) с применением автоматизированной перитонеальной лаважной системы гипотермия не только не снижала размер инфаркта, а также ассоциировалась с повышением уровня нежелательных событий, таких как смерть от всех причин, повторная реваскуляризация, кровотечения, жизнеугрожающие аритмии, почечная недостаточность $p = 0,01$ [14 12]. Таким образом, не только технические трудности в достижении целевых цифр снижения температуры тела, но и противоречивые результаты научных работ ограничивают распространение применения данного метода.

При сопоставлении результатов работ, изучавших бессобытийную выживаемость у пациентов, перенесших ИМ, которым применялись различные виды ДИК, обращает на себя внимание исследование Liin пр. ($n = 119$): как при оценке кумулятивной точки, так и отдельно смертности от всех причин не было выявлено межгрупповых различий в течение 12 месяцев от развития ОИМ после применения ДИперК на догоспитальном этапе (13.3% против 5.1%, $p = 0.116$, 6.7% против 1.7%,

$p = 0.176$, соответственно) [15 13]. Данные подтверждаются и результатами крупного проекта CONDI-2/ ERIC-PPCI ($n = 5115$), в котором также анализировалась годичная выживаемость пациентов, которым выполнялся протокол изолированного ДИперК в сочетании с пЧКВ. Так, не было выявлено различий по смертности от всех причин ($p = 0,38$), смерти, вызванной сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p = 0,29$), повторных госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН ($p = 1,00$), и повторных ИМ ($p = 0,61$) [16 14]. Таким образом, именно комбинация различных видов кондиционирования обеспечивает наиболее благоприятный прогноз для пациентов с ИМ.

Важно подчеркнуть, что в предложенном нами исследовании расхождение кривых Каплана-Майера отмечается после 12 месяцев после развития ИМ и сохраняются до конца наблюдения. Исходя из анализа мировой литературы лишь на проекте CONDI ($n = 333$) выполнялось длительное изучение бессобытийной выживаемости у пациентов, перенесших ИМ, к которым применялись различные виды ДИК. Sloth и пр. применяли к пациентам с ОИМ протокол ДИперК на этапе оказания скорой медицинской помощи. При оценке композитной конечной точки (смертность от всех причин, инфаркт миокарда, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности и ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) через 3,8 лет было выявлено, что неблагоприятные события наступили у 25,6% КГ и лишь 13,5% из ОГ ($p = 0,018$), что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании [17 15].

Заключение

Изучение бессобытийной выживаемости пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, которым наряду с пЧКВ и стандартной медикаментозной терапией применялся комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования, показало, что предложенный метод кардиопротекции наиболее значимо положительно повлиял на развитие неблагоприятных событий в течение 36 месяцев у данной группы лиц. Наибольшее количество неблагоприятных событий (преимущественно, повторных госпитализаций по поводу основного заболевания) наблюдалось в КГ на втором и третьем годах наблюдения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование было выполнено за счёт бюджетного финансирования.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского научно-практического центра "Кардиология" (протокол № 7 от 19.12.2016).

REFERENCES

1. Heusch G. Postconditioning: old wine in a new bottle? *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 44, no. 5, pp. 1111-1112. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.013.
2. Schlter K.D., Jakob, G., Ruiz- Meana, G.J. M. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against osmotic fragility by nitric oxide donors. *Am J Physiol*, 1996, vol. 271(2 Pt 2), pp. H428-34. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.2.H428.
3. Inserte J., Hernando V., Garcia-Dorado D. Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2012, vol. 96 no. 1, pp. 23-31. doi: 10.1093/cvr/cvs232.
4. Yellon D.M., Ackbarkhan A.K., Balgobin V., Bulluck H., Deelchand A., Dhuny M.R., Domah N., Gaoneadry D., Jagessur R.K., Joonas N., Kowlessur S., Lutchoo J., Nicholas J.M., Pauvaday K., Shamloll O., Walker J.M., Hausenloy D.J. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 65, no. 25, pp. 2764-2765. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.082.
5. Kleinbongard P., Baars T., Möhlenkamp S., Kahlert P., Erbel R., Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am J Heart Circ Physiol*, 2013, vol. 305, no. 8, pp. H1222-1229. doi: 10.1152/ajpheart.00358.2013.
6. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Puti kletочноj gibelj kardiomiocitov vo vremja ishemii i reperfuzii serdca [Pathways of cell death of cardiomyocytes during ischemia and reperfusion of heart]. *Rossijskij fiziologičeskij žurnal im. I.M. Sečenova*, 2017, vol. 103, no. 4, p. 371-380. (in Russian).
7. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W., Kloner R.A., Alexander R.W. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 45, no. 11, pp. 1775-1780. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
8. Bernardi P., Di Lisa F. Cyclosporine before PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2016, vol. 374, no. 1, pp. 89-90. doi: 10.1056/NEJMc1514192.
9. Kitakaze M., Asakura M., Kim J., Shintani Y., Asanuma H., Hamasaki T., Seguchi O., Myoishi M., Minamino T., Ohara T., Nagai Y., Nanto S., Watanabe K., Fukuzawa S., Hirayama A., Nakamura N., Kimura K., Fujii K., Ishihara M., Saito Y., Tomoike H., Kitamura S. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9597, pp. 1483-1493. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61634-1.
10. Götzberg M., Olivecrona G.K., Koul S., Carlsson M., Engblom H., Ugander M., van der Pals J., Algotsson L., Arheden H., Erlinge D. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, vol. 3, no. 5, pp. 400-407. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957902.
11. Erlinge D., Götzberg M., Lang I., Holzer M., Noc M., Clemmensen P., Jensen U., Metzler B., James S., Bötter H.E., Omerovic E., Engblom H., Carlsson M., Arheden H., Ostlund O., Wallentin L., Harnek J., Olivecrona G.K. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 63, no. 18, pp. 1857-1865. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.027.
12. Nichol G., Strickland W., Shavell D., Maehara A., Ben-Yehuda O., Genereux P., Dressler O., Parvataneni R., Nichols M., McPherson J., Barbeau G., Laddu A., Elrod J.A., Tully G.W., Ivanhoe R., Stone G.W. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 1439-1446. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.
13. Liu Z., Zhao L., Hong D., Gao J. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial ischaemic reperfusion injury in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol*, 2016, vol. 71, no. 5, pp. 596-603. doi: 10.2143/AC.71.5.3167504.
14. Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Möller U.K., Ramlall M., Aarøe J., Butler R., Bulluck H., Clayton T., Dana A., Dodd M. et al. Effect of remote ischemic conditioning on clinical outcomes at 12 months in acute myocardial infarction patients: the CONDI-2/ERIC-PPCI trial. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10207, pp. 1415-1424. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2.
15. Sloth A.D., Schmidt M.R., Munk K., Kharbanda R.K., Redington A.N., Schmidt M., Pedersen L., Sørensen H.T., Bötter H.E. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, vol 35, no. 3, pp. 168-175. doi: 10.1093/eurheartj/ehz369.

Поступила 16.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1473>

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕВМАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА СЕРДЦА (ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ИЛИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В.Г. Крутов, В.В. Шумовец, Ю.П. Островский, И.Е. Андралойть

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь
blossomy_v@yahoo.com

УДК [616.12 – 005.4+616.127-002]-06:616.126.46-07

Ключевые слова: трехстворчатый клапан, ДКМП, ИБС, функциональная трехстворчатая недостаточность, вторичная трехстворчатая недостаточность, пластика трехстворчатого клапана.

для ЦИТИРОВАНИЯ. В.Г. Крутов, В.В. Шумовец, Ю.П. Островский, И.Е. Андралойть. Клинико-гемодинамическая оценка пациентов с неревматической недостаточностью трехстворчатого клапана сердца (функциональной) при хронических формах ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1473–1484.

Цель. Изучить и сравнить клинические и эхокардиографические характеристики пациентов с функциональной (вторичной) трехстворчатой недостаточностью в зависимости от ее этиологии и в зависимости от примененных на практике хирургических методик ее коррекции.

Материалы и методы. Выполнялась клинико-гемодинамическая оценка популяции пациентов с неревматической недостаточностью трехстворчатого клапана (ТК) сердца (функциональной) при хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В исследование включено 792 пациента, которым за период с 2011 по 2020 гг. была выполнена коррекция неревматической недостаточности трехстворчатого клапана сердца (функциональной): 642 участника с ИБС, 150 участников с ДКМП. Выполнялась оценка клинических и эхокардиографических параметров. Результаты: В проанализированной выборке госпитальная летальность после выполненной операции у пациентов с ИБС была достоверно выше, чем у пациентов с ДКМП, что может объясняться целым рядом факторов, включая как более тяжелый характер патологии у пациентов с ИБС (в исследовании в группе ИБС преобладали пациенты с множественным поражением коронарных артерий и высоким функциональным классом стенокардии), так и больший объем хирургического вмешательства. У пациентов с ДКМП отмечена более значимая дилатация полости правого желудочка и достоверно более значимое увеличение объемов правого желудочка. При этом, несмотря на более значимое ремоделирование левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ), уровень систолического и среднего давления легочной артерии достоверно не отличался у пациентов с ИБС и ДКМП. Достоверной разницы по уровням дилатации и объема правого предсердия между пациентами с ИБС и ДКМП не выявлено. У пациентов с ДКМП отмечена более выраженная дилатация кольца трехстворчатого клапана и площадь его отверстия. Однако, при оценке

величины собственно степени выраженности функциональной недостаточности трехстворчатого клапана не отмечено достоверных отличий практически по всем параметрам в зависимости от этиологии. При сравнимом объеме регургитации и степени недостаточности трехстворчатого клапана пациенты с ДКМП имели достоверно более выраженное нарушение геометрии кольца трехстворчатого клапана. Кольцевые методики применялись у пациентов с более выраженным ремоделированием ЛЖ и выраженной его систолической дисфункцией. Это, вероятнее, обуславливало более значимую перегрузку малого круга кровообращения, вызывая более высокий уровень легочной гипертензии и объемной перегрузки правых отделов сердца. У пациентов с ИБС чаще использовались шовные методы пластики, а у пациентов с ДКМП – кольцевые методы аннулопластики трехстворчатого клапана. При этом вне зависимости от этиологии кольцевые методики аннулопластики применялись при более выраженной функциональной недостаточности ТК у пациентов с достоверно более значимым снижением сократимости правого желудочка.

Заключение. В исследуемой выборке госпитальная летальность была выше в группе ИБС, чем в группе ДКМП. При ДКМП фиксируется более выраженная дилатация кольца трехстворчатого клапана и площадь его отверстия, однако собственно степень выраженности функциональной недостаточности трехстворчатого клапана по всем параметрам от этиологии не зависит. У пациентов с ДКМП отмечается достоверно более выраженное нарушение геометрии кольца трехстворчатого клапана. У пациентов с ИБС чаще используются шовные методы пластики, а у пациентов с ДКМП – кольцевые методы аннулопластики трехстворчатого клапана. Как при ИБС, так и при ДКМП, кольцевые методики аннулопластики трехстворчатого клапана применялись при более выраженной его функциональной недостаточности у пациентов с достоверно более значимым снижением сократимости ЛЖ и ПЖ.

CLINICAL AND HEMODYNAMIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH NON-RHEUMATIC (FUNCTIONAL) TRICUSPID HEART VALVE INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF CORONARY HEART DISEASE OR DILATED CARDIOMYOPATHY

V.G. Krutov, V.V. Shumovets, Yu.P. Ostrovsky, I.E. Andraloits

State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

Key words: tricuspid valve, DCMP, CHD, functional tricuspid insufficiency, secondary tricuspid insufficiency, tricuspid valve repair.

FOR REFERENCES. V.G. Krutov, V.V. Shumovets, Yu.P. Ostrovsky, I.E. Andraloits. Clinical and hemodynamic assessment of patients with non-rheumatic (functional) tricuspid heart valve insufficiency in patients with chronic forms of coronary heart disease or dilated cardiomyopathy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1473–1484.

Objectives: to study and compare the clinical and echocardiographic characteristics of patients with functional (secondary) tricuspid insufficiency, depending on its etiology and depending on the surgical methods used in surgical practice for its correction.

Materials and methods: clinical and hemodynamic assessment of a population of patients with non-rheumatic tricuspid valve insufficiency (functional) in chronic forms of coronary heart disease (CHD) or dilated cardiomyopathy (DCMP) was performed. The study included 792 patients who underwent correction of non-rheumatic tricuspid valve insufficiency (functional) during a period 2011–2020: 642 participants with coronary artery disease, 150 participants with DCMP. Clinical and echocardiographic parameters were assessed. Results: In the analyzed patient population, in-hospital mortality after surgery in patients with CAD was significantly higher than in patients with DCMP, which can be explained by a number of factors, including the more severe nature of the pathology in patients with CAD (in the study, patients with multiple coronary arteries lesions and a high functional class of angina prevailed in the group of coronary artery disease), and a larger scale of surgical intervention. In patients with DCMP, a more significant dilatation of the right ventricular cavity and a significantly higher increase of right ventricle volumes were noted. At the same time, despite more significant remodeling of the left (LV) and right ventricles (RV), the level of systolic and mean pulmonary artery pressure did not differ significantly between patients with CAD and DCMP. There was no significant difference in the levels of dilatation and volume of the right atrium between patients with CHD and DCMP. Patients with DCMP showed more severe dilatation of the tricuspid valve annulus and the area of its orifice. However,

when assessing the magnitude of the degree of severity of the functional tricuspid valve insufficiency, no significant differences were noted in almost all parameters, depending on the etiology. Despite a comparable volume of regurgitation and the degree of tricuspid valve insufficiency, patients with DCMP had a significantly more severe changed geometry of the tricuspid valve annulus. Ring plasty techniques were used in patients with more pronounced LV remodeling and severe LV systolic dysfunction. This, most likely, caused a more significant overload of the pulmonary circulation, causing a higher level of pulmonary hypertension and volume overload of the right heart. In patients with CHD, suture repair methods were more often used, and in patients with DCMP, ring methods of annuloplasty of the tricuspid valve were used more often. At the same time, regardless of the etiology, ring annuloplasty techniques were used with more severe functional insufficiency of the TV in patients with a significantly more significant decrease in right ventricular contractility.

Conclusion: in the study population, hospital mortality was higher in the CHD group than in the DCMP group. In DCMP, a more pronounced dilatation of the tricuspid valve annulus and the area of its opening were observed, however, the degree of severity of the functional insufficiency of the tricuspid valve in all respects does not depend on the etiology. In patients with DCMP, there is a significantly more pronounced violation of the geometry of the tricuspid valve annulus. In patients with coronary heart disease, suture repair methods are more often used, and in patients with DCMP, ring methods of annuloplasty of the tricuspid valve are used. Both in CHD and DCMP, ring plasty of tricuspid valve were used in cases of more severe functional insufficiency in patients with a significantly more decreased contractility of the left and right ventricles.

Введение

Проблеме заболеваний трехстворчатого клапана (ТК) долгое время не уделялось должного внимания несмотря на то, что частота патологии данного клапана при поражении левых отделов сердца достигает 8% – 35% [1, 2]. Нередки и случаи вторичного вовлечения

ТК при нарушениях аортального клапана. Чаще трехстворчатый клапан страдает вторично в результате поражения митрального клапана, но при дегенеративных пороках митрального клапана (МК) вторичное вовлечение ТК наблюдается реже, чем при ревматическом поражении митрального клапана.

В большинстве случаев трехстворчатая недостаточность представляет собой так называемую «функциональную» недостаточность, которая возникает при дилатации кольца ТК как следствие расширения правого желудочка в результате легочной гипертензии.

Однако в 15% – 20% случаев поражение ТК может быть органическим, чаще ревматического генеза.

В рамках выполняемой работы мы рассматривали только вторичную (сейчас отдают предпочтение термину «вторичная» вместо «функциональная») трехстворчатую недостаточность.

К причинам вторичной трехстворчатой недостаточности относят:

- 1) Дилатацию правого желудочка (ПЖ) и кольца трехстворчатого клапана, которая в свою очередь возникает в результате
 - заболеваний клапанного аппарата и/или миокарда левых отделов
 - в результате легочной гипертензии, не зависящей от патологии левых отделов сердца
 - инфаркта миокарда и ремоделирования правого желудочка
- 2) Постоянную кардиостимуляцию правого желудочка (диссинхрония)
- 3) Фибрилляцию предсердий

Изначально полагалось, что у большинства пациентов с вторичной недостаточностью трехстворчатого клапана (ТН) хирургическая коррекция нарушений митрального клапана позволит устранить нарушения со стороны правых отделов сердца, и, следовательно, в таких случаях рекомендовалась консервативная тактика в отношении ТК [3, 4].

Но позднее стало очевидно, что в большинстве случаев после коррекции клапанной патологии левых отделов сердца регресса вторичной недостаточности ТК не наступало. В связи с этим в таких случаях стала применяться более активная хирургическая тактика в отношении ТК.

Сегодня становится очевидной необходимость выполнения хирургического вмешательства на трехстворчатом клапане при тяжелых его поражениях, а также в случаях периоперационного выявления более тяжелых нарушений ТК, чем ожидалось, особенно в условиях, когда трехстворчатая недостаточность возникает или усугубляется при повышении нагрузки [5, 6].

К основным видам вмешательств на трехстворчатом клапане относятся его протезирование и пластика.

Шовная аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вега выполняется путем накладывания и дозированного завязывания двойного возвратного полукишечного шва на фиброзное кольцо в проекции передней и задней створок. Данная техника имеет ряд модификаций.

Аннулопластика трикуспидального клапана опорным кольцом, предложенная Карпентье в 1971 г., обеспечивает стойкую редукцию трикуспидальной регургитации. Применяются жесткие и мягкие кольца и полукольца, предпочтение отдается последним. Фиксация опорного кольца выполняется П-образными швами, которые накладываются на фиброзное кольцо в основании передней и задней створки, в проекции септальной створки швы не накладываются, в связи с высокой вероятностью повреждения АВ-соединения. Аннулопластика опорным кольцом должна быть обязательным заключительным этапом при сложных реконструктивных вмешательствах для стабилизации фиброзного кольца. Пликация створок по Алфиери, вальвулопластика «край в край», шовная комиссуропластика могут выполняться в основном как дополнительные процедуры для устранения резидуальной регургитации.

Среди пластических вмешательств также следует упомянуть ушивание отрыва кольца после ранее выполненной пластики клапана, пластику трикуспидального клапана по Бойду (бикуспидализация) и шовно-кишетную пластику трехстворчатого клапана.

На пути к решению вопроса о лечении вторичной трехстворчатой недостаточности стоит целый ряд проблем.

1) Первая проблема заключается в определении показаний для хирургической коррекции.

2) Вторая проблема заключается в выборе между пластикой или протезированием трехстворчатого клапана.

3) Третья – это проблема выбора наиболее эффективного метода пластики и/или выбора типа протеза в случае протезирования.

Решить вопрос, связанный с определением показаний, довольно сложно, поскольку в настоящее время нет надежного метода оценки обратимости патологии после коррекции нарушения клапанов левых отделов сердца; кроме того, сложно выполнить количественную оценку ТН ввиду отсутствия воспроизводимых методов для этого. Также в настоящее время нет удовлетворительных методов оценки функции ПЖ. С другой стороны, если при наличии тяжелой степени ТН сомнений о необходимости коррекции не возникает, то вопрос о тактике при меньших степенях ТН остается открытым.

Также остается неясным, как спрогнозировать, кто из пациентов после успешной коррекции клапанов левых отделов сердца вернется для повторной операции по поводу персистирующей симптоматической трехстворчатой недостаточности, а у кого результаты коррекции будут наиболее стойкими.

Хорошим поводом для вмешательства на трехстворчатом клапане при операциях на клапанах левых отделов сердца является

то, что вторичная трехстворчатая недостаточность со значительной дилатацией кольца трехстворчатого клапана может вызвать необратимое нарушение функции правого желудочка, а нарушение функции правого желудочка оказывает значительное отрицательное влияние на прогноз в послеоперационном периоде. А при значительных клинических и гемодинамических нарушениях, как известно, возрастает и риск при хирургическом вмешательстве.

Даже при успешной коррекции клапанов левых отделов сердца во многих случаях имеет место прогрессирование ТН, в связи с чем в последующем может возникнуть необходимость изолированной хирургической коррекции ТК.

Ранее было доказано, что при значительной дилатации кольца ТК даже при отсутствии регургитации или при ее минимальной степени часто происходит прогрессирование недостаточности трехстворчатого клапана [6].

Было показано, что предиктором неблагоприятных результатов является величина кольца ТК свыше 70 мм, измеряемая интраоперационно по комиссурам вдоль передней створки ТК [6]. Это значение соответствует диаметру кольца ТК 40 мм, измеряемому при ЭхоКГ. На практике целесообразно ориентироваться именно по данным ЭхоКГ, поскольку решение о вмешательстве на ТК должно приниматься на предоперационном этапе.

Таким образом, в современной клинической кардиохирургической практике остается открытым целый ряд вопросов, касающихся вторичной недостаточности трехстворчатого клапана. Эти вопросы подразумевают необходимость определения более четких и измеряемых показаний для выполнения вмешательства на трехстворчатом клапане, а также необходимость индивидуального выбора метода хирургической коррекции вторичной недостаточности трехстворчатого клапана у каждого конкретного пациента в зависимости от степени недостаточности и конкретных клинических условий, имеющих у определенного пациента.

На пути к получению ответов на эти вопросы в рамках исследования мы изучили и сравнили клинические и эхокардиографические характеристики пациентов с функциональной трехстворчатой недостаточностью в зависимости от этиологии ТН и в зависимости от примененных на практике хирургических методик коррекции трехстворчатой недостаточности.

Цель исследования заключается в изучении и сравнении клинических и эхокардиографических характеристик пациентов с функциональной (вторичной) трехстворчатой недостаточностью в зависимости от этиологии ТН и в зависимости от примененных

на практике хирургических методик коррекции трехстворчатой недостаточности, что в конечном итоге поможет в разработке и внедрении в клиническую практику метода дифференцированного хирургического лечения функциональной недостаточности трикуспидального клапана у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом поражения левых камер сердца.

Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное когортное исследование с клинико-гемодинамической оценкой популяции пациентов с неревматической недостаточностью трехстворчатого клапана сердца (функциональной) при хронических формах ИБС или ДКМП (код МКБ-10 I20, I25 и I34.0). Получено одобрение локального этического комитета для проведения данного исследования.

В исследование включено 792 пациента, которым была выполнена операция на «открытом сердце» в условиях РНПЦ «Кардиология» и коррекция неревматической недостаточности трехстворчатого клапана сердца (функциональной). За период с 2011–2020 гг. из 3050 пациентов, которым выполнялась операция реваскуляризации миокарда при хронических формах ИБС, в исследование последовательно методом сплошной выборки включено 642 участника, которым также выполнялась изолированная коррекция трикуспидальной недостаточности, либо коррекция функциональной митральной и трикуспидальной недостаточности методом пластики или протезирования митрального клапана и пластикой трикуспидального клапана.

Для определения функциональной ишемической митральной недостаточности были использованы следующие критерии включения [7, 8]:

- диагноз ИБС установлен до появления митральной недостаточности;
- отсутствие анамнеза ревматической болезни сердца;
- исключение врожденного порока митрального клапана;
- эхокардиографическое подтверждение ишемического функционального характера митральной регургитации вследствие ремоделирования ЛЖ и натяжения створок клапана;
- отсутствие признаков дегенеративно-поражения митрального клапана;
- отсутствие интраоперационных или гистологических данных, подтверждающих иную патологию митрального клапана.

Критерии исключения:

- митральная недостаточность на фоне острых расстройств коронарного кровообращения (давность инфаркта до 30 сут и т. д.);
- разрыв папиллярных мышц;

- признаки инфекционного поражения структур левых или правых отделов сердца;
- хроническая ревматическая болезнь;
- наличие сопутствующей аортальной недостаточности II степени и выше;
- функциональная недостаточность трикуспидального клапана, обусловленная легочной гипертензией, не связанной с заболеванием левых камер сердца.

Клиническая картина дилатационного фенотипа кардиомиопатии верифицирована у 150 пациентов. У данной категории пациентов коррекция функциональной недостаточности трикуспидального клапана сочеталась с коррекцией функциональной митральной недостаточности (пластика или протезирование митрального клапана).

Эхокардиографическое исследование выполнялось на цифровом ультразвуковом аппарате кардиологического профиля Philips SONOS 5500 и General Electrics Vivid 7.0 и 9.0, Vivid I, Vivid Q с использованием датчика с частотой сканирования 3,5 мГц (68,72) с программным обеспечением трансторакального и чреспищеводного исследования сердца и стресс-эхокардиографического исследования с одновременной записью на носители с просмотром изображения в режиме off-line.

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. Анализ соответствия параметрам нормальности характера распределения признаков проводился при помощи теста Колмогорова–Смирнова (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего (σ) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($LQ-UQ$). Категориальные переменные представлены в виде распределения или процентов (%). Размер анализируемой популяции представлен как n . Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью непарного и парного t -теста Student или одно- и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), между непараметрическими критериями – с помощью U -теста Mann-Whitney или Wilcoxon Signed Ranks Test, χ^2 -Пирсона, или точный критерий Фишера, использовались для сравнения различий категориальных переменных. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Критическим уровнем значимости ошибки 1 рода (α -ошибки) при проверке статистических гипотез принят 0,05 в двустороннем тесте.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA 6.0 for Windows, SSPS 15.0 for Windows и IBM SPSS Statistics v. 26.0.0.0 (с модулем SSPS Regression Model, PSM 1.5.0 и Phyton Plig-in Fuzzy 1.4.7).

Результаты и обсуждение

В выборке из 642 пациентов с ИБС аортокоронарное шунтирование было выполнено у 498 пациентов: у 486 (75,7%) пациентов – первичное, рещунтирование – в 12 (1,9%) случаях. Среди всех исследуемых пациентов с ИБС хирургическая коррекция функциональной ишемической митральной недостаточности выполнена у 610 из 642 пациентов с ИБС (в 95% случаев): пластика МК выполнена у 482 пациентов (75,1%), протезирование/репротезирование митрального клапана в 128 случаях (19,9%).

При этом вмешательства на МК в сочетании с АКШ были выполнены у 476 пациентов: в 384 случаях пластика митрального клапана применялась в сочетании с АКШ/реАКШ, в 83 – первичное протезирование или репротезирование митрального клапана сочеталось с АКШ/реАКШ. При изолированной коррекции митрального и/или трехстворчатого клапанов коронарное шунтирование не выполнялось из-за особенностей поражения коронарного русла либо у пациентов в анамнезе уже было выполнено стентирование коронарных артерий или операция АКШ либо у пациентов с ИБС не было показаний для выполнения реваскуляризации миокарда.

Среди 150 пациентов с ДКМП у всех пациентов пластика трехстворчатого клапана выполнялась в сочетании с вмешательством на левых отделах сердца с целью коррекции функциональной митральной недостаточности (ФМН). У 113 (75,3%) пациентов с целью коррекции ФМН выполнена пластика митрального клапана различными способами, а у 37 пациентов (24,7 %) было выполнено протезирование митрального клапана.

Средний возраст пациентов на момент операции составил $61,1 \pm 9,7$ лет, из них 638 (80,6 %) пациентов были мужского пола. Основные характеристики и сопутствующая патология в выборках в соответствии с этиологией функциональной недостаточности митрального и трикуспидального клапана представлены в таблице 1.

Большинство пациентов имело значительное ограничение физической активности несмотря на то, что была назначена максимальная медикаментозная терапия, оцененная как «intention-to-treat». Так, среди всех пациентов, 164 пациента (20,7 %) были отнесены

Таблица 1. Основные факторы риска и клинично-демографические характеристики групп
Table 1. Main risk factors and clinical and demographic characteristics of groups

Показатель Parameter	ИБС (n = 642) CHD (n = 642)	ДКМП (n = 150) DCMP (n = 150)	p
Возраст, годы Age, years	62,9 ± 8,4	52,9 ± 10,7	0,001
Женщины, абс. число (%) Women, abs. number (%)	135 (21)	19 (12,7)	0,02
Сахарный диабет, абс. число (%) Diabetes mellitus, abs. number (%)	166 (25,9)	19 (12,7)	0,005
Артериальная гипертензия, абс. число (%) Arterial hypertension, abs. number (%)	364 (56,7)	40 (26,7)	0,001
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29,14 ± 5,4	28,8 ± 7,08	0,33
Почечная недостаточность, абс. число (%) Renal failure, abs. number (%)	96 (15,2)	8 (5,3)	0,001
Периферический атеросклероз, абс. число (%) Peripheral atherosclerosis, abs. number (%)	59 (9,2)	2 (1,3)	0,001
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, абс. число (%) Atherosclerosis of brachiocephalic arteries, abs. number (%)	78 (12,1)	5 (3,3)	0,002
III и IV ФК стенокардии напряжения, абс. число (%) Class III and IV angina pectoris, abs. number (%)	258 (40,2)	—	—
III и IV ФК NYHA, абс. число (%) Class III and IV NYHA, abs. number (%)	501 (78)	125 (83,3)	0,461
Застойная СН, абс. число (%) Congestive heart failure, abs. number (%)	204 (31,8)	82 (54,7)	0,001
Уровень NT-proBNP, пг/мл NT-proBNP level, pg/ml	721 (363÷1523)	1463 (765÷3479)	0,01
Фибрилляция предсердий, абс. число (%) Atrial fibrillation, abs. number (%)	264 (41,1)	69 (46)	0,276
Повторная операция, абс. число (%) Reoperation, abs. number (%)	29 (4,5)	0	0,003
ReAKШ, абс. число (%) ReCABG, abs. number (%)	12 (2,1)	—	—
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, абс. число (%) History of coronary artery stenting, abs. number (%)	42 (6,5)	—	—
Риск по Euroscore II, % Euroscore II risk, %	5 (3,26÷8,14)	3,43 (2,5÷5,05)	0,01

Примечание: Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ÷UQ). АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность; NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, ReAKШ — повторное аорто-коронарное шунтирование

Note: Quantitative data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ÷UQ); CABG — coronary artery bypass grafting, BMI — body mass index, HF — heart failure; NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NYHA — New York Heart Association, ReCABG — repeated coronary artery bypass grafting

к II функциональному классу сердечной недостаточности (ФК СН) по NYHA, 575 пациентов (72,6 %) были отнесены к III ФК СН по NYHA, а у 51 пациента (6,4 %) отмечены симптомы сердечной недостаточности периодически в покое и они были отнесены к IV ФК СН по NYHA.

При анализе выраженности симптомов ХСН у пациентов с ишемическим и неишемическим поражением сердца не выявлено достоверных различий при сравнении функциональных классов по NYHA ($\chi^2 = 2,55$, $p = 0,466$).

В исследовании в группе ИБС преобладали пациенты с множественным поражением коронарных артерий и высоким функциональным классом стенокардии. Так, среднее число выполненных дистальных анастомозов коронарных артерий составило $2,43 \pm 1,12$ на одного пациента, а общее число пациентов с поражением трех и более сосудов составило 236 человек (62,74%). У 377 пациентов (58,72%) в анамнезе отмечен инфаркт миокарда, а около 1/5 среди всех прооперированных пациентов с ИБС (111 пациент, или 17,28%) перенесли 2 и более инфаркта миокарда ЛЖ. Характеристика коронарного поражения представлена в таблице 2.

Все операции выполнены по стандартной методике из срединной стернотомии или левосторонней торакотомии в условиях нормотермического $34-36^\circ\text{C}$ искусственного кровообращения. При проведении основного этапа операций на «сухом» сердце применялся комплексный метод защиты миокарда на основе крови [9, 10]. Основные итраоперационные данные, особенности этапов операции и сопутствующие процедуры в зависимости от вида вмешательства на митральном клапане представлены в таблице 3.

Госпитальная летальность при сочетанном выполнении операций на левых и правых камерах сердца (коррекции митральной и трикуспидальной недостаточности), а также при необходимости реваскуляризации у пациентов с ИБС представлена в таблице 4. В целом после выполненной операции госпитальная летальность у пациентов с ИБС была достоверно выше, чем у пациентов с ДКМП (3,7 и 0,7 % соответственно, $\chi^2 = 3,85$, $p = 0,05$).

Общая характеристика пластических вмешательств на трехстворчатом клапане при его функциональной недостаточности

Пластика трикуспидального клапана у пациентов при коррекции патологии левых камер сердца или выполнении изолированной реваскуляризации миокарда выполнена у 781 пациента (98,6 % от всех видов коррекции функциональной недостаточности трикуспидального клапана).

Кольцевые или шовные методы реконструктивных операций на кольце трехстворчатого клапана в исследуемой когорте пациентов использовались практически в равной пропорции. Методы аннулопластики ТК с имплантацией поддерживающего кольца-корректора к фиброзному кольцу трехстворчатого клапана различных модификаций и различной жесткости использованы у 372 пациен-

тов (47,6% случаев), в то же время безимплантационные шовные методы пластики трехстворчатого клапана применены у 409 пациентов (52,4% случаев).

При сравнительном анализе у пациентов с ИБС чаще использованы шовные методы пластики, а у пациентов с ДКМП – кольцевые методы аннулопластики трехстворчатого клапана ($\chi^2 = 55,97$, $p = 0,001$). Кольцевая пластика и шовные методики в группе пациентов с ИБС использовались соответственно у 41,1% и 58,9%, а в группе пациентов с ДКМП у 75,2% и 24,8%.

В течение всего периода исследования менялась частота применения того или иного клапан-сохраняющего метода коррекции функциональной недостаточности трехстворчатого клапана. В течение 2011–2020 гг. частота применения шовной пластики по ДеВега составляла от 30,5 до 64,9 % всех пластик ТК при функциональной его недостаточности, пластики ТК на жестких кольцах от 12,6 до 36% всех аннулопластик, пластики ТК на мягких кольцах до 11,6% всех аннулопластик, а с применением мягкого полукольца – от 13,9 до 45,3% ($\chi^2 = 251,43$, $p = 0,0001$).

При этом на протяжении всего периода исследования выполнение аннулопластики с применением различных типов жестких колец-корректоров было преобладающим у пациентов с неишемической этиологией (от 63,2 до 94,1 %). В то же самое время за исследуемый период выявлено достоверное различие с частотой применения шовной или кольцевой техники коррекции недостаточности трехстворчатого клапана у пациентов с ишемической этиологией недостаточности трехстворчатого клапана ($\chi^2 = 199,69$, $p = 0,0001$). На протяжении последних 5-ти лет частота применения шовных или кольцевых имплантационных методик у пациентов с ИБС достоверно не различается и составляет 47,60 и 52,40% соответственно ($p = 0,42$).

С учетом вышеуказанных особенностей были составлены основные группы сравнения. Пациенты, у которых применялись шовные методики пластики ТК, составили группу сравнения 1 – 404 пациента. В нее включены пациенты, которым выполнялась пластика ТК по ДеВега (388 пациентов) или шовно-кошетным способом (16 пациентов). В группу сравнения 2 вошло 249 пациентов, которым выполнялась пластика ТК на полных жестких или мягких кольцах (217 пациентов, которым было имплантировано жесткое кольцо-корректор, и 32 пациента, которым было имплантировано мягкое кольцо-корректор). Группу сравнения 3 составили 122 пациента, которым пластика ТК была выполнена по оригинальной методике с имплантацией мягкого полукольца. Данные в зависимости от метода пластики ТК и этиологии функциональной недостаточности ТК представлены в таблице 5.

Таблица 2. Клиническая и анатомическая характеристика тяжести поражения коронарных артерий и клиники стенокардии у пациентов с ИБС (n = 642)

Table 2. Clinical and anatomical characteristics of the severity of coronary artery disease and angina symptoms severity in patients with coronary artery disease (n = 642)

Класс стенокардии по CCS II/III/IV, кол-во пациентов Angina class according to CCS II/III/IV, number of patients	262 / 239 / 19
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. число (%) в т.ч. 2 и более	377 (58,72) 111 (17,28)
History of myocardial infarction, abs. number (%) including 2 or more	
Характеристика поражения коронарного русла, абс. число (%) Characteristics of the lesion of the coronary arteries, abs. number (%)	
1-сосудистое 1-vascular	129 (26,2)
2-сосудистое 2-vascular	128 (26)
3-сосудистое 3-vascular	148 (30,1)
4-сосудистое и более 4-vessel or more	88 (17,8)
Среднее количество пораженных коронарных артерий Mean number of affected coronary arteries	2,65±1,02
Неполная реваскуляризация в ПМЖВ, абс. число (%) ncomplete revascularization in the LAD, abs. number (%)	5 (0,8)
Неполная реваскуляризация в ОВ, абс. число (%) Incomplete revascularization in the Rx, abs. number (%)	14 (2,2)
Неполная реваскуляризация в ПКА, абс. число (%) Incomplete revascularization in RCA, abs. number (%)	23 (3,9)

Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия, ОВ – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество

Note: LAD – anterior interventricular artery, Rx – circumflex artery, RCA – right coronary artery, CCS – Canadian Cardiovascular Society

Таблица 3. Основные технические аспекты проведенного оперативного лечения

Table 3. The main technical aspects of the surgical treatment performed

Показатель Parameter	ИБС (n = 642) CHD	ДКМП (n = 150) DCMP	P
Длительность ИК, мин CPB duration, min	142 (114÷174)	113 (91÷128)	0,001
Длительность ишемии миокарда, мин Duration of myocardial ischemia, min	97 (75÷121)	74 (53÷89)	0,001
Изолированная клапанная коррекция, абс. число (%) Isolated valvular correction, abs. number (%)	32 (4,98)	150 (100)	0,32
Среднее число дистальных анастомозов Mean number of distal anastomoses	2,43 ± 1,12	–	–
Каротидные вмешательства, абс. число (%) Carotid interventions, abs. number (%)	11 (1,6)	–	–
Операция аблации MAZE III, абс. число (%) MAZE III ablation operation, abs. number (%)	81 (12,6)	34 (22,7)	0,002
Вмешательство на ЛЖ, абс. число (%) Intervention on the left ventricle, abs. number (%)	84 (13,08)	–	–

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИК – искусственное кровообращение, ЛЖ – левый желудочек, MAZE III – операция «Лабиринт III»

Note: CHD – coronary heart disease, DCMP – dilated cardiomyopathy, CPB – cardiopulmonary bypass, MAZE III – MAZE III procedure

Таблица 4. Сочетание операций при функциональной недостаточности трикуспидального и митрального клапана и летальность при них в зависимости от этиологии

Table 4. The combination of operations for functional insufficiency of the tricuspid and mitral valve and mortality in them, depending on the etiology

Показатель Parameter		ИБС (n = 642)			ДКМП (n = 150)	
		CHD			DCMP	
		Без вмешательства на МК No mitral intervention	Пластика Repair	Протезирование Replacement	Пластика Repair	Протезирование Replacement
Госпитальная летальность	Нет No	31 99,5 %	469 97,3 %	118 92,2 %	112 99,1 %	37 –
Hospital mortality	Да Yes	1 0,5 %	13 2,7 %	10 7,2 %	1 0,9 %	0 –
Летальность, абс. число (%) Mortality, abs. number (%)		24 (3,7%)			1 (0,7%)	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

Note: CHD – coronary heart disease, DCMP – dilated cardiomyopathy

В таблице 6 представлена частота применения различных жестких и мягких колец-корректоров.

Общая характеристика нарушений функции левых и правых отделов сердца, а также выраженности трикуспидальной регургитации у пациентов с функциональной недостаточностью трехстворчатого клапана

На дооперационном этапе у всех вышеуказанных пациентов регистрировалась умеренная или выраженная митральная недостаточность, однако группы пациентов отличались как по выраженности ишемического ремоделирования ЛЖ, так и по собственным характеристикам потока митральной регургитации. Так, пластика митрального клапана выполнялась у пациентов ДКМП с более выраженной дилатацией ЛЖ, а также более значимыми нарушениями локальной и глобальной сократимости, чем у пациентов с ИБС. Данные о ремоделировании ЛЖ в зависимости от этиологии представлены в таблице 7.

При оценке изменений функции ЛЖ в зависимости от применяемого типа коррекции трехстворчатого клапана также отме-

Таблица 5. Группы сравнения хирургической коррекции неревматической (функциональной) недостаточности трехстворчатого клапана сердца

Table 5. Groups of comparison of surgical correction of non-rheumatic (functional) insufficiency of the tricuspid heart valve

Этиология Aethiology	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2		Группа 3 Group 3	Всего Total
	По ДеВера DeVega	Шовно-кисетная Purse-string suture	По Карпентье жесткое кольцо Carpentier rigid ring	По Карпентье мягкое кольцо Carpentier soft ring	По Карпентье мягкое полукольцо Carpentier soft semi-ring	
ИБС CHD	37 (24,8%)	– (–)	62 (41,6%)	16 (10,7%)	34 (22,8%)	149
ДКМП DCMP	351 (56,1%)	16 (2,6%)	155 (24,8%)	16 (2,6%)	88 (14,1%)	626
Всего Total	388 (50,1%)	16 (2,1%)	217 (28%)	32 (4,1%)	122 (15,7%)	775

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

Note: CHD – coronary heart disease, DCMP – dilated cardiomyopathy

Таблица 6. Частота применения различных жестких и мягких колец-корректоров

Table 6. Frequency of use of various rigid and soft corrector rings

Вид кольца-корректора Type of ring	По Карпентье жесткое кольцо Type of corrector ring	По Карпентье мягкое кольцо Carpentier soft ring	По Карпентье мягкое полукольцо Carpentier soft semi-rin
Планкор-А Plancor-A	40 (18,4%)	–	–
Планкор-Т Plancor-T	141 (65,0%)	–	–
Carpentier-Edwards MC3	20 (9,2%)	–	–
Medtronic Contour 3D	14 (6,5%)	–	–
Sorin Memo 3D	2 (0,9%)	–	–
Medtronic Duran Ancor ring	–	11 (34,4%)	–
St. Medical Tailor ring (TARP)	–	21 (65,6%)	–
Фетровая полоска Felt strip	–	–	118 (96,7%)
Medtronic Duran Ancor band	–	–	1 (0,8%)
Всего Total	217	32	122

чено, что кольцевые методики применялись у пациентов с более выраженным ремоделированием ЛЖ и выраженной его систолической дисфункцией ($p < 0,05$ для всех параметров). Это, вероятнее, обуславливало более значимую перегрузку малого круга кровообращения, вызывая более высокий уровень легочной гипертензии и объемной перегрузки правых отделов сердца. Данные о ремоделировании ЛЖ у пациентов, которым применялись кольцевые методики или шовные безимплантационные, представлены в таблице 8.

При оценке функции правых отделов также отмечено, что у пациентов с ДКМП также отмечена более значимая дилатация полости ПЖ, достоверно более значимое увеличение объемов ПЖ ($p < 0,05$). При этом, несмотря на более значимое ремоделирование ЛЖ и ПЖ, уровень систолического и среднего давления легочной артерии достоверно не отличался у пациентов с ИБС и ДКМП ($p > 0,05$). Также не отмечено достоверной разницы по уровням дилатации и объема ПП между пациентами с ИБС и ДКМП ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 9.

У пациентов с ДКМП отмечена более выраженная дилатация кольца трехстворчатого клапана и площадь его отверстия: $37,45 \pm 5,13$ против $35,38 \pm 4,22$ мм и $5,4 \pm 0,67$ против $4,86 \pm 1,1$ соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,029$). Однако, при оценке величины собственно степени выраженности функциональной недостаточности трехстворчатого клапана не отмечено достоверных отличий практически по всем параметрам в зависимости от этиологии ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 10.

Показатель Parameter	ИБС (n = 642) CHD	ДКМП (n = 150) DCMP	p
КДД, мм	52,61 ± 25,4	64,18 ± 48,69	0,001
КСД, мм	64,82 ± 8,74	71,39 ± 7,6	0,001
КДО, мл	207,87 ± 73,34	259,82 ± 69,03	0,001
EDV, мл			
иКДО, мл/м ²	103,49 ± 34,92	128,84 ± 35,83	0,001
iEDV, мл/м ²			
KCO, мл	132,37 ± 62,04	182,18 ± 58,31	0,001
ESV, мл			
иКСО, мл/м ²	65,77 ± 30,22	90,42 ± 30,78	0,001
iESV, мл/м ²			
ФВ ЛЖ Simpson, %	38,51 ± 10,81	30,84 ± 7,73	0,001
LV EF Simpson, %			
ЛП, мм	42,9 ± 4,4	45,8 ± 5,1	0,001
LA, mm			
Объем ЛП, мл	73,4 ± 19,4	94,2 ± 25,7	0,001
LA volume, ml			
Индекс объема ЛП, мл/м ²	37,6 ± 9,2	46,9 ± 12,1	0,001
LA volume index, ml/m ²			
ИЛС миокарда ЛЖ, ед.	1,63 ± 0,42	1,89 ± 0,44	0,001
LV LCI, U			

Примечание: КДД – конечно-диастолический диаметр, КСД – конечно-систолический диаметр, КДО – конечно-диастолический объем, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, КСО – конечно-систолический объем, иКСО – индекс конечно-систолического объема, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ИЛС – индекс локальной сократимости

Note: EDD – end-diastolic diameter, ESD – end-systolic diameter, EDV – end-diastolic volume, iEDV – index of end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, iESV – index of end-systolic volume, LV EF, left ventricular ejection fraction, LA – left atrium, LCI – local contractility index

Таблица 7.
Эхокардиографические данные ЛЖ до операции у пациентов с коррекцией недостаточности трехстворчатого клапана в зависимости от этиологии

Table 7.
Left ventricle Echocardiographic parameters before surgery in patients with correction of tricuspid valve insufficiency, depending on the etiology

Показатель Parameter	Кольцевые методики (n = 342) Ring technique	Шовные методики (n = 404) Suture techniques	p
КДД, мм	56,97 ± 32,42	53,01 ± 30,97	0,001
КСД, мм	67,9 ± 8,09	64,53 ± 9,41	0,001
КДО, мл	232,67 ± 69,94	204,95 ± 77,98	0,001
иКДО, мл/м ²	115,8 ± 33,84	102,16 ± 37,75	0,001
KCO, мл	155,68 ± 59,47	129,91 ± 66,49	0,001
иКСО, мл/м ²	77,68 ± 29,37	64,51 ± 32,85	0,001
ФВ ЛЖ Simpson, %	34,48 ± 9,64	39,32 ± 11,13	0,001
ЛП, мм	46,9 ± 5,4	41,6 ± 5,1	0,001
Объем ЛП, мл	88,4 ± 21,3	74,3 ± 26,6	0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	46,9 ± 12,1	37,6 ± 9,2	0,01
ИЛС миокарда ЛЖ, ед.	1,93 ± 0,48	1,62 ± 0,42	0,01

Примечание: КДД – конечно-диастолический диаметр, КСД – конечно-систолический диаметр, КДО – конечно-диастолический объем, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, КСО – конечно-систолический объем, иКСО – индекс конечно-систолического объема, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ИЛС – индекс локальной сократимости

Note: EDD – end-diastolic diameter, ESD – end-systolic diameter, EDV – end-diastolic volume, iEDV – index of end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, iESV – index of end-systolic volume, LV EF, left ventricular ejection fraction, LA – left atrium, LCI – local contractility index

Таблица 8.
Эхокардиографические данные ЛЖ до операции у пациентов с коррекцией недостаточности трехстворчатого клапана в зависимости от типа применяемой пластики ТК

Table 8.
left ventricle Echocardiographic parameters before surgery in patients with correction of tricuspid valve insufficiency, depending on the type of TV repair used

Таблица 9.

Эхокардиографические данные ПЖ до операции у пациентов с коррекцией недостаточности трехстворчатого клапана в зависимости от этиологии

Table 9.

RV echocardiographic parameters before surgery in patients with correction of tricuspid valve insufficiency, depending on the etiology

Показатель Parameter	ИБС (n = 642) CHD	ДКМП (n = 150) DCMP	p
ПЖ: передне-задний размер, мм RV anterior-posterior dimension, mm	29,56 ± 10,28	32,18 ± 6,27	0,006
ПЖ: КДО, мл RV: EDV, ml	80,85 ± 35,05	95,84 ± 40,09	0,001
ПЖ: КСО, мл RV: ESV, ml	48,01 ± 24,84	57,81 ± 27,79	0,001
ПЖ: ФВ, % RV: EF, %	41,78 ± 8,56	40,08 ± 8,73	0,073
ПЖ: КДП, см ² RV: EDA, cm ²	27,32 ± 7,47	29,69 ± 6,39	0,049
ПЖ: КСП, см ² RV: ESA, cm ²	18,7 ± 6,16	20,9 ± 5,19	0,065
ПЖ: ФИП, % RV: FAC, %	32,03 ± 7,23	31,14 ± 7,03	0,517
ТК: ДЛА сист, мм рт ст TV: PAP syst, mmHg	50,08 ± 13,62	48,18 ± 10,13	0,131
КЛА: среднее ДЛА, мм рт ст RV: mean PAP, mmHg	38,43 ± 7,71	39,01 ± 7,72	0,447
Объем ПП, мл RA volume, ml	100,18 ± 49,63	111,44 ± 47,59	0,304
Индекс объема ПП, мл/м ² RA volume index, ml/m ²	50,14 ± 24,85	55,84 ± 21,32	0,291

Примечание: ПЖ – правый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, КДП – конечно-диастолическая площадь, КСП – конечно-систолическая площадь, ФИП – фракция изменения площади, ДЛА – давление в легочной артерии, ПП – правое предсердие, КЛА – клапан легочной артерии

Note: RV – right ventricle, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, EF – ejection fraction, EDA – end-diastolic area, ESA – end-systolic area, FAC – fractional area change, PAP – pulmonary artery pressure, RA – right atrium, PV – pulmonary valve

Таблица 10.

Эхокардиографические критерии выраженности функциональной недостаточности и деформации ТК до операции в зависимости от этиологии

Table 10.

Echocardiographic criteria for the severity of functional insufficiency and deformation of the TV before surgery, depending on the etiology

Показатель Parameter	ИБС (n = 642) CHD (n = 642)	ДКМП (n = 150) DCMP (n = 150)	p
ТК: регургитация, степень TV: regurgitation, degree	2,73 ± 0,61	2,79 ± 0,7	0,334
ТК: диаметральное кольцо, мм TV: diametral ring, mm	35,38 ± 4,22	37,45 ± 5,13	0,001
ТК: площадь эффективного отверстия, см ² TV: effective orifice area, cm ²	4,86 ± 1,1	5,4 ± 0,67	0,029
Vena contracta TP, мм Vena contracta TR, mm	6,04 ± 1,99	6,28 ± 3,05	0,501
PISA: ERO TP, мм ² PISA: ERO TR, mm ²	0,27 ± 0,15	0,32 ± 0,21	0,095
Объем TP, мл TR volume, ml	31,05 ± 12,47	33,19 ± 14,06	0,384
TAPSE, мм TAPSE, mm	15,22 ± 3,77	14,55 ± 4	0,109

Примечание: ТК – трехстворчатый клапан, PISA – проксимальная зона регургитации, ERO – эффективное отверстие регургитации, TAPSE – амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана

Note: TV – tricuspid valve, PISA – proximal isovelocity surface area, ERO – effective Regurgitant Orifice, TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion

При оценке функции правых отделов также отмечено, что кольцевые методики применялись достоверно чаще у пациентов с более выраженными процессами ремоделирования ПЖ с достоверно более низкой сократительной способностью (за исключением показателя ФИП ПЖ), по сравнению с пациентами, кому были использованы шовные методики ($p < 0,05$). При этом, у пациен-

тов из группы кольцевых методик отмечено достоверное превышение значений уровня систолического и среднего давления легочной артерии по сравнению с пациентами группы шовных методик ($p < 0,05$). Также отмечена достоверная разница по уровням дилатации и объема ПП между пациентами с кольцевыми и шовными методиками пластики ТК ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 11.

Показатель Parameter	Кольцевые методики Ring techniques (n = 342)	Шовные методики Suture techniques (n = 404)	P
ПЖ передне-задний размер, мм RV anterior-posterior dimension, mm	32,06 ± 5,93	28,2 ± 11,91	0,001
ПЖ: КДО, мл RV: EDV, ml	92,65 ± 40,4	73,87 ± 28,38	0,001
ПЖ: КСО, мл RV: ESV, ml	56,5 ± 28,02	42,36 ± 20,23	0,001
ПЖ: ФВ, % RV: EF, %	39,57 ± 7,8	43,69 ± 9,06	0,001
ПЖ: КДП, см ² RV: EDA, см ²	29,34 ± 6,73	25,34 ± 7,57	0,0005
ПЖ: КСП, см ² RV: ESA	20,26 ± 5,66	17,4 ± 6,22	0,0027
ПЖ: ФИП, % RV: FAC, %	31,37 ± 6,91	32,57 ± 7,56	0,2851
ТК: ДЛА сист, мм рт ст TV: PAP syst, mmHg	54,22 ± 13,03	45,41 ± 11,5	0,01
КЛА: среднее ДЛА, мм рт ст PV: mean PAP, mmHg	39,89 ± 7,98	37,25 ± 7,23	0,01
Объем ПП, мл RA volume, ml	112,39 ± 53,81	86,12 ± 35,96	0,0023
Индекс объема ПП, мл/м ² RA volume index, ml/m ²	56,04 ± 27	43,33 ± 16,35	0,0029

Примечание: ПЖ – правый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, КДП – конечно-диастолическая площадь, КСП – конечно-систолическая площадь, ФИП – фракция изменения площади, ДЛА – давление в легочной артерии, ПП – правое предсердие, КЛА – клапан легочной артерии

Note: RV – right ventricle, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, EF – ejection fraction, EDA – end-diastolic area, ESA – end-systolic area, FAC – fractional area change, PAP – pulmonary artery pressure, RA – right atrium, PV – pulmonary valve

Также, поскольку исследование носит нерандомизированный обсервационный характер, следует отметить, что именно выраженность нарушения функции ПЖ, дилатации ПП и выраженность недостаточности трехстворчатого клапана была ведущей, вероятнее всего, при принятии решения о выполнении кольцевой или швной пластики трехстворчатого клапана.

Степень трикуспидальной регургитации была достоверно выше ($\chi^2 = 44,18$, $p = 0,0001$) среди пациентов, у которых были использованы кольцевые, а не швные методы вне

зависимости от ишемической или неишемической этиологии.

Это же подтверждается и количественными характеристиками оценки выраженности функциональной недостаточности трехстворчатого клапана. По всем параметрам они достоверно были больше у пациентов, которым были применены кольцевые методики. Кольцевые методики пластики трехстворчатого клапана применялись у пациентов с более выраженной дилатацией кольца ТК ($p = 0,001$) и меньшим его систолическим смещением по показателю TAPSE ($p = 0,0001$). Данные представлены в таблице 12.

Показатель Parameter	Кольцевые методики Ring techniques (n = 342)	Шовные методики Suture techniques (n = 404)	P
ТК: регургитация, степень TV: regurgitation, degree	2,89 ± 0,62	2,59 ± 0,6	0,001
ТК: диаметрально кольцо, мм TV: diametral ring, mm	37,4 ± 4,41	34,24 ± 3,99	0,001
ТК: площадь эффективного отверстия, см ² TV: effective orifice area, cm ²	4,96 ± 1,21	5,07 ± 0,95	0,8419
Vena contracta TP, мм Vena contracta TR, mm	6,29 ± 2,39	5,72 ± 1,8	0,0453
PISA: ERO TP, мм ² PISA: ERO TP, mm ²	0,29 ± 0,18	0,26 ± 0,13	0,019
Объем TP, мл Tricuspid valve regurgitation volume, ml	33,67 ± 13,13	27,9 ± 11,23	0,0008
TAPSE, мм TAPSE, mm	14,47 ± 3,49	15,81 ± 4,06	0,0001

Примечание: ТК – трехстворчатый клапан, TP – регургитация трехстворчатого клапана, TAPSE – систолическое смещение трикуспидального кольца, PISA – проксимальная зона регургитации, ERO – эффективное отверстие регургитации

Note: TV – tricuspid valve, TR – tricuspid valve regurgitation, TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion, PISA – proximal isovelocity surface area ERO – effective Regurgitant Orifice

Таблица 11.
Эхокардиографические данные ПЖ до операции у пациентов с коррекцией недостаточности трехстворчатого клапана в зависимости использованного метода пластики

Table 11.
RV echocardiographic data before surgery in patients with correction of tricuspid valve insufficiency, depending on the repair surgery method used

Таблица 12.
Эхокардиографические критерии выраженности трикуспидальной регургитации и деформации ТК до операции в зависимости от применяемой методики пластики

Table 12.
Echocardiographic criteria for the severity of tricuspid regurgitation and TV deformity before surgery, depending on the repair technique used

Заключение

В проанализированной выборке госпитальная летальность после выполненной операции у пациентов с ИБС была достоверно выше, чем у пациентов с ДКМП, что может объясняться целым рядом факторов, включая как более тяжелый характер патологии у пациентов с ИБС (в исследовании в группе ИБС преобладали пациенты с множественным поражением коронарных артерий и высоким функциональным классом стенокардии), так и больший объем хирургического вмешательства.

У пациентов с ДКМП отмечена более значимая дилатация полости ПЖ и достоверно более значимое увеличение объемов ПЖ. При этом, несмотря на более значимое ремоделирование ЛЖ и ПЖ, уровень систолического и среднего давления легочной артерии достоверно не отличался у пациентов с ИБС и ДКМП. Достоверной разницы по уровням дилатации и объема ПП между пациентами с ИБС и ДКМП не выявлено.

У пациентов с ДКМП отмечена более выраженная дилатация кольца трехстворчатого клапана и площадь его отверстия. Однако,

при оценке величины собственно степени выраженности функциональной недостаточности трехстворчатого клапана не отмечено достоверных отличий практически по всем параметрам в зависимости от этиологии.

При сравнимом объеме регургитации и степени недостаточности трехстворчатого клапана пациенты с ДКМП имели достоверно более выраженное нарушение геометрии кольца трехстворчатого клапана.

Кольцевые методики применялись у пациентов с более выраженным ремоделированием ЛЖ и выраженной его систолической дисфункцией. Это, вероятнее, обуславливало более значимую перегрузку малого круга кровообращения, вызывая более высокий уровень легочной гипертензии и объемной перегрузки правых отделов сердца.

У пациентов с ИБС чаще использовались шовные методы пластики, а у пациентов с ДКМП – кольцевые методы аннулопластики трехстворчатого клапана. При этом вне зависимости от этиологии кольцевые методики аннулопластики применялись при более выраженной функциональной недостаточности ТК у пациентов с достоверно более значимым снижением сократимости ПЖ.

REFERENCES

- Gorman R.C. et al. Ischemic mitral regurgitation. In Cohn L.H., Edmunds L.H. *Cardiac surgery in the adult*. 2nd ed. New York, 2003, pp. 751-769.
- Noack T., Cuatras M.M., Kiefer P., Garbade J., Pfannmueller B., Seeburger J., Borger M.A. Isolated Mitral Valve Repair in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, vol. 25, no. 6, pp. 326-335.
- Ostrovskiy Yu.P., Shestakova L.G. *Zashchita miokarda v hirurgii* [Myocardial protection in surgery]. Minsk, 1999. 172 s. (in Russian).
- Shestakova L.G. *Kompleksnaya zashchita miokarda na osnove krovi pri operatsiyah v usloviyah iskusstvennogo krovoobrashcheniya* [Comprehensive myocardial protection based on blood during operations under cardiopulmonary bypass]: avtoref. dis. d-ra med. nauk : 14.00.44. Minsk, 1999. 46 s. (in Russian).
- STS Adult cardiac data specifications. Version 2.91 [Electronic resource]. Available at: <https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/adult-cardiac-surgery-database/data-collection>. (accessed 12.06.2020).
- Thygesen K.J., Alpert S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007, vol. 28, no. 20, pp. 2525-2538.
- Frejgenbaum, H. *Ekhokardiografiya* [Echocardiography] : per. s angl. 5-e izd. M., 1999, 512 s. (in Russian).
- Vijayaraghavan G., Boltwood C.M., Tei C., Wong M., Shah P.M. Simplified echocardiographic measurement of the mitral annulus. *Am Heart J*, 1986, vol. 112, no. 5, pp. 985-989.
- Agricola E., Oppizzi M., Maisano F., De Bonis M., Schinkel A.F.L., Torracca L., Margonato A., Melisurgo G., Alfieri O. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr*, 2004, vol. 5, no. 5, pp. 326-334.
- von Stumm M., Dudde F., Gasser S., Sequeira-Gross T., Pausch J., Sinning C., Reichen-spurner H., Girdauskas E. Prognostic value of mitral valve tenting area in patients with functional mitral regurgitation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 431-438.

Поступила 30.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1485>

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Е.К. Курлянская

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК [616.12-008.46-036.12:612.12-089.843-036.82]-085:615.272.4

Ключевые слова: сердечная недостаточность, статины, трансплантация сердца, ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/пероксина типа 9.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е.К. Курлянская. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и после трансплантации сердца. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1485–1491.

Настоящий научный обзор посвящен оценке роли и эффектов терапии статинами в лечении пациентов с сердечной недостаточностью (СН). В статье рассмотрены возможности применения у пациентов с СН новых лекарственных препаратов с глубоким липидснижающим эффектом, относящиеся к классу ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/пероксина типа 9 (PCSK9). Представлены также результаты собственного исследования, целью которого являлось изучение связи статинотерапии с состоянием коронарных артерий (КА) в отдаленном периоде после трансплантации сердца (ТС).

Материалы и методы. Проанализированы данные 75 пациентов после ТС. Для оценки поражения коронарных артерий (КА) выполняли коронароангиографию и внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Степень поражения КА определяли в соответствии со Стэнфордской классификацией. В динамике наблюдения определяли биохимические показатели крови.

Результаты и обсуждение. Через 7 лет (84 месяца) после ТС сформировались 3 группы пациентов: 1 – отсутствие значимого поражения коронарных артерий ($n = 38$); 2 – значимое поражение КА ($n = 20$);

3 – ангиографически значимое стенозирование КА ($n = 17$). В течение 12 месяцев после ТС группы были сопоставимы по принимаемой пациентами дозе аторвастатина (от 5 до 20 мг). Но к 12-му месяцу терапии в группе 3 медианное значение дозы препарата было достоверно ниже (5 (5;10) мг), чем в группах 1 (20 (10;40) мг, $p = 0,046$) и 2 (20 (20;40), $p = 0,008$). Уменьшение дозы гиполипидемического препарата было обусловлено снижением концентрации ХС ЛПНП. После 36 месяцев в группе 3 отмечено устойчивое увеличение уровня ХС ЛПНП в крови. В группах 1 и 2 не выявлено существенных колебаний концентрации ХС ЛПНП в период от 6 до 84 месяцев после ТС.

Выводы. С целью профилактики развития и прогрессирования поражения коронарных артерий в отдаленном периоде после ТС требуется более агрессивная статинотерапия (доза аторвастатина не менее 20 мг, в том числе и после достижения целевого уровня ХС ЛПНП). Для пациентов с высоким риском развития коронарной болезни сердца и непереносимостью более традиционных методов гиполипидемического лечения перспективными препаратами являются PCSK9.

CHOLESTEROL-LOWERING TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER HEART TRANSPLANTATION

A.K. Kurlianskaya

Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus
akurlianskaya@gmail.com

Key words: cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, blood rheology, biomarkers.

FOR REFERENCES. A.K. Kurlianskaya. Cholesterol-lowering treatment of patients with chronic heart failure after heart transplantation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1485–1491.

This scientific review is devoted to the assessment of the role and effects of statin therapy in the treatment of patients with heart failure (HF). The article overviews the possibilities of using new medications with a profound lipid-lowering effect in patients with HF, belonging to the class of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (PCSK9). The results of our own research

are also presented, the purpose of which was to study the association of statin therapy with the state of the coronary arteries (CA) in the long-term period after heart transplantation (HT).

Materials and methods. The data of 75 patients after HT were analyzed. Coronary angiography and intravascular ultrasound were performed to assess

coronary artery (CA) damage. The degree of coronary artery disease was determined according to the Stanford classification. In the dynamics of observation, biochemical parameters of blood were assessed.

Results and discussion. 7 years (84 months) after HT, patients were divided in 3 groups: 1st with no significant damage to the coronary arteries ($n = 38$); 2nd with significant damage to the CA ($n = 20$); 3rd with angiographically significant stenosis of the coronary artery ($n = 17$). Within 12 months after HT, the groups were comparable in terms of the dose of atorvastatin taken by patients (from 5 to 20 mg). By the 12th month of therapy, the median dose of the medication was significantly lower (5 (5; 10) mg) in group 3 than in groups 1 (20 (10; 40) mg, $p = 0.046$) and 2 (20 (20; 40) mg, $p = 0.008$). The dose re-

duction of the lipid-lowering drug was due to a decrease in the concentration of LDL-C. After 36 months there was a steady increase in the level of LDL-C cholesterol in the blood in group 3. In groups 1 and 2, there were no significant fluctuations in the concentration of LDL cholesterol within the period from 6 to 84 months after HT.

Conclusions. In order to prevent the development and progression of coronary artery disease in the long-term period after HT, more aggressive statin therapy is required (at least 20 mg of atorvastatin, even after reaching the target LDL-C level). For patients at high risk of developing coronary heart disease and intolerant to more traditional lipid-lowering treatments, PCSK9 should be considered as a promising alternative.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является актуальной кардиологической проблемой, которая имеет высокую распространенность как в развитых, так и в развивающихся странах. Приблизительно у 15 миллионов человек в мире диагностирована СН [1].

Наиболее частой причиной СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая развивается в основном после такого коронарного события, как инфаркт миокарда (ИМ). Структурные изменения, происходящие после ИМ, приводят к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), которое, если не прерывается нейрогормональной модуляцией, прогрессирует и приводит к увеличению размеров ЛЖ и изменению его геометрии. Очевидно, что терапия, направленная на предотвращение коронарного события, будет эффективна для предупреждения развития и прогрессирования СН у пациентов с ИБС.

Хорошо известна связь риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с дислипидемией. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали тесную корреляцию повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови с развитием и прогрессированием атеросклеротических бляшек [2, 3]. Это привело к всплеску исследований, направленных на разработку и внедрение в клиническую практику препаратов с глубоким холестеринснижающим эффектом.

В середине 1980-х годов были разработаны ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, а ловастатин стал первым статином, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в 1987 году. Несколько более мощных препаратов этого класса были разработаны совсем недавно и внедрены в клиническую практику, так как их рутинное использование было одобрено как Американским колледжем кардиологов/Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), так и европейскими рекомендациями [4, 5]. В течение последних нескольких десятилетий статины произвели революцию в сердечно-сосудистой профилактике [4]. Стати-

ны уменьшают синтез холестерина в печени путем ингибирования фермента ГМГ-КоА редуктазы [6]. Данный фермент участвует в синтезе холестерина и катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, предшественницу синтеза холестерина.

Показано, что после приема статинов значения концентрации ХС ЛПНП и триглицеридов снижаются соответственно на 20–60% и 10–40%, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) увеличивается на 5–15% [9]. Все препараты семейства/группы статинов посредством реализации эффекта снижения уровня ЛПНП способствует уменьшению повреждения коронарных артерий и снижению риска развития ИБС [7].

Результаты клинических испытаний свидетельствуют о положительном влиянии статинотерапии на выживаемость пациентов с атеросклерозом: смертность от ССЗ снижалась в целом на 30% [8], а у лиц с исходно высоким уровнем ХС ЛПНП – на 42% [10]. Эффективность статинов у пациентов с гиперлипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена не только снижением уровня холестерина, но и улучшением функции эндотелия, антиокислительной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Также статины способствуют повышению стабильности атеросклеротических бляшек, нормализации симпатического оттока, оказывают антипролиферативное действие и снижают агрегацию тромбоцитов.

Эффекты статинов при сердечной недостаточности

Статины хорошо зарекомендовали себя в лечении пациентов с СН. Однако до сегодняшнего дня активно обсуждается вопрос об эффектах статинотерапии у людей с тяжелой СН.

По данным Bielecka-Dabrowa A. у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, получавших лечение аторвастатином, через 2 и 6 месяцев после начала лечения наблюдалось не только уменьшение выраженности

СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), но и снижение уровня IL-6 и NT-proBNP [11]. Применение статинов в выборке пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 30% и симптомами III-IV функционального класса (ФК) NYHA ($n = 1153$) привело к снижению частоты летальных исходов на 62% [12]. Однако влияние данных препаратов на уровень ХС ЛПНП не было доказано. В сравнительном проспективном исследовании с участием пациентов с ишемической ($n = 532$) и неишемической СН ($n = 432$), длительно принимавших статины, не выявлено влияния этиологического фактора СН на частоту летальных исходов [13]. При этом показана связь статинотерапии со снижением риска смерти от кардиальных причин в течение 9 лет.

Следует отметить, что каждый из препаратов класса статинов по-разному влияет на снижение уровня холестерина, клинико-функциональные и клинико-лабораторные показатели, сердечно-сосудистые события [7]. По итогам мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященного сравнению эффектов различных лекарственных препаратов из группы статинов, были рассмотрены десять исследований с участием 10192 пациентов, которые получали лечение симвастатином, аторвастатином или розувастатином [14]. Период наблюдения составил от 3 до 47 месяцев. Помимо показателей общей и кардиальной смертности учитывались также госпитализации в связи с обострением СН, побочные эффекты препаратов и изменения ФВ ЛЖ. Частота госпитализаций в связи с декомпенсацией СН на фоне статинотерапии значительно снизилась. Аторвастатин эффективно снижал общую смертность и частоту госпитализаций в связи с прогрессированием СН, при лечении аторвастатином и симвастатином наблюдалось улучшение показателей ФВ ЛЖ, но эти положительные эффекты не отмечены у пациентов, получавших розувастатин.

Розувастатин в дозе 10 мг способствовал значительному снижению уровня ХС ЛПНП и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с сердечной недостаточностью II–IV ФК NYHA в возрасте не менее 60 лет ($n = 5011$) [15]. После наблюдения в течение 32,8 месяцев разницы в показателях сердечно-сосудистой смертности с группой плацебо не выявлено. Однако частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам среди лиц, принимавших розувастатин, была меньше.

Результаты исследования ($n = 6214$) по сравнению эффектов терапии липофильными и гидрофильными статинами при СН продемонстрировали преимущество липофильных статинов в положительном влиянии на функцию сердца и воспаление [16].

Факторами, изучаемыми в данном исследовании, были изменения ФВ ЛЖ, концентрации NT-proBNP, hsCRP и IL-6. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (CORONA и GISSI-HF) прием розувастатина в умеренной дозе не был связан с улучшением смертности или снижением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН любой причины, несмотря на значительное снижение уровня ЛПНП [17, 18].

Отсутствие у статинов побочных эффектов подтверждено не во всех исследованиях. Так, статины препятствуют выработке определенных полезных и защитных факторов, таких как CoQ10, одновременно подавляя выработку специфических белков, участвующих в патологических механизмах. Недавно была выдвинута гипотеза, что, несмотря на зарегистрированные положительные эффекты, высокие дозы статинов у пациентов с длительной сердечной недостаточностью приводят к прогрессированию сердечной недостаточности за счет подавления синтеза CoQ10 и усиления гипертрофии.

Применение статинов у реципиентов сердечного трансплантата

Трансплантация сердца (ТС) является наиболее оптимальным вариантом лечения пациентов с конечной стадией СН. Достижения в области посттрансплантационного ухода привели к значительному снижению частоты отторжения трансплантата, инфекций, злокачественных новообразований, улучшение выживаемости пациентов. Основной причиной заболеваемости и смертности через несколько лет после ТС является развитие васкулопатии сердечного аллотрансплантата (CAV). Поскольку распространенность CAV возрастает до 47% в 10 лет, эффективная и ранняя профилактика является критически важной [24]. Главной гистологической особенностью CAV является прогрессирующее, диффузное утолщение интимы коронарных сосудов, затрагивающее все крупные эпикардальные сосуды, внутримозговые артерии, а также микрососудистое русло [25]. За начальным иммуноопосредованным артериитом следует диффузное отложение частиц холестерина в интиму. Факторы риска включают опосредованный иммунологический ответ хозяина на трансплантат, а также неиммунные факторы, такие как дислипидемия, гипертония, курение, инфекция CMV и ишемия-реперфузия [26]. Дислипидемия чрезвычайно распространена среди реципиентов сердечного трансплантата. У многих пациентов до трансплантации уже давно существовала гиперлипидемия, и она также является хорошо известным побочным эффектом иммуносупрессивных препаратов, включая кортикостероиды, рапамицин и ин-

гибиторы кальциневрина (например, такролимус, циклоспорин) [27]. В связи с этим терапия статинами является рекомендацией класса I для реципиентов сердечного трансплантата, причем независимо от уровня холестерина в сыворотке крови.

Цель исследования – изучить эффекты статинотерапии в длительном периоде после ТС.

Материалы и методы

Исследование эффектов терапии статинами у пациентов после ТС было проведено в ГУ РНПЦ «Кардиология» Республики Беларусь. Проанализированы данные 75 пациентов, возраст которых на момент операции составлял от 18 до 64 лет (средний возраст $45,3 \pm 11,9$ года). Все пациенты после ТС на амбулаторном этапе получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию – такролимус (програф или адваграф), микофенолатамофетил, преднизолон. Дозу иммуносупрессивных препаратов подбирали индивидуально на основании целевых уровней концентрации препарата в крови и подсчете количества лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови.

Для оценки поражения коронарных артерий (КА) после ТС выполняли коронароангиографию (КАГ) на цифровом ангиографическом аппарате Innova 3100 IQ (General Electric, США) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) на аппарате VULCANOVISIONGOLD 3 с использованием программного пакета VIRTUALHISTOLOGY.

Степень поражения КА определяли в соответствии со Стэнфордской классификацией: класс I (минимальная) – толщина интимального слоя менее 0,3 мм, измеренная в менее чем 180° окружности сосуда; класс II (мягкая) – толщина интимы менее 0,3 мм, но измеренная более чем 180° окружности сосуда; класс III (умеренная) – слой интимы толщиной 0,3–0,5 мм, или интимальный слой более 0,5 мм толщиной с вовлечением менее 180° окружности сосуда; класс IV (тяжелая) – более 0,5 мм утолщение интимы с участием более чем 180° окружности сосуда, или толщина интимального слоя больше, чем 1,0 мм в любом одном участке окружности сосуда.

Доза аторвастатина Doses of atorvastatin	Группа / group		
	1	2	3
До 12 мес, мг Before 12-month, mg	20 (10;40)	20 (20;40)	20 (10;40)
12–72 мес, мг 12–72 month, mg	20 (20;40)*	20 (10;40)*	5 (5;10)
После 72 мес, мг After 12-month, mg	20 (10;40)	20 (20;40)	20 (20;40)

Примечания: * – достоверны различия с группой 3 ($p < 0,05$)

Note: * – significant differences with group 3 ($p < 0.05$)

Определение биохимических показателей крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Architectc 4000 (Abbott, США).

Результаты и обсуждение

Через 7 лет (84 месяца) после пересадки сердца пациенты были распределены в 3 группы в соответствии со Стэнфордской классификацией: группа 1 – отсутствие значимого поражения коронарных артерий (38 пациентов) по данным ВСУЗИ; группа 2 – значимое поражение КА (20 пациентов) по данным ВСУЗИ, но отсутствие клинически значимых изменений на КАГ; группа 3 – ангиографически значимое стенозирование КА (17 пациентов). Сформированные группы не различались по гендерному признаку и по возрасту пациентов.

В течение 12 месяцев после ТС группы исследования были сопоставимы по принимаемой пациентами дозе аторвастатина (от 5 до 20 мг). Но к 12-му месяцу терапии в группе 3 медианное значение принимаемой дозы препарата было достоверно ниже (5 (5;10) мг), чем в группах 1 (20 (10;40) мг, $p = 0,046$) и 2 (20 (20;40), $p = 0,008$) (таблица 1).

Уменьшение дозы гиполипидемического препарата в группе 3 было обусловлено снижением концентрации ХС ЛПНП к 12 месяцу приема аторвастатина (рисунок 1). В данный период наблюдения после ТС пациенты группы 3 характеризовались нормализацией не только уровня ХС ЛПНП, но и содержания ТГ и ХС ЛПВП в крови. Так, на этапе исследования через 12 месяцев в группе 3 медианы концентрации показателей липидного обмена составили: ХС ЛПНП – 1,7 (1,5; 1,8) ммоль/л ($p = 0,041$ и $p = 0,047$ по сравнению с группами 1 и 2 соответственно), ХС ЛПВП – 2,0 (1,6; 2,1) ммоль/л ($p < 0,001$ по сравнению с группами 1 и 2), триглицериды – 0,9 (0,8; 1,2) ммоль/л ($p = 0,044$ по сравнению с группой 1). После 36 месяцев в группе 3 отмечено устойчивое увеличение уровня ХС ЛПНП в крови с достижением к 84 месяцу наблюдения медианного значения 3,4 (2,2; 4,6) ммоль/л. В группах 1 и 2 не выявлено существенных колебаний концентрации ХС ЛПНП в период от 6 до 84 месяцев после ТС.

Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу более агрессивной статинотерапии (доза аторвастатина не менее 20 мг, в том числе и после достижения целевого уровня ХС ЛПНП) у пациентов с трансплантированным сердцем с целью профилактики развития и прогрессирования поражения коронарных артерий в отдаленном периоде после ТС.

Таблица 1.
Дозы аторвастатина у пациентов с различной степенью поражения КА в течение 72 месяцев после трансплантации сердца

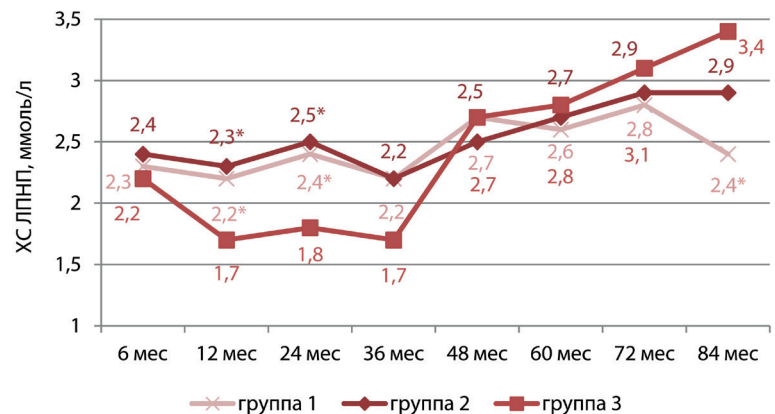
Table 1.
Doses of atorvastatin in patients with varying degrees of coronary artery disease within 72 months after heart transplantation

Таким образом, статины являются стратегическими препаратами в лечении пациентов с ИБС и другими клиническими вариантами атеросклероза, осложненными СН. Эффективность статинов обусловлена не только снижением уровня липопротеинов низкой плотности, но и плеiotропными эффектами этого класса лекарственных средств. Статины имеют мощный патофизиологический потенциал. Это и антипролиферативное действие, и снижение жесткости артерий, и противовоспалительные свойства, и др.

Следует отметить, что со временем стало очевидно, что препараты класса статинов иногда обеспечивают лишь субоптимальный контроль показателей холестерина спектра, плохо переносятся некоторыми пациентами, а также имеют ряд противопоказаний. Несмотря на то, что статины являются стандартом лечения пациентов после ТС, многие из них имеют значительное взаимодействие с иммунодепрессантами, могут вызывать миозит, рабдомиолиз или миалгии [28]. В связи с этим были разработаны новые лекарственные препараты с глубоким липидоснижающим эффектом, относящиеся к классу ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/пероксида типа 9 (PCSK9).

Ингибиторы PCSK9 у пациентов с сердечной недостаточностью

На сегодняшний день не опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого исследования, оценивающего эффективность ингибиторов PCSK9 у пациентов с СН. Возможная польза от воздействия на путь PCSK9-LDL-R в этой популяции также остается неясной. В недавнем субисследовании BIOSTAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) замороженные образцы сыворотки, полученные от пациентов с ухудшением сердечной недостаточности, были проанализированы в зависимости от циркулирующих уровней PCSK9 и ЛПНП [19]. Авторы описали независимую и значимую ассоциацию между активностью этой оси и неблагоприятными клиническими исходами. Однако остается неясным, является ли повышенный уровень циркулирующего PCSK9 просто маркером или, возможно, способствует увеличению смертности. Новые данные свидетельствуют о возможной дополнительной пользе ингибиторов PCSK9, обусловленной их противовоспалительными свойствами [20]. Необходимы дальнейшие исследования эффектов ингибиторов PCSK9 в лечении пациентов с СН.



Примечания: * – различия с группой 3 при $p < 0,05$

Note: * – significant differences with group 3 ($p < 0.05$)

Применение ингибитора PCSK9 у пациентов с аппаратами длительной механической поддержки кровообращения

В последнее десятилетие неуклонно растет использование аппаратов длительной механической циркуляторной поддержки (LVAD) у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Несмотря на технологический прогресс и значительное улучшение клинических результатов при использовании устройств нового поколения, неврологические осложнения у таких пациентов остаются относительно высокими [20]. При использовании LVAD последнего поколения Heart Mate 3 (Abbott Laboratories, Minneapolis, MN) суммарная частота инсульта остается на уровне около 10% в течение двух лет [22]. Многие из этих ишемических и геморрагических цереброваскулярных событий связаны с гипертензией, микроэмболизацией, инфекцией и изменениями церебральной ауторегуляции, обусловленными непрерывным профилем потока. Несмотря на то, что у многих пациентов с LVAD имеется ишемическая кардиомиопатия и диффузное атеросклеротическое заболевание сосудов, существует мало доказательств того, что терапия статинами улучшает выживаемость в этой популяции. В одном из исследований обнаружено, что применение статинов после имплантации LVAD связано с более низкой частотой ишемических, но не геморрагических инсультов [23]. При дальнейшей оценке была выдвинута гипотеза, что плеiotропные эффекты статинов, включая их противовоспалительное, иммунологическое и антитромботическое действие, в первую очередь ответственны за эти клинические преимущества [23]. В настоящее время нет специальных рекомендаций по применению статинов у пациентов, получающих LVAD, и врачи часто полагаются на калькуляторы риска и учитывают

Рисунок 1.
Динамика ХС ЛПНП в течение 7 лет у пациентов с различной степенью поражения КА после трансплантации сердца

Figure 1.
7-year dynamics of LDL-C in patients with various degrees of coronary artery disease after heart transplantation

другие показания при назначении статинов. Аналогично, нет опубликованных данных или рекомендаций по применению ингибиторов PCSK9 в этой популяции. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы оценить, как эти новые препараты для снижения уровня липидов переносятся пациентами, поддерживаемыми LVAD, и как они могут повлиять на долгосрочные клинические исходы, включая инсульт.

Ингибиторы PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата

В настоящее время проводятся исследования по проверке терапевтических альтернатив для контроля липидов в популяции пациентов, перенесших ТС. Препараты класса ингибиторов PCSK9 специфически связываются с внеклеточной мишенью и не взаимодействуют с системой цитохрома P450. Поэтому у них низкий риск значительного лекарственного взаимодействия, в том числе с иммунодепрессантами, а их свойства делают их хорошо переносимыми в целом [29]. Хотя крупные рандомизированные клинические исследования еще не завершены, в нескольких исследованиях сообщалось об опыте применения ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата с непереносимостью статинов. Снижение уровня ЛПНП в сыворотке крови в ответ на начало применения PCSK9 в среднем составляло от 40% до 70% [30]. Препараты этого класса продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, а побочные реакции ограничивались эритемой места инъекции, ринореей, тошнотой и клинически незначимым трансаминазом [30]. В этих сериях случаев не сообщалось о повышении риска отторжения трансплантата, инфекций или колебаний уровня иммунодепрессантов в сыворотке крови [31]. Помимо прямого влияния на уровень циркулирующего ЛПНП, противовоспалительные свойства ингибиторов PCSK9 могут также уменьшить активацию врожденной иммунной системы, возникающую после трансплантации твердых органов [32]. Хотя результаты современных наблюдательных данных по применению ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата являются многообещающими, большинство отчетов ограничены количеством пациентов и краткосрочным наблюдением, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований в этой области.

Клиническая эффективность в снижении уровня ЛПНП в сыворотке крови, ограниченный профиль побочных эффектов и отсутствие взаимодействия с иммунодепрессантами открывают большие перспективы применения ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата, в частно-

сти, для профилактики CAV. В настоящее время открыты два клинических испытания, в которые активно набираются пациенты. EVOLVD – многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое исследование, цель которого – определить, может ли добавление эволокумаба к фоновой терапии статинами улучшить CAV у пациентов de novo, перенесших трансплантацию сердца, через 12 месяцев, что оценивается с помощью коронарного внутрисосудистого ультразвука [33]. Ожидается, что первые результаты будут опубликованы в 2022 году. Исследование PCSK9 Inhibition After Heart Transplantation под руководством Fearon [34] из Стэнфордского университета (NCT03537742) направлено на определение безопасности, эффективности и влияния алирокумаба на CAV при применении в ранние сроки после трансплантации сердца. Ожидаемая дата завершения исследования – сентябрь 2023 года. Кроме того, для определения безопасности и эффективности ингибиторов PCSK9 у реципиентов сердечного трансплантата требуются долгосрочные исследования.

Выводы

Терапевтическая роль статинов при СН, обусловленной гипертрофией миокарда, проявляется уменьшением потери кардиомиоцитов в процессе апоптоза, окислительного стресса, воспаления, а также возвращением нейрогормонального дисбаланса. Терапия статинами является рекомендацией класса I для реципиентов сердечного трансплантата, независимо от уровня холестерина в сыворотке крови. У пациентов с трансплантированным сердцем с целью профилактики развития и прогрессирования поражения коронарных артерий в отдаленном периоде после ТС доза аторвастатина должны быть не менее 20 мг, в том числе и после достижения целевого уровня ЛПНП. Однако широкий спектр противопоказаний, непереносимость некоторыми пациентами, риск миозита, рабдомиолиза, миалгии и других побочных эффектов порой накладывает ограничения в применении статинов в посттрансплантационном периоде. Еще одной из проблем статинотерапии после ТС является значительное взаимодействие некоторых препаратов класса статинов с иммунодепрессантами, назначаемыми после ТС.

С открытием ингибиторов PCSK9 кардиологи получили новый инструмент для лечения гиперлипидемии у пациентов с высоким риском развития коронарной болезни сердца и непереносимостью более традиционных методов лечения. В ходе нескольких крупных рандомизированных исследований были установлены их безопасность, эффективность и благоприятный профиль побоч-

ных эффектов. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства для пациентов с СН в поздней стадии и пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения. В настоящее время проводятся испытания ингибиторов PCSK9 в популя-

ции реципиентов сердечного трансплантата, когда они будут оценены и внедрены в клиническую практику, можно будет надеяться, что они снизят общее бремя расходов, тем самым обеспечивая более широкое применение.

REFERENCES

- Huffman M.D., Berry J.D., Ning H., Dyer A.R., Garside D.B., Cai X., Daviglius M.L., Lloyd-Jones D.M. Lifetime risk for heart failure among white and black Americans: Cardiovascular lifetime risk pooling project. *J Am Coll Cardiol*, 2013, vol. 61(14), pp. 1510-1517.
- Rosenson R.S., Hegele R.A., Fazio S., Cannon C.P. The evolving future of PCSK9 inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, pp. 314-329.
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M. [et al.] Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 2459-2472.
- Grundey S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. [et al.] 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, pp. e285-350.
- Authors/Task Force Members, ESC committee for practice guidelines (CPG), ESC national cardiac societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019, vol. 290, pp. 140-205.
- Brown M.S., Goldstein J.L. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res*, 1980, vol. 21(5), pp. 505-517.
- Jiang S.Y., Li H., Tang J.J., Wang J., Luo J., Liu B., Wang J.-K., Shi X.-J., Cui H.-W., Tang J., Yang F., Qi W., Qiu W.-W., Song B.-L. Discovery of a potent HMG-CoA reductase degrader that eliminates statin-induced reductase accumulation and lowers cholesterol. *Nat Commun*, 2018, vol. 9(1), pp. 5138.
- Delahoy P.J., Magliano D.J., Webb K., Grobler M., Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin Ther*, 2009, vol. 31(2), pp. 236-244.
- Kazi D.S., Penko J.M., Bibbins-Domingo K. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: Review of evidence and recommendations for clinical practice. *Med Clin North Am*, 2017, vol. 101(4), pp. 689-699.
- Logue J. AL-Ghibiwi H., Alamri A.A., Preiss D. Systematic review of studies exploring reasons for statin non-adherence and of randomized controlled trials of interventions to improve adherence. *Atherosclerosis*, 2015, vol. 241(1), pp. e52.
- Bielecka-Dabrowa A., Goch J.H., Mikhailidis D.P., Rysz J., Maciejewski M., Banach M. the influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 2009, vol. 5(12), pp. 12.
- Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2004, vol. 93(9), pp. 1124-1129.
- Gastelurrutia P., Lupón J., de Antonio M., Urrutia A., Díez C., Coll R., Altimir S., Bayes-Genis A. Statins in heart failure: The paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc*, 2012, vol. 87(6), pp. 555-560.
- Lipinski M.J., Cauthe C.A., Biondi-Zoccai G.G., Abbate A., Vrtovc B., Khan B.V., Vrtovc G.W. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2009, vol. 104(12), pp. 1708-1716.
- Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G.F., Cornel J.H., Dunselman P. [et al.] Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, vol. 357(22), pp. 2248-2261.
- Bonsu K.O., Reidpath D.D., Kadivelu A. effects of statin treatment on inflammation and cardiac function in heart failure: An adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Ther*, 2015, vol. 33(6), pp. 338-346.
- Florkowski C.M., Molyneux S.L., George P.M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, pp. 1301.
- Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M., Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GLISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, vol. 372, pp. 1231-1239.
- Bayes-Genis A., Núñez J., Zannad F., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., Lang C., Ng L.L., Ponikowski P., Samani N.J., van Veldhuisen D.J., Zwinderman A.H., Metra M., Lupón J., Voors A.A. The PCSK9-LDL receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF subanalysis. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, pp. 2128-2136.
- Tang Z., Jiang L., Peng J., Ren Z., Wei D., Wu C., Pan L., Jiang Z., Liu L. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF- κ B activation in THP-1-derived macrophages. *Int J Mol Med*, 2012, vol. 30, pp. 931-938.
- Stulak J.M., Davis M.E., Haglund N., Dunlay S., Cowger J., Shah P., Pagani F.D., Aaronson K.D., Maltais S. Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-institutional comparison shows significant differences. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, vol. 151, pp. 177-189.
- Mehra M.R., Uriel N., Naka Y., Cleveland Jr J.C., Yuzefpolskaya M., Salemi C.T., Walsh M.N., Milano C.A. [et al.] A fully magnetically levitated left ventricular assist device-final report. *N Engl J Med*, 2019, vol. 380, pp. 1618-1627.
- Vieira J.L., Pfeffer M., Claggett B.L., Stewart G.C., Givertz M.M., Coakley L., Mallidi H.R., Mehra M.R. The impact of statin therapy on neurological events following left ventricular assist system implantation in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2020, vol. 39, pp. 582-592.
- Costanzo M.R., Dipchand A., Starling R., Anderson A., Chan M., Desai S., Fedson S., Fisher P. [et al.] International society of heart and lung transplantation guidelines. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010, vol. 29, pp. 914-956.
- Lu W.H., Palatnik K., Fishbein G.A., Lai C., Levi D.S., Perens G., Alejos J., Kobashigawa J., Fishbein M.C. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J Heart Lung Transplant*, 2011, vol. 30, pp. 1044-1050.
- Lund L.H., Edwards L.B., Dipchand A.I., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J., Meiser B., Rossano J.W., Yusen R.D., Stehlik J. The registry of the international society for heart and lung transplantation. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*, 2016, vol. 35, pp. 1158-1169.
- Kühl M., Binner C., Jozwiak J., Fischer J., Hahn J., Addas A., Dinov B., Garbade J., Hindricks G., Borger M. Treatment of hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibitors in patients after cardiac transplantation. *PLoS One*, 2019, vol. 14, pp. e0210373.
- Moayed Y., Kozusko S., Knowles J.W., Knowles J.W., Chih S., Oro G., Lee R., Fearon W.F., Ross H.J., Teuteberg J.J., Khush K.K. Safety and efficacy of PCSK9 inhibitors after heart transplantation. *Can J Cardiol*, 2019, vol. 35, pp. e1-104.
- Toth P.P., Descamps O., Genest J., Genest J., Sattar N., Preiss D., Dent R., Djedjic C., Wu Y., Geller M., Uhart M., Somaratne R., Wasserman S.M.; PROFICIO investigators. Pooled safety analysis of evolocumab in over 6000 patients from double-blind and open-label extension studies. *Circulation*, 2017, vol. 135, pp. 1819-1831.
- Warden B.A., Kaufman T., Minnier J., Duell P.B., Fazio S., Shapiro M.D. Use of PCSK9 inhibitors in solid organ transplantation recipients. *JACC Case Reports*, 2020, vol. 2, pp. 396-399.
- Del Val Groba-Marco M., Del Castillo-García S., Barge-Caballero G., Barge-Caballero E., Couto-Mallón D., Crespo-Leiro M.G. Treatment of Hypercholesterolemia With PCSK9 inhibitors in heart transplant recipients. First experience in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019, vol. 72(12), pp. 1084-1086.
- Jennings D.L., Jackson R., Farr M. PCSK9 inhibitor use in heart transplant recipients: a case series and review of the literature. *Transplantation*, 2020, vol. 104, pp. e38-39.
- Broch K., Gude E., Karason K., Dellgren G., Rådegran G., Gjesdal G., Gustafsson F., Eiskjaer H., Lommi J., Pentikäinen M., Lemström K.B., Andreassen A.K., Gullestad L. Cholesterol lowering with EVOLocumab to prevent cardiac allograft vasculopathy in De-novo heart transplant recipients: design of the randomized controlled EVOLVD trial. *Clin Transplant*, 2020, vol. 34(9), pp. e13984.
- Fearon W. National Institute of Health, US National Library of Medicine, clinicaltrials.gov. *PCSK9 Inhibition After Heart Transplantation* [electronic resource]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537742>. [Last accessed on 9 Dec 2020].

Поступила 18.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1492>

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И СТЕНТИРОВАНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, М. Г. Колядко

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

УДК [616.12-009.72+616.132.2-089.81]-036]

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, тромбоз стента, рестеноз, неоатеросклероз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Е. А. Медведева, Л. Г. Гелис, О. Л. Полонецкий, М. Г. Колядко. Ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1492–1500.

Цель: изучить ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий по результатам семилетнего наблюдения.

Материалы и методы. За период 2014–2015 г. в исследование включено 165 пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Средний возраст пациентов составил $59,04 \pm 10,34$ лет, мужчин – 129 человек (78,2%), риск по шкале GRACE – $96,90 \pm 17,46$ баллов. Среднее количество пораженных коронарных артерий составило $2,23 \pm 1,07$ на человека, среднее количество имплантированных стентов $2,10 \pm 1,45$ на человека, средняя длина стентированного участка $43,12 \pm 25,60$ мм. Использовались стенты с лекарственным покрытием. Всем пациентам выполнялось определение уровня тропонина I, миелопероксидазы, С-реактивного белка; проводилась оценка тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза. Пациентам выполнялась эхокардиография, коронароангиография. Срок наблюдения составил $7,0 \pm 1,6$ года.

Результаты. При эндоваскулярной стратегии лечения и двойной антитромботической терапией клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг за 7 лет наблюдения повторная нестабильная стенокардия

развилась у 91 (55,2%), инфаркт миокарда зарегистрирован у 21 (12,7%) человека. Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%. Наибольшее количество событий произошло в первый год наблюдения – 24,8% пациентов. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента явились: AUC АДР теста $\geq 77,5$ U, тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл, общая длина стентированного участка ≥ 60 мм. Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза явились: количество имплантированных стентов более 4/пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233–1,681), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245–1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168–1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102–1,656), а факторами риска ишемической болезни сердца в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226–40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136–1,647).

Заключение: Изучено количество ранних и отдаленных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Выявлены предикторы тромбоза стента, рестеноза/неоатеросклероза и формирования новых атеросклеротических бляшек вне зоны стентирования.

EARLY AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY ARTERY STENTING

Alena Miadzvedzeva, Ludmila Gelis, Oleg Polonetsky, Maryna Kaliadka

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Key words: unstable angina, coronary artery stenting, stent thrombosis, restenosis.

FOR REFERENCES. Alena Miadzvedzeva, Ludmila Gelis, Oleg Polonetsky, Maryna Kaliadka. Early and long-term clinical outcomes in patients with unstable angina and coronary artery stenting. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1492–1500.

Aim. To study early and long-term clinical outcomes in patients with unstable angina (UA) and coronary artery stenting based on the results of a seven-year follow-up.

Materials and Methods. The study included 165 patients with UA and coronary artery stenting. The average age of patients was 59.04 ± 10.34 years; the number of male patients was 129 (78.2%). The risk by the GRACE scale was 96.9 ± 17.46 points. The average number of affected coronary arteries was 2.23 ± 1.07 per person, the average number of implanted stents was 2.10 ± 1.45 per person, the average length of the stented area was 43.12 ± 25.6 mm. Everolimus- or sirolimus-eluting stents were used. All patients were assessed for troponin I, myeloperoxidase, and C-reactive protein; platelet, plasma, and vascular hemostasis were evaluated. The patients underwent echocardiography, coronary angiography. The follow-up period was 7 ± 1.6 years.

Results. During a 7-year follow-up period, with endovascular treatment strategy and double antithrombotic therapy with clopidogrel

75 mg and acetylsalicylic acid 75 mg repeated UA developed in 91 (55.2%) pts and myocardial infarction was registered in 21 (12.7%) pts. Cardiovascular mortality was 7.3%. Independent stent thrombosis risk predictors included AUC ADR test ≥ 77.5 U, troponin I ≥ 0.90 ng/ml, total length of the stented area ≥ 60 mm. Independent predictors of the development of restenosis/neoatherosclerosis included: more than 4 implanted stents per patient (RR 1.440; 95% CI 1.233-1.681), the total length of the stented area ≥ 60 mm (RR 1.532; 95% CI 1.245-1.884), homocysteine ≥ 14 μ mol/l (RR 1.479; 95% CI 1.168-1.876), myeloperoxidase ≥ 300 pmol/l (RR 1.351; 95% CI 1.102-1.656), with risk factors including a history of coronary heart disease for more than 5 years (RR 13.011; 95% CI 4.226-40.050), diabetes mellitus (RR 1.367; 95% CI 1.136-1.647).

Conclusion. The number of early and long-term coronary events in patients with unstable angina and coronary artery stenting was estimated. Predictors of stent thrombosis, restenosis and the formation of new atherosclerotic plaques outside the stenting zone were identified.

Введение

В настоящее время доля пациентов с нестабильной стенокардией среди других форм острого коронарного синдрома в Республике Беларусь составляет 41,4%, из них стентирование коронарных артерий выполняется в среднем по стране 8,1% лицам, причем в Минске 27,4% пациентам (данные 2021 г.). С каждым годом отмечается постепенное увеличение количества пациентов с нестабильной стенокардией, которым выполняется стентирование коронарных артерий (от 4,7% в 2018 г. до 8,1% в 2021 г.). Большинству пациентов имплантируются стенты с лекарственным покрытием, выделяющим антипролиферативные средства (сиролимус, эверолимус и др.). Несмотря на усовершенствование подходов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и снижение количества госпитальных осложнений, по данным ряда регистров отдаленный прогноз у данной категории пациентов остается неблагоприятным [1, 2]. Широкое внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием позволяет снизить частоту развития рестенозов с 30–40% до 10% [3, 4]. Однако в ряде исследований показано, что в стентах с антипролиферативным покрытием выше риск развития тромбоза спустя год и более после вмешательства, чем при использовании голометаллических стентов. Данный факт связывают с тем, что эндотелизация обычных стентов завершается, как правило, к концу полугодия, тогда как в стентах с лекарственным покрытием этот процесс продолжается более года [4, 5, 6, 7].

Таким образом, становится актуальной проблема выявления факторов риска развития рестеноза и тромбоза стента, что позволит оценить вклад того или иного фактора в развитие данных осложнений, и определить потенциальные терапевтические мишени для разработки методов профилактики указанных осложнений.

Не менее актуальной является проблема прогрессирования атеросклероза в исходно не пораженных коронарных артериях. Известно, что первый год после стентирования основным показанием к повторной реваскуляризации миокарда является рестеноз, а в более поздние сроки – прогрессирование атеросклеротического поражения нативных коронарных артерий или формирование не-оатеросклероза в зоне стентирования.

Помимо оценки клинических исходов у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий крайне важным является оценка ангиографических данных по состоянию стентированного участка и коронарного русла вне зоны вмешательства. Полученные данные позволяют проводить адекватную профилактику изучаемых осложнений.

Цель: изучить ранние и отдаленные клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий по результатам семилетнего наблюдения.

Материалы и методы

За период 2014–2015 гг. в исследование включено 165 пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий. Критерии включения в исследование: впервые возникшая стенокардия с ФК 3, прогрессирующая или постинфарктная стенокардия, длительностью не более 4 недель от начала обострения и подписанное информированное согласие. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца с наличием сердечной недостаточности Н2Б и выше, поражение клапанов сердца, требующее хирургической коррекции, нарушение мозгового кровообращения до 6 месяцев, тромбоэмболия легочной артерии в течение месяца, флелотромбоз и тромбофлебит нижних конечностей, острые воспалительные заболе-

вания, заболевания крови, ревматологические заболевания.

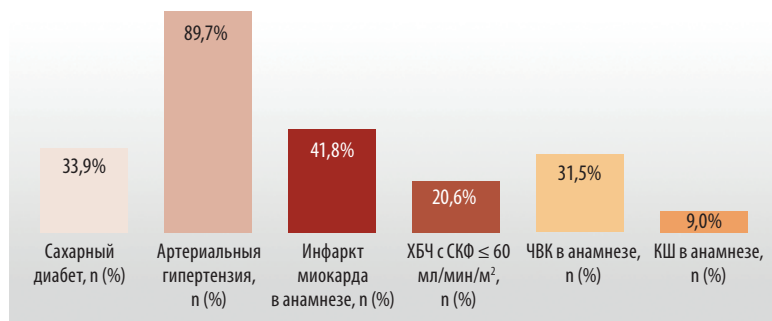
В раннем и отдаленном периодах наблюдения изучался риск возникновения следующих конечных точек: летальные исходы и сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда (ИМ), повторная нестабильная стенокардия с необходимостью повторной госпитализации, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Средний возраст пациентов составил $59,04 \pm 10,34$ лет, преобладающее большинство из них мужчины – 129 человек (78,2%). Индекс массы тела по группе $29,70 \pm 3,63$ кг/м². Активные курильщики представлены 84 (50,9%) пациентами. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 148 (89,7%) пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе – у 69 (41,8%) пациентов. Сахарный диабет зарегистрирован у 56 (33,9%) человек, из которых 6 пациентов (10,7%) получали инсулинотерапию, и 8 (14,2%) пациентов имели компенсированный диабет, без медикаментозной коррекции. Хроническая болезнь почек (ХБП) с СКФ ≤ 60 мл/мин/м² выявлена у 34 (20,6%) человек. Стентирование коронарных артерий в анамнезе зарегистрировано у 52 (31,5%) пациентов, коронарное шунтирование в анамнезе – у 15 (9%) человек. Отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца

зафиксирована у 77 (46,6%) пациентов; дислипидемия – у 186 (94,9%) пациентов несмотря на то, что статины принимали 46 (27,9%) пациентов. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) составила $53,1 \pm 6,1\%$. Структура коморбидности у пациентов, включенных в исследование представлена на рисунке 1.

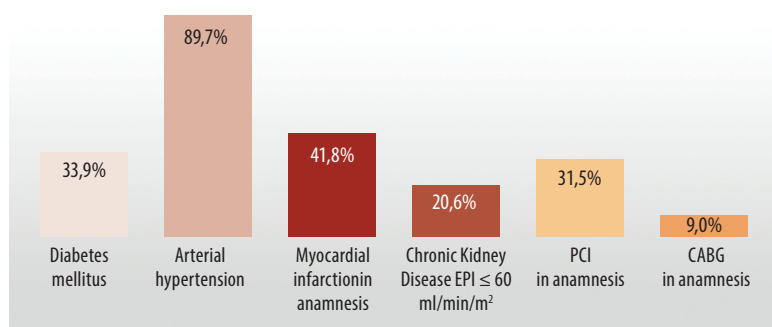
Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся сбор анамнестических данных, физикальные исследования. Лабораторная диагностика включала в себя: общий анализ крови с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением уровня тропонина I (TnI), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), уровня миелопероксидазы (МПО), маркера сердечной недостаточности NT-фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Всем пациентам проводилась оценка коагуляционного-плазменного гемостаза: стандартная коагулограмма с определением уровня фибриногена, активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО); тест генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме, фактор Виллебранда, антитромбин III, Д-димеры. Оценка тромбоцитарного гемостаза выполнялась на анализаторе Мультиплейт с определением ADP-теста (индуктор – АДФ) и ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота). Всем пациентам выполнялась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиография, коронароангиография (исходно, и в течение 7 лет наблюдения однократно или чаще при наличии показаний). По показаниям выполнялась оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутрисосудистый ультразвук (ВСУЗИ).

Риск по шкале GRACE при поступлении составил $96,90 \pm 17,46$ баллов (от 62 до 135 баллов). Показания к коронароангиографии были определены клинической картиной рецидивирующего болевого синдрома, и/или изменениями на ЭКГ, результатами нагрузочного тестирования, выполненного после клинической стабилизации состояния. Стентирование выполнялось на $3,2 \pm 1,6$ сутки от поступления в стационар. Среднее количество пораженных коронарных артерий составило $2,23 \pm 1,07$ на человека, среднее количество имплантированных стентов $2,10 \pm 1,45$ на человека, средняя длина стентированного участка $43,12 \pm 25,60$ мм. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX $25,2 \pm 3,4$ баллов. При количестве баллов по шкале SYNTAX более 23 решение о способе реваскуляризации принималось совместно рентгенэндоваскулярными хирургами и кардиохирургами. Использовались стенты с лекарственным покрытием, выделяющим антипролиферативные средства (эверолимус или сиролимус).



Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование.

Рисунок 1. Структура коморбидности у пациентов, включенных в исследование



Note: PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting.

Figure 1. The structure of comorbidity in patients included in the study

Всем пациентам назначался антикоагулянт эноксапарин из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов подкожно. Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составляла $6,8 \pm 0,9$ дней. Помимо лечения антикоагулянтами пациентам с нестабильной стенокардией назначалась двойная дезагрегантная терапия, включающая в себя клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки. На период включения пациентов в исследование (2014 г.) в Республике Беларусь отсутствовали тикагрелор и прасугрел. Продолжительность двойной антиагрегантной терапии составила 12 месяцев. Срок наблюдения составил $7,0 \pm 1,6$ года.

Статистический анализ. В анализе использованы параметрические или непараметрические методы, выбор которых был определен соответствием/несоответствием вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения (тест Колмогорова-Смирнова). Для показателей с нормальным распределением при сравнительном анализе применяли t-критерий Стьюдента. Для поиска порогового значения предикторов исходов использовался метод ROC-анализа с оценкой максимальных показателей чувствительности и специфичности. Рассчитывалось отношение рисков – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора по таблицам сопряженности. Для статистического анализа использовалась программа SPSS Statistica 26.

Результаты и обсуждение

За семилетний период наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий повторная нестабильная стенокардия развилась у 91 (55,2%) человека, из них повторное стентирование коронарных артерий выполнено у 86 (52,1%) пациентов, инфаркт миокарда зарегистрирован у 21 (12,7%) человека, ОНМК развился в 7 (4,2%) случаях. Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%.

Развитие комбинированной конечной точки в разные сроки наблюдения у пациентов представлено на рисунке 2.

При анализе повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от сроков наблюдения выявлено, что наибольшее количество событий произошло в первый год наблюдения – у 41 пациента (24,8%), несколько меньше конечных точек зарегистрировано во второй год наблюдения – у 14,5%, а в последующие годы наблюдалось от 9,0% до 6,6% повторных коронарных событий ежегодно.

Ранние сердечно-сосудистые осложнения, которые развились в 30-дневный срок наблюдения, были представлены инфарктом

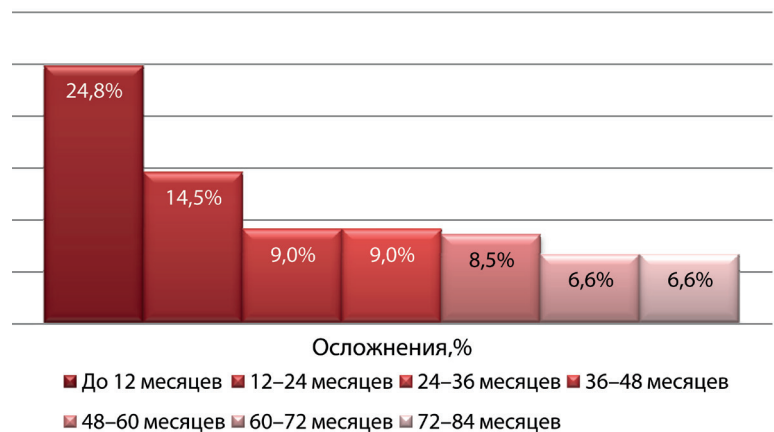


Рисунок 2. Количество сердечно-сосудистых событий в разные сроки наблюдения

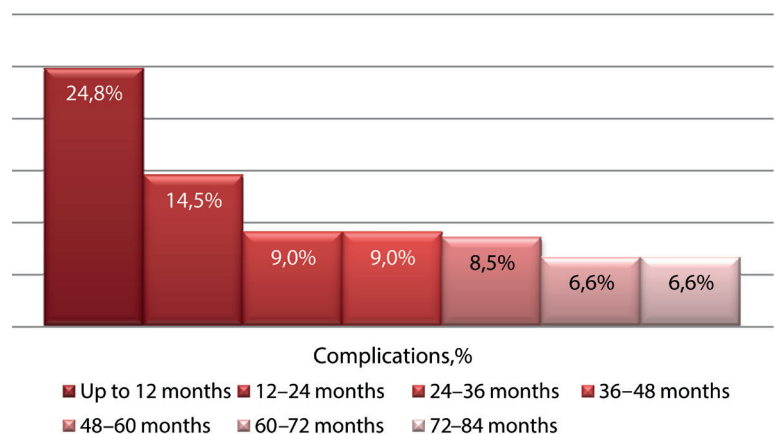


Figure 2. Number of cardiovascular events in different follow-up periods

миокарда, который произошел у 6 пациентов (3,6%), и его развитие было обусловлено тромбозом стента. По данным коронароангиографии выявлено, что тромбоз зоны стентирования развился в течение года у 10 (6,0%) пациентов на фоне приема дженерического клопидогрела 75 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг, причем большинство событий развилось в первый месяц после стентирования – 6 (3,6%) случаев (ранние тромбозы), что можно связать с повышенной тромбогенностью сосудистой стенки в зоне вмешательства из-за её повреждения баротравмой при процедуре имплантации стента, и отсутствием полноценной эндотелизации [5]. Тромбоз стента был подтвержден методом коронароангиографии и наблюдался у пациентов с выявленной высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. У 4 (2,4%) пациентов развились поздние тромбозы, также на фоне приема дженерического клопидогрела. Все тромбозы коронарных артерий привели к развитию инфаркта миокарда. При проведении ROC-анализа определены предикторы тромбоза стента, которые представлены в таблице 1 и рисунке 3.

Таблица 1. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу тромбоза стента

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Достоверность	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
AUC ADP-теста, U	0,706	0,123	0,030	0,464	0,947
Тропонин I, пг/мл	0,788	0,062	0,000	0,666	0,910
Общая длина стентированного участка, мм	0,706	0,051	0,000	0,606	0,806

Table 1. Values of the area under the curves (AUC) according to the prognosis of stent thrombosis

Validation result variables	Area	Standard error	Significance	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
AUC ADP-test, U	0.706	0.123	0.030	0.464	0.947
Troponin I, pg/ml	0.788	0.062	0.000	0.666	0.910
Total length of the stented section, mm	0.706	0.051	0.000	0.606	0.806

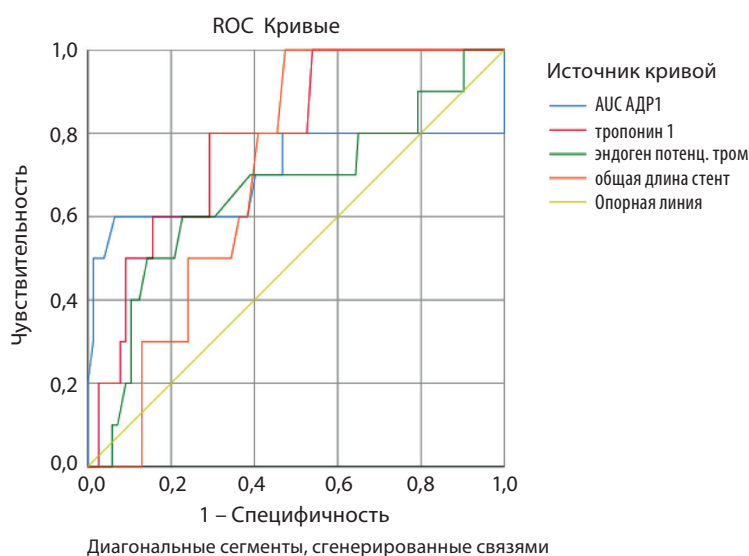


Рисунок 3. ROC-кривые для предикторов тромбоза стента

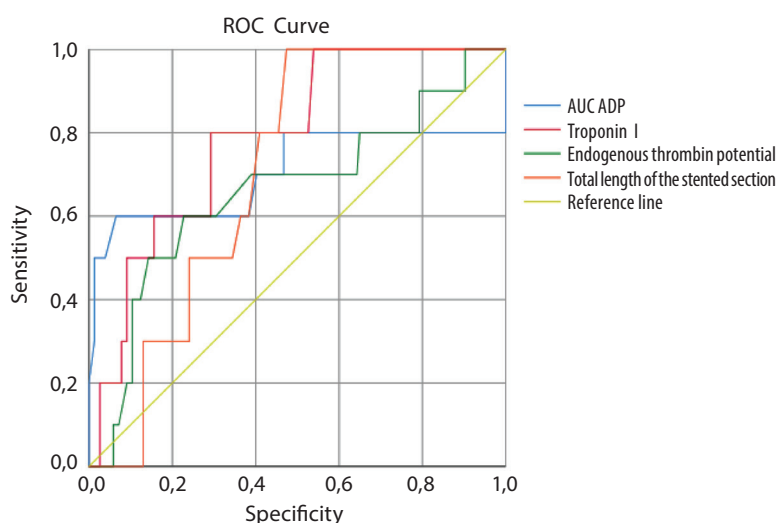


Figure 3. ROC curves for predictors of stent thrombosis

Пороговые значения лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с развитием тромбоза стента: AUC ADP-теста $> 77,5$ U (чувствительность 78%, специфичность 75%), тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл (чувствительность 66%, специфичность 80%), общая длина стентированного участка > 60 мм (чувствительность 72%, специфичность 70%). Для выявленных предикторов рассчитан хи-квадрат Пирсона и относительный риск развития сердечно-сосудистой смертности за 7-летний период наблюдения (таблица 2).

Таким образом, для прогнозирования тромбоза стента у пациентов с нестабильной стенокардией применимы лабораторные критерии, которые отражают активацию системы тромбоцитарного гемостаза и остаточный тромбогенный риск – AUC ADP-теста $\geq 77,5$ U, маркер повреждения миокарда – тропонин $\geq 0,90$ нг/мл, а также длина стентированного участка ≥ 60 мм.

Причиной сердечно-сосудистой смерти в течение первого года наблюдения явилось развитие тромбоза стентов у двух пациентов с последующим развитием инфаркта миокарда и повторной реваскуляризацией, прогрессированием сердечной недостаточности. Один пациент умер внезапно во сне от острой коронарной недостаточности и относился к группе лиц с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. Сердечно-сосудистая смертность в первый год наблюдения составила 1,8%, в последующие годы наблюдения от 1,2% до 0,6%, и была обусловлена прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов с рецидивами инфаркта миокарда, невозможностью выполнения полной реваскуляризации. ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в первый год наблюдения развилось у троих пациентов (1,8%), в последующие годы острое нарушение мозгового кровообращения произошло еще у 4 пациентов и составляло от 1,2% до 0,6% событий в год.

На протяжении семилетнего периода наблюдения необходимость в повторных вмешательствах по поводу клинической картины нестабильной стенокардии зарегистрирована у 86 (52,1%) пациентов, из них в 56 (34,0 %) случаях была связана с развитием в зоне стентирования рестеноза/неоатеросклероза, а у 30 (18,2%) пациентов развитием атеросклеротического поражения в ранее интактных участках. В течение года наблюдения рестенозы зоны стентирования с развитием клинической картины нестабильной стенокардии произошли у 20 (12,0%) пациентов. В последующие годы наблюдения неоатеросклероз и, возможно, прогрессирование палеоатеросклероза в зоне стентирования, регистрировались в диапазоне от 9,7% во второй год наблюдения до 4,8% пациентов ежегодно. Пациентам

с рестенозами в большинстве случаев выполнялась ОКТ и ВСУЗИ, что и подтвердило наличие пролиферации гладкомышечных клеток, гиперплазии неоинтимальной ткани в зоне стентирования. Таким образом, частота повторной реваскуляризации после имплантации стентов, выделяющих эверолиму, в ходе 7 лет наблюдения составила 34,0%. Рестеноз/неоатеросклероз послужили причиной инфаркта в 7 (4,2%) случаев в отдаленном периоде. По данным литературы неоатеросклероз (неоинтимальный атеросклероз) – формирование атеросклеротической бляшки de novo возникает раньше и встречается чаще внутри стента с лекарственным покрытием (через 1,2–1,5 года), при этом в зоне стентирования имеются участки инфильтрации пенстыми клетками и/или фиброатеромами, так как вещество покрытия отрицательно влияет на неповрежденный эндотелий и делает его восприимчивым к инфильтрации липидными частицами [5].

При выполнении ROC-анализа выявлены предикторы рестеноза/неоатеросклероза стента, которые представлены в таблице 3 и рисунке 4.

Пороговые значения лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с развитием рестеноза/неоатеросклероза за период наблюдения: количество стентов/пациента ≥ 4 (чувствительность 78%, специфичность 80%), длина стентированного участка ≥ 60 мм (чувствительность 80%, специфичность 77%), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (чувствительность 69%, специфичность 72%), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (чувствительность 72%, специфичность 74%).

При анализе анамнестических и сопутствующих заболеваний в прогнозировании рестеноза/неоатеросклероза выявлено, что большое значение имеет наличие ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе (более 5 лет), наличие сахарного диабета. Для выявленных предикторов рассчитан хи-квадрат Пирсона и относительный риск развития рестеноза/неоатеросклероза за 7-летний период наблюдения. Данные представлены в таблице 4.

Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией за семилетний период наблюдения явились: количество стентов более 4/пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233–1,681), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245–1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168–1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102–1,656), а факторами риска – ИБС в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226–40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136–1,647).

Наличие рестенозов сопряжено с клиническим ухудшением состояния: разви-

Таблица 2. Относительный риск развития тромбоза стента у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	p	ОР	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
AUC ADP-теста > 77,5U	19,898	0,000	2,240	1,047	4,795
Тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл	31,201	0,000	3,030	1,174	7,820
Общая длина стентированного участка > 60 мм	20,252	0,000	7,597	1,181	48,877

Table 2. Relative risk of stent thrombosis in patients with unstable angina and coronary artery stenting

Indicator	Chi-square	p	RR	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
AUC ADP-test > 77.5U	19.898	0.000	2.240	1.047	4.795
Troponin I ≥ 0.90 pg/ml	31.201	0.000	3.030	1.174	7.820
Total length of the stented section > 60 mm	20.252	0.000	7.597	1.181	48.877

Таблица 3. Значения площади под кривыми (AUC) по прогнозу рестеноза стента

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Достоверность	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Количество стентов, шт.	0,745	0,029	0,000	0,688	0,801
Общая длина стентированного участка, мм	0,703	0,030	0,000	0,644	0,761
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,653	0,032	0,000	0,590	0,716
Миелопероксидаза, пмоль/л	0,647	0,030	0,000	0,588	0,707

Table 3. Values of the area under the curves (AUC) according to the prognosis of stent restenosis

Validation result variables	Area	Standard error	Asymptotic sign.	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Number of stents,	0.745	0.029	0.000	0.688	0.801
Total length of the stented section, mm	0.703	0.030	0.000	0.644	0.761
Homocysteine, mkmol/l	0.653	0.032	0.000	0.590	0.716
Myeloperoxidase, pmol/l	0.647	0.030	0.000	0.588	0.707

тием нестабильной стенокардии (хи-квадрат 86,76, $p = 0,000$, ОР 4,886 (95% ДИ 2,986–7,995), инфаркта миокарда (хи-квадрат 18,96, $p = 0,000$, ОР 1,201 (95% ДИ 1,077–1,339), повторного стентирования коронарных артерий (хи-квадрат 152,085, $p = 0,000$, ОР 6,815 (95% ДИ 3,947–11,622). Таким образом, рестеноз/неоатеросклероз связан с большим числом повторных сердечно-сосудистых событий за семилетний период наблюдения.

За семилетний период наблюдения новые атеросклеротические бляшки (вне зоны стентирования) с поражением артерии более 50% выявлены у 102 (62,4%) пациентов, что послужило причиной повторных госпитализаций с инфарктом миокарда у 4 (2,4%) пациентов, нестабильной стенокардией в 35 (21,2%) случаях, и необходимостью по-

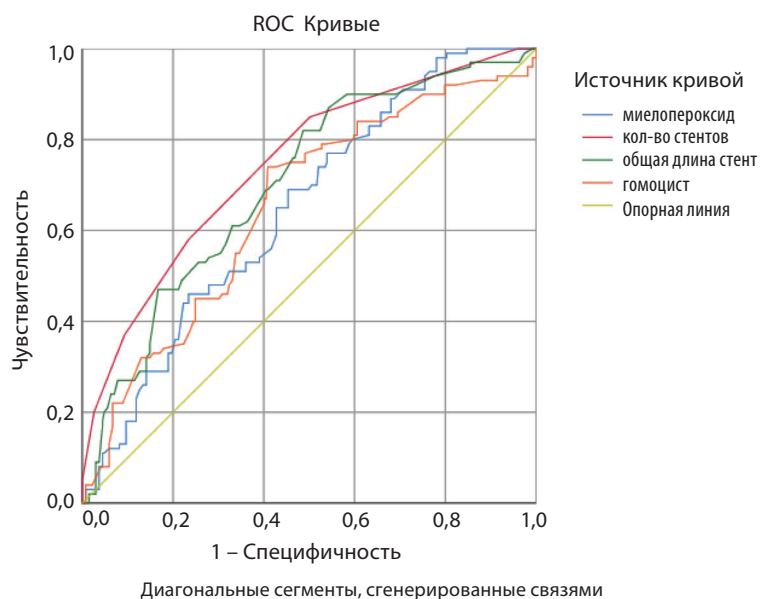


Рисунок 4. ROC-кривые предикторов рестеноза/неоатеросклероза стента

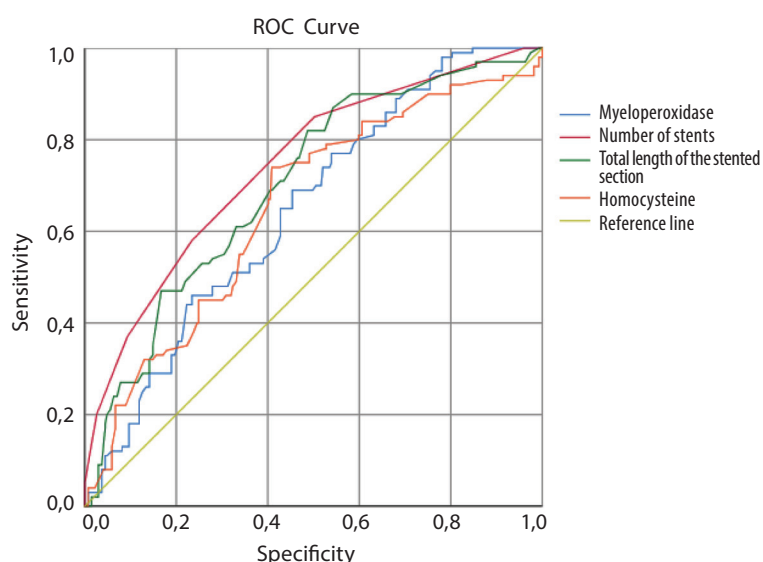


Figure 4. ROC curves of stent restenosis/neoatherosclerosis predictors

вторного стентирования коронарных артерий у 30 (18,2%) пациентов.

Значимыми факторами риска и предикторами появления новых атеросклеротических бляшек (АСБ) у пациентов с нестабильной стенокардией явились: ИБС в анамнезе

более 5 лет, отягощенная наследственность по ИБС, наличие резистентности к клопидогрелу и/или ацетилсалициловой кислоте и уровень гомоцистеина (таблица 5, рисунок 5).

Появление новых АСБ в коронарных артериях связано с повторной нестабильной стенокардией (хи-квадрат 21,224, $p = 0,000$, ОР 3,264 (95% ДИ 1,909-5,585) и повторным стентированием коронарных артерий (хи-квадрат 30,019, $p = 0,000$, ОР 2,728 (95% ДИ 1,879-3,960)). Таким образом, развитие новых АСБ наблюдается у пациентов с длительным остаточным атерогенным и тромбогенным риском и приводит к развитию повторных сердечно-сосудистых событий. Процесс естественного атеросклероза является значимым фактором клинического ухудшения на поздних сроках после стентирования коронарных артерий.

Обсуждение

Несмотря на то, что в течение первого месяца наблюдения количество повторных сердечно-сосудистых событий невелико, однако развитие инфаркта миокарда является серьезным осложнением, которое может приводить к летальным исходам. Развитие инфаркта миокарда у пациентов после стентирования было обусловлено формированием тромбоза стента. В настоящее время известны отдельные факторы риска тромбоза стента, в частности острый коронарный синдром, наличие нечувствительности к проводимой антиагрегантной терапии, малый диаметр стента и протяженный участок стентирования. В рамках отдельной патологии, в частности у пациентов с нестабильной стенокардией в результате проведенной работы установлены предикторы тромбоза стента, которыми явились нечувствительность к проводимой антиагрегантной терапии клопидогрелом в дозе 75 мг с результатом площади под кривой AUC АДР теста $\geq 77,5$ U, и остаточным тромбогенным риском, также исходный уровень тропонина I $\geq 0,90$ нг/мл, и общая длина стентированного участка ≥ 60 мм, что связано с большой площадью поврежденного эндотелия, который является весьма тромбогенным в результате активации сосудистого и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Таблица 4.
Относительный риск развития рестеноза у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	Р	ОР	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ИБС в анамнезе более 5 лет	45,722	0,000	13,011	4,226	40,050
Сахарный диабет	14,996	0,000	1,367	1,136	1,647
Количество стентов более 4/пациента	40,032	0,000	1,440	1,233	1,681
Длина стентированного участка, 60 мм	24,242	0,000	1,532	1,245	1,884
Гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л	13,396	0,000	1,479	1,168	1,876
Миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л	10,729	0,001	1,351	1,102	1,656

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца

Indicator	Pearson's Chi-square	p	RR	Asymptotic 95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
CHD in the anamnesis for more than 5 years	45,722	0,000	13,011	4,226	40,050
Diabetes mellitus	14,996	0,000	1,367	1,136	1,647
The number of stants is more than 4/patient	40,032	0,000	1,440	1,233	1,681
Length of the stented section, 60 mm	24,242	0,000	1,532	1,245	1,884
Homocysteine ≥ 14 mmol/l	13,396	0,000	1,479	1,168	1,876
Myeloperoxidase ≥ 300 pmol/l	10,729	0,001	1,351	1,102	1,656

Notes: CHD – coronary heart disease

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	p	ОР	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ИБС в анамнезе более 5 лет	27,136	0,000	7,430	2,967	18,605
Отягощенная по ИБС наследственность	9,739	0,002	1,576	1,195	2,078
Резистентность к клопидогрелу/АСК	15,286	0,000	1,622	1,287	2,044
Гомоцистеин	7,761	0,001	1,565	1,151	2,128

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, АСК – ацетилсалициловая кислота

Indicator	Pearson's Chi-square	p	RR	95% CI	
				Lower boundary	Upper boundary
CHD in the anamnesis for more than 5 years	27,136	0,000	7,430	2,967	18,605
Heredity by coronary heart disease	9,739	0,002	1,576	1,195	2,078
Resistance to clopidogrel/ASK	15,286	0,000	1,622	1,287	2,044
Homocysteine	7,761	0,001	1,565	1,151	2,128

Notes: CHD – coronary heart disease, ASA – acetylsalicylic acid

Проблема рестеноза актуальна для пациентов с выполненным стентированием коронарных артерий, так как связана с необходимостью повторных реваскуляризаций, ухудшением качества жизни ввиду развития высокого класса стенокардии или развитием инфаркта миокарда. Термин «рестеноз» чаще употребим для стеноза в зоне стентирования в течение года после процедуры, и связан с фибромышечной пролиферацией гладкомышечных клеток, с техническими особенностями процедуры стентирования (недораздутие баллона и др). В клинической практике наиболее широко применяемое определение рестеноза предложено Academic Research Consortium и используется в случае необходимости повторной реваскуляризации из-за появления ишемии, включает сужение просвета более чем на 70% или сужение более чем на 50%, сопровождающееся стенокардией, объективными признаками ишемии в покое или при нагрузке [5].

Термин «неоатеросклероз» определен как поздний рестеноз после стентирования коронарных артерий, со свойственными естественному атеросклерозу морфологическими находками в виде тромбоза в зоне стентирования и серьезными клиническими осложнениями, такими как острый коронарный синдром. Неоатеросклероз характеризуется развитием и последующим прогрессированием атеросклеротического процесса в неоинтима на поверхности коронарного стента, протекающим в соответствии с естествен-

ным течением атеросклероза, включая разрыв капсулы атеросклеротической бляшки и образование тромботической окклюзии или неокклюзирующего тромбоза коронарной артерии в зоне стентирования. В настоящее время о предрасполагающих факторах и патогенезе неоатеросклероза известно немного. Одним из механизмов, вовлеченных в данный процесс, предположительно является неполная регенерация эндотелия, что становится причиной избыточного захвата циркулирующих липидов и ускоренного развития атеросклероза неоинтимы [5, 6]. Полученные данные свидетельствуют о том, что

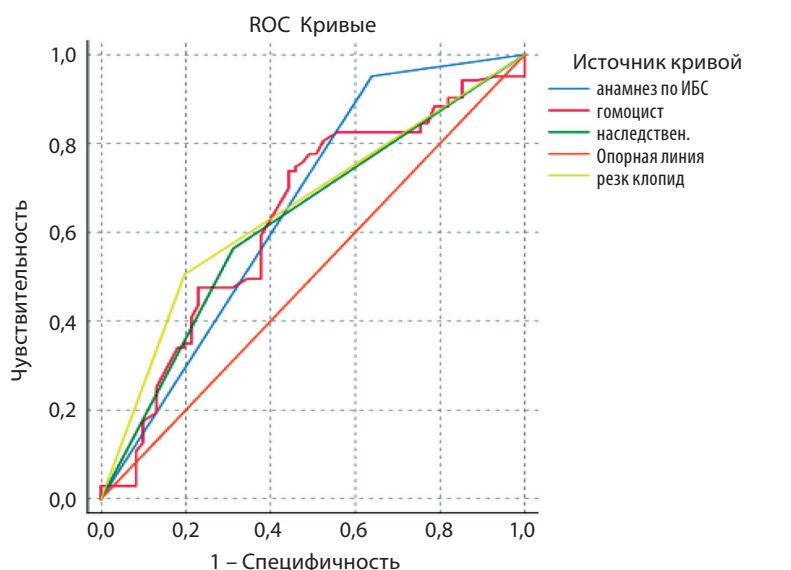


Table 4.

Relative risk of restenosis in patients with unstable angina and coronary artery stenting

Таблица 5.

Факторы риска и предикторы новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий

Table 5.

Risk factors and predictors of new atherosclerotic plaques in coronary arteries in patients with unstable angina and coronary artery stenting

Рисунок 5.

ROC-кривые предикторов появления новых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях

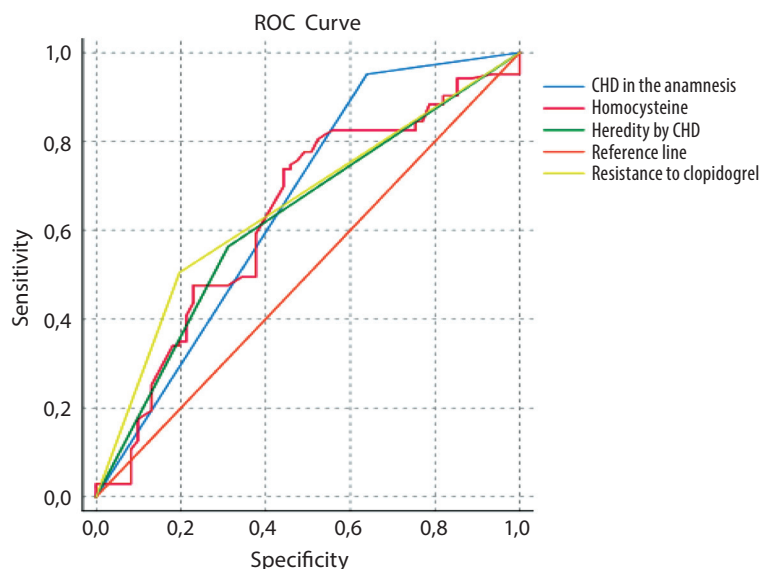


Figure 5.
ROC curves of predictors
of the appearance
of new plaques
in coronary arteries

в образовании рестеноза/неоатеросклероза помимо длины стентированного участка, количества стентов дополнительную роль имеет повышенный уровень миелопероксидазы, свидетельствующий о наличии нестабильной атеросклеротической бляшки, а также повышенный уровень гомоцистеина, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и особенностях реагирования эндотелия на имплантацию стента. Факторами риска рестеноза/неоатеросклероза явились ИБС в анамнезе более 5 лет и сахарный диабет.

Заключение

При эндоваскулярной стратегии лечения и двойной антитромботической терапией клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 75 мг за 7 лет наблюдения повторная нестабильная стенокардия развилась у 91 (55,2%) пациента, инфаркт миокарда зарегистрирован у 21 (12,7%) человека. Сердечно-сосудистая смертность составила 7,3%.

Наибольшее количество событий произошло в первый год наблюдения – 24,8%

REFERENCES

1. Fox K.A., Anderson F.A. Jr., Dabbous O.H., Steg P.G., López-Sendón J., Van de Werf F., Budaj A., Gurfinkel E.P., Goodman S.G., Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007, vol. 93, no. 2, pp. 177-182. doi: 10.1136/hrt.2005.084830.
2. Wylie J.V., Murphy S.A., Morrow D.A., de Lemos J.A., Antman E.M., Cannon C.P. Validated risk score predicts the development of congestive heart failure after presentation with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: results from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Am Heart J*, 2004, vol. 148, no. 1, pp. 173-180. doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.018.
3. Mazaev V.P., Komkov A.A., Rjazanova S.V. Razvitiye restenozov v koronarnykh arteriyah na pozdnykh strokakh posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv pri implantatsii golometalicheskikh ili pokrytykh lekarstvom stentov v zavisimosti ot klinicheskikh dannykh i faktorov riska [Long-term in-stent restenosis development in coronary arteries after percutaneous coronary interventions with bare metal and drug-eluting stents implantation depending on clinical data and risk factors]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 4, p. 51. doi: 10.17513/spno.26645 (in Russian).
4. Samko A.N., Merkulov E.V., Mironov V.M., Filatov D.N. Restenoz: prichiny i mekhanizmy razvitiya pri razlichnykh vidakh endovaskulyarnogo lecheniya [Restenosis: causes and mechanisms of development with different types of endovascular treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2014, no. 1, p. 5-8. (in Russian).
5. Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I., Yalymov A.A., Vedenikin T.Yu., Popov M.A. Restenoz stenta: klinika, gemodinamicheskie proyavleniya, mekhanizmy razvitiya i vozmozhnosti korrektsii [In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2021, no. 16 (1), p. 20-27. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601120 (in Russian).
6. Buccheri D., Piraino D., Andolina G., Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*, 2016, vol. 8, no. 10, pp. 1150-1162. doi: 10.21037/jtd.2016.10.93
7. Faizullov Kh.T., Radjabov M.E., Odinaev Sh.F., Odinaev F.I. Effektivnost' stentirovaniya koronarnykh arteriy na hospitalnom etape u bol'nykh so stabil'noy stenokardiej [Efficiency of coronary stenting during on hospital stage in patients with stable stenocardia]. *Vestnik Avicenny*, 2013, no. 3, p. 50-53. doi: 10.25005/2074-0581-2013-15-3-50-54 (in Russian).

пациентов, несколько меньше событий зарегистрировано во второй год наблюдения – у 14,5%, а в последующие годы наблюдалось от 9,0% до 6,6% повторных коронарных событий ежегодно.

За 30-дневный период наблюдения инфаркт миокарда развился у 3,6% пациентов в результате тромбоза стента. За весь период наблюдения рестеноз/неоатеросклероз послужил причиной ИМ в 4,2% случаев, а новые атеросклеротические бляшки – в 2,4% событий.

Необходимость в повторной реваскуляризации по поводу клинической картины нестабильной стенокардии в 56 (34,0 %) случаях была связана с развитием в зоне стентирования рестеноза/неоатеросклероза, и с образованием новых АСБ в 30 (18,2%) случаях.

Тромбоз зоны стентирования развился у 10 (6,0%) пациентов. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента явились: AUC АДР теста $\geq 77,5$ U, тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл, общая длина стентированного участка ≥ 60 мм.

Независимыми предикторами развития рестеноза/неоатеросклероза в коронарных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией за семилетний период наблюдения явились: количество имплантированных стентов более 4/пациента (ОР 1,440; 95% ДИ 1,233-1,681), общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (ОР 1,532; 95% ДИ 1,245-1,884), гомоцистеин ≥ 14 мкмоль/л (ОР 1,479; 95% ДИ 1,168-1,876), миелопероксидаза ≥ 300 пмоль/л (ОР 1,351; 95% ДИ 1,102-1,656), а факторами риска – ИБС в анамнезе более 5 лет (ОР 13,011; 95% ДИ 4,226-40,050), сахарный диабет (ОР 1,367; 95% ДИ 1,136-1,647).

В формировании атеросклеротических бляшек в ранее непораженных коронарных сосудах значимыми факторами риска явились: ИБС в анамнезе более 5 лет, отягощенная наследственность по ИБС, наличие резистентности к клопидогрелу и/или ацетилсалициловой кислоте и уровень гомоцистеина.

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

Поступила 04.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1501>

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У КРУПНОВЕСНЫХ И МАЛОВЕСНЫХ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

УДК [616.12-009.72+616.132.2-089.81]-036

Ключевые слова: новорожденные, эхокардиография, толщина межжелудочковой перегородки, функционирующее овальное окно, открытый артериальный проток, крупновесные к сроку гестации, маловесные к сроку гестации.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных детей. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1501–1509.

Цель исследования – оценить состояние сердечно-сосудистой системы у крупновесных и маловесных к сроку гестации доношенных новорожденных детей.

Проведено обследование 192 новорожденных на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Группу 1 (Gr1) составили 54 крупновесных к сроку гестации новорожденных, группу 2 (Gr2) – 43 маловесных к сроку гестации новорожденных, группу 3 (Gr3) – 95 детей с соответствующим сроком гестации физическим развитием. Эхокардиографические показатели сравнивались между исследуемыми группами с поправкой на площадь поверхности тела.

Морфометрическая оценка структур сердца при эхокардиографии (Эхо-КГ) у детей Gr1 показала статистически значимое утолщение стенок сердца с преимущественной локализацией в области задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Установлены значимые различия всех производных эхокардиографических показателей в обследованных группах новорожденных. В Gr2 выявлены признаки диастолической дисфункции миокарда, отражающие нарушение возрастной эволюции процессов релаксации миокарда. При внутригрупповом анализе

среди крупновесных и маловесных детей, разделенных на подгруппы с учетом величины перцентилей массы тела при рождении, не обнаружено статистически значимых различий большинства анализируемых прямых и производных эхокардиографических параметров. Частота выявления открытого овального окна, толщины МЖП 5,0 мм и более у крупновесных к сроку гестации новорожденных была больше, чем в группе условно здоровых детей ($p = 0,038$ и $p = 0,001$). Фетальные коммуникации у маловесных новорожденных встречались статистически значимо чаще (функционирующее овальное окно – $p = 0,031$, открытый артериальный проток – $p = 0,026$), чем у нормовесных новорожденных.

Крупновесные и маловесные к сроку гестации новорожденные характеризуются особенностями состояния сердечно-сосудистой системы. Выявленные изменения на Эхо-КГ позволяют отнести детей с крупной и низкой массой тела при рождении в группу риска развития сердечно-сосудистой патологии, требующую динамического наблюдения и проведения лечебно-профилактических мероприятий.

CARDIAC ASSESSMENT OF LARGE-FOR-GESTATIONAL-AGE AND SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE NEWBORNS

V. Prylutsкая, A. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: newborns, echocardiography, interventricular septum thickness, patent foramen ovale, patent ductus arteriosus, large for gestational age, small for gestational age.

FOR REFERENCES. V. Prylutsкая, A. Sukalo. Cardiac assessment of large-for-gestational-age and small-for-gestational-age newborns. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1501–1509.

The aim of the study was to assess the cardiovascular status of large-for-gestational-age (LGA) and small-for-gestational-age (SGA) full-term newborns.

A survey of 192 newborns was carried out on the basis of the Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”. Group 1 (Gr1) consisted of 54 large-for-gestational-age newborns, group 2 (Gr2) – 43 small-for-gestational-age

newborns, group 3 (Gr3) – 95 newborns with physical development corresponding to gestational age (appropriate for gestational age). Echocardiographic parameters were compared between study groups, as corrected to body surface area.

Morphometric assessment of heart structures in the course of Echo-CG in Gr1 patients showed a statistically significant thickening of the heart walls

with predominant localization in the posterior wall of the left ventricle (LV) and interventricular septum (IVS). Significant differences were found in all derivatives of echocardiographic indicators in the examined groups of newborns. In Gr2, signs of diastolic myocardial dysfunction were revealed reflecting an impairment of the age-related evolution of myocardial relaxation processes. The intragroup analyses of LGA and SGA neonates (subgrouped according to the birth weight percentile) revealed no statistically significant differences in the direct and derived echocardiographic parameters analyzed. The frequency of detection of open foramen ovale (PFO), IVS thickness of 5.0 mm and more

in LGA newborns had greater as compared with the group of conditionally healthy infants ($p = 0.038$, $p = 0.001$). Fetal communications in SGA newborns occurred significantly more often (PFO – $p = 0.031$, patent ductus arteriosus – $p = 0.026$) than in newborns with normal weight.

LGA and SGA newborns are characterized by the specific cardiovascular status. The revealed changes make it possible to assign infants with large and small birth weight to the risk group for the development of cardiovascular pathology, which requires dynamic observation as well as therapeutic and prophylactic measures.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти во всем мире [1, 2]. Современные эпидемиологические исследования демонстрируют значимую связь между весом ребенка при рождении и вероятностью развития ССЗ в последующей жизни. Убедительно доказано, что взрослые, имевшие низкую и крупную массу тела при рождении, относятся к группе наибольшего риска [3, 4]. Маловесные и крупновесные дети в отдаленные промежутки времени предрасположены к возникновению заболеваний сердечно-сосудистой системы (эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, патология коронарных сосудов, структурная и функциональная модификация сердца), метаболических и эндокринных нарушений, что сопровождается выраженными кардиоваскулярными расстройствами [3, 5].

Хотя ССЗ клинически проявляются во взрослой жизни, основные механизмы закладываются внутриутробно и в раннем возрасте, могут быть оценены с помощью неинвазивных методов диагностики [6]. Повреждающие факторы, действующие во время беременности, реализуются через систему мать-плацента-плод, определяя постнатальное состояние сердечно-сосудистой системы. Кардиокрикулярная динамика плода изучалась в последние годы, особенно у крупновесных детей, рожденных матерями с предгестационным и гестационным сахарным диабетом (СД). В первые дни жизни установлены нарушения послеродовой адаптации малого круга кровообращения, что исследователи связывают с задержкой созревания легких, гипертрофией миокарда и гипогликемией у детей с синдромом новорожденного от матери с СД [7, 8]. Показано, что у маленьких для гестационного возраста новорожденных наблюдается увеличенная толщина интима-медиа аорты, являющаяся маркером тяжести ранних стадий атеросклероза [9]. Изменения морфологии сердца и незначительные нарушения сердечной функции присутствуют у новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП) и сохраняются до подросткового возраста [3]. Основные механизмы могут включать модификацию

симпатических и парасимпатических звеньев вегетативной нервной системы, которые регулируют давление и сердечно-сосудистую функцию, начиная с внутриутробного развития. Рядом исследований доказано изменение вегетативного контроля сердца на протяжении всей жизни у людей, родившихся маленькими для гестационного возраста [10, 11].

В настоящее время в большинстве исследований масса тела (МТ) при рождении используется в качестве основного маркера роста и питания плода. Однако вес при рождении является суррогатной мерой внутриутробного роста и не позволяет отличить в гетерогенных группах крупновесных и маловесных младенцев конституционально маленьких или больших детей, которые достигли своего генетического потенциала роста, от младенцев того же веса, но с патологическим ограничением внутриутробного роста либо непропорционально дисгармоничной макросомией.

Однако, особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у крупновесных и маловесных новорожденных детей, эхокардиографических и доплерометрических показателей с учетом массы тела при рождении не нашли отражения в доступной научной литературе.

Цель исследования – оценить состояние сердечно-сосудистой системы у крупновесных и маловесных к сроку гестации доношенных новорожденных детей.

Материал и методы

Проведено медицинское наблюдение и обследование и проанализирована медицинская документация 192 новорожденных детей (93 (48%) девочки и 99 (52%) мальчиков), рожденных в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»). Все дети при рождении были классифицированы как маловесные к сроку гестации (МТ – 10-й перцентиль и ниже), крупновесные к сроку гестации (МТ – 90-й перцентиль и более) или соответствующие сроку гестации (МТ в диапазоне выше 10-го и ниже 90-го перцентиля) согласно шкалам INTERGROWTH-21st

для пола и гестационного возраста (ГВ) [12]. Группу 1 (Гр1) составили 54 крупновесных к сроку гестации новорожденных, группу 2 (Гр2) – 43 маловесных к сроку гестации новорожденных, группу 3 (Гр3, группу сравнения) – 95 детей с соответствующим сроку гестации физическим развитием.

Проведено проспективное когортное поперечное исследование. Критерии включения: доношенные новорожденные, родившиеся и получавшие лечение в неонатальном периоде в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»; отсутствие отказа матери от использования медицинских данных своего ребенка. Критериями исключения из исследования являлись: срок гестации менее 37 недель, наличие у матери сахарного диабета 1 типа, сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологических заболеваний, наличие у новорожденного выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний, болезней обмена, пороков сердца в стадии субкомпенсации и декомпенсации, диагностированных пренатально или в раннем неонатальном периоде. Программа исследования, карта обследования новорожденных детей, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (протокол № 3 от 28.05.2020).

Использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от среднего значения для популяции здоровых детей данного возраста и пола. ИМТ вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к длине тела (ДТ) в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу INTERGROWTH-21st [12]. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали по формуле Хейхока [13]:

$$\text{ППТ} = \text{МТ}^{0,5378} \times \text{ДТ}^{0,3964} \times 0,024265,$$

где ППТ – площадь поверхности тела, м²; МТ – масса тела, кг; ДТ – длина тела, см.

Срок гестации крупновесных, маловесных к сроку гестации новорожденных и детей группы сравнения колебался от 37,0 до 41,0 недели. Медиана гестационного возраста составила 39,0 недель, интерквартильный размах (25%–75%) был 37,5–40,0 недель. Новорожденные исследуемых групп были сопоставимы по полу ($p = 0,127$). В соответствии с критериями включения у маловесных и крупновесных новорожденных все прямые (МТ, ДТ, и окружность головы) и производ-

ные (перцентили и z-score МТ к гестационному возрасту, ИМТ) антропометрические показатели имели статистически значимые различия ($p < 0,001$) (табл. 1). ППТ новорожденных составила в Гр1 – 0,261 (0,257–0,269) м², Гр2 – 0,182 (0,168–0,186) м², Гр3 – 0,225 (0,216–0,235) м², $p < 0,001$.

С целью оценки влияния величины массы тела при рождении на показатели сердечной функции у новорожденных, группы крупновесных и маловесных разделены на подгруппы в зависимости от величины

Таблица 1. Характеристика новорожденных детей исследованных групп, Ме (25%–75%)

Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n = 54)	Гр2 (n = 43)	Гр3 (n = 95)	
Масса тела (МТ), грамм	4270 (4140–4520)	2400 (2180–2540)	3380 (3200–3640)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Перцентили МТ	98,9 (97,2–99,8)	5,1 (1,2–8,9)	69,3 (50,1–84,2)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Z-score МТ	2,28 (1,92–2,90)	-1,63 (-2,26– -1,35)	0,50 (0,00–1,00)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Длина тела, см	56,0 (55,0–57,0)	48,0 (47,0–49,0)	53,0 (51,0–54,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	13,8 (13,3–14,6)	10,4 (9,9–10,9)	12,3 (11,8–12,7)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Площадь поверхности тела (ППТ), м ²	0,261 (0,257–0,269)	0,182 (0,168–0,186)	0,225 (0,216–0,235)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Окружность головы, см	36,0 (36,0–37,0)	32,0 (31,0–33,0)	35,0 (34,0–36,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$

Table 1. Profiles of newborns in the study groups, Me (25%–75%)

Parameter	Newborns			Statistical significance
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Body weight (BW), g	4270 (4140–4520)	2400 (2180–2540)	3380 (3200–3640)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
BW percentiles	98.9 (97.2–99.8)	5.1 (1.2–8.9)	69.3 (50.1–84.2)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
BW z-score	2.28 (1.92–2.90)	-1.63 (-2.26– -1.35)	0.50 (0.00–1.00)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Body length (BL), cm	56.0 (55.0–57.0)	48.0 (47.0–49.0)	53.0 (51.0–54.0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
BMI, kg/m ²	13.8 (13.3–14.6)	10.4 (9.9–10.9)	12.3 (11.8–12.7)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Body surface area (BSA), m ²	0.261 (0.257–0.269)	0.182 (0.168–0.186)	0.225 (0.216–0.235)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Head circumference (HC), cm	36.0 (36.0–37.0)	32.0 (31.0–33.0)	35.0 (34.0–36.0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$

перцентилы массы тела согласно полу и гестационному возрасту. Гр1а составили младенцы с МТ от 90 до 97 перцентилы ($n = 10$, МТ – 4125 (3950–4200) грамм, перцентили МТ 95,4 (94,2–96,7)), Гр1б – 97 и более перцентилы ($n = 44$, МТ – 4300 (4190–4565) грамм, $p = 0,002$, перцентили МТ – 99,3 (98,4–99,9), $p = 0,017$). Гр2а – новорожденные с МТ от 3 до 10 перцентилы ($n = 27$, МТ – 2470 (2400–2560) грамм, перцентили МТ – 8,0 (5,8–9,9)), Гр2б – менее 3 перцентилы ($n = 16$, МТ – 2155 (2030–2275) грамм, $p < 0,001$, перцентили МТ – 0,8 (0,5–2,2), $p = 0,003$).

Матери новорожденных исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, числу беременностей и родов. Прегравидарный ИМТ в Гр1 составил 25,0 (22,2–30,8) кг/м², в Гр2 – 21,2 (19,3–26,4) кг/м² и в Гр3 – 22,4 (19,8–26,9) кг/м² ($p < 0,001$). Прибавка МТ за беременность была статистически значимо ниже у женщин Гр2 (10,0 (8,0–13,0) кг против 14,0 (11,0–18,0) кг в Гр1 и 13,0 (10,0–16,0) кг в Гр3, $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,119$; $p_{2-3} = 0,007$). Осложнениями гестации являлись угроза прерывания, плацентарная недостаточность, анемия и гипертензивные расстройства. В Гр2 значимо выше была частота регистрации хронической плацентарной недостаточности (46,5% против 24,1% в Гр1 и 15,8% в Гр3, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$). У женщин детей Гр1 значимо чаще диагностировано экзогенно-конституциональное ожирение и многоводие по сравнению с аналогичными показателями в Гр3 ($p = 0,008$ и $p = 0,012$ соответственно). Частота абдоминального родоразрешения значимо не различалась и составила 59,3% в Гр1, 58,1% в Гр2 и 49,5% в Гр3.

Комплексное эхокардиографическое и ультразвуковое доплерографическое исследование выполнено врачами функциональной диагностики, специализирующимися на проведении Эхо-КГ, с помощью ультразвуковой системы Philips EPIQ (США). Для анализа структуры и функции сердца использовалась 2 D, M-режим, отображение цветового потока, импульсный доплер по общепринятой методике в парастернальной, апикальной, супрастернальной и субкостальной, при необходимости – в промежуточных позициях [14]. Все новорожденные во время исследования находились в спокойном состоянии. Возраст детей на момент проведения ЭХО-КГ был сопоставим между группами и составил в Гр1 – 5,0 (4,0–7,0) суток жизни, в Гр2 – 6,0 (4,0–7,0) суток и Гр3 – 4,0 (3,0–6,0) суток ($p = 0,058$).

Результаты исследования обработаны с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 с предварительной проверкой рассматриваемых переменных на соответствие распределению Гаусса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратич-

ное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличии от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), критерии Манна-Уитни (U), Краскела-Уоллиса (H) и z для множественности сравнения. Для определения статистически значимых различий долей использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), критерий χ^2 с поправкой Йетса (χ^2_{Y}) или точный критерий Фишера (F). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) и доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ). Достоверность различий определялась при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных детей отмечались марморность кожного покрова, периоральный и акроцианоз, приглушенность сердечных тонов, акцент II тона над легочной артерией, функциональный систолический шум, в ряде случаев расширение границ относительной сердечной тупости. Лабильность пульса, изменения звучности кардиальных тонов в раннем неонатальном периоде отмечались у 23 (42,6%) крупновесных к сроку гестации детей, 21 (48,8%) маловесных младенцев и не имели статистически значимых различий.

Размеры сердца детей, рожденных крупновесными к сроку гестации, были статистически значимо больше в сравнении с группой нормовесных новорожденных. Результаты морфометрической оценки структур сердца при эхокардиографическом исследовании в обследованных группах новорожденных детей представлены в табл. 2. В первой исследуемой группе отмечались статистически значимо более высокие показатели размера левого предсердия, конечно-диастолического размера левого желудочка, размера правого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка, конечно-диастолического объема левого желудочка.

Размеры сердца крупновесных новорожденных, индексированные на площадь поверхности тела, также отражены в табл. 2. Установлены статистически значимые различия всех производных эхокардиографических показателей в обследованных группах новорожденных детей. Стандартизация и интерпретация показателя z -score была дополнительно проведена с помощью он-лайн калькулятора <https://www.pediatricheartnetwork.org/z-scores-calculator>. Установлено, что влияние избыточного количества жировой ткани у крупновесных новорожденных на ППТ ограничивает использование этого параметра

при оценке путей притока и оттока левого желудочка в контексте размера тела больше-весного ребенка. Полученные результаты согласуются с данными R.F.W. Olander и соавт. (2020), что стандартизация с помощью ППТ приводит к чрезмерному индексированию этих параметров и ложной интерпретации уменьшенных размеров на фоне чрезмерного роста плода [15].

При внутригрупповом анализе в группах крупновесных и маловесных детей, разделенных на подгруппы с учетом величины перцентиля массы тела при рождении, не установлены статистически значимые различия большинства анализируемых прямых и производных эхокардиографических параметров. Лишь в группе детей с низкой массой при рождении выявлены особенности характеристик левого желудочка. Конечнодиастолический размер ЛЖ в Gr2a составил 17,0 (16,0–17,0) мм, в Gr2b – 16,0 (15,5–16,0), $p = 0,046$. Конечнодиастолический объем ЛЖ был $7,6 \pm 1,3$ и $6,2 \pm 2,0$ соответственно, $p = 0,017$. В исследовании В. Синаг и соавт. (2020) при анализе особенностей Эхо-КГ у новорожденных, все размеры левого желудочка были ниже у новорожденных с асимметричной внутриутробной задержкой роста по сравнению с новорожденными с симметричной, но не были статистически значимыми, за исключением диаметра задней стенки левого желудочка в диастоле ($3,08 \pm 0,83$ мм против $3,54 \pm 0,72$ мм, $p < 0,05$) [16].

Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) в исследуемых группах имели статистически значимые различия. ЧСС маловесных новорожденных составила 141 (131–153) ударов в минуту, что превышало аналогичные показатели детей Gr1 ($p_{1-2} = 0,015$) и Gr3 ($p_{2-3} = 0,002$), что отражено в табл. 3. При сравнении гемодинамических эхокардиографических показателей второй исследуемой группы отмечались статистически значимо более низкие значения минутного объема кровообращения ($p < 0,001$) по сравнению с первой и третьей. Медиана ЧСС у детей, рожденных с низкой массой тела, несколько больше, чем у младенцев Gr1 и Gr3, что, вероятно, следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма в условиях характерной для маловесных новорожденных внутриутробной гипоксии, направленную на поддержание достаточного минутного объема при сниженном ударном объеме.

Градиент давления в восходящей и нисходящей частях аорты, у крупновесных к сроку гестации детей был значимо ($p < 0,001$) выше аналогичных показателей детей Gr2 и Gr3 (табл. 3), хотя и находился в пределах возрастной нормы. Вероятно, это может быть обусловлено большей ригидностью стенки аорты у данной категории младенцев. В ряде исследований доказано, что повышенная

Таблица 2. Морфологические эхокардиографические показатели в обследованных группах новорожденных детей, Ме (25%–75%)

Показатель	Группа новорожденных			Статистическая значимость различий
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Диаметр корня аорты, мм	10,0 (9,6–11,0)	9,0 (9,0–10,0)	10,0 (9,5–11,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Диаметр корня аорты / ППТ, мм/м ²	39,0 (35,3–42,7)	52,1 (47,9–56,0)	45,5 (42,5–49,5)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Размер левого предсердия (ЛП), мм	13,0 (12,0–14,0)	11,0 (10,0–12,0)	12,0 (11,0–13,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,035$; $p_{2-3} < 0,001$
Размер ЛП / ППТ, мм/м ²	49,2 (46,0–52,4)	62,3 (56,7–68,7)	54,8 (49,6–59,6)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), мм	20,0 (19,0–20,5)	16,0 (15,8–17,0)	18,0 (18,0–19,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Конечно-диастолический размер ЛЖ / ППТ, мм/м ²	74,9 (71,5–77,8)	90,2 (86,2–95,6)	81,2 (77,3–85,8)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Размер правого предсердия (ПП), мм	16,0 (14,9–17,0)	13,0 (11,0–15,0)	15,0 (14,0–16,0)	$p_{1-2} < 0,001$
Размеры ПП / ППТ, мм/м ²	60,1 (54,6–66,2)	75,4 (66,3–86,1)	67,5 (62,0–70,8)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,017$
Размер правого желудочка (ПЖ), мм	10,0 (9,0–10,0)	8,0 (7,0–9,0)	9,0 (8,0–10,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,031$; $p_{2-3} = 0,001$
Размер ПЖ / ППТ, мм/м ²	36,2 (33,9–38,9)	44,0 (41,0–49,8)	39,8 (36,5–44,4)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), мм	4,3 (4,0–4,8)	3,5 (3,0–4,0)	4,0 (3,5–4,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,007$
Толщина МЖП / ППТ, мм/м ²	16,3 (15,4–17,7)	19,5 (16,5–22,7)	17,4 (15,4–18,7)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), мм	3,0 (3,0–3,0)	2,5 (2,0–3,0)	2,5 (2,5–3,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Толщина ЗСЛЖ / ППТ, мм/м ²	11,5 (10,9–12,1)	15,4 (11,1–16,5)	11,8 (10,4–13,1)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	12,0 (11,0–14,0)	7,0 (6,2–8,0)	10,0 (9,0–11,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Фракция укорочения (ФУ), %	37,0 (34,0–40,0)	35,0 (33,0–39,0)	37,0 (34,0–39,0)	–
Фракция выброса (ФВ), %	69,0 (64,0–73,0)	68,0 (66,0–73,0)	68,0 (64,0–72,0)	–

Table 2. Morphological echocardiographic parameters in the examined groups of newborns, Me (25%–75%)

Parameter	Groups of newborns			Statistical significance
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Aortic root, mm	10.0 (9.6–11.0)	9.0 (9.0–10.0)	10.0 (9.5–11.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
Diameter of the aortic root / BSA, mm/m ²	39.0 (35.3–42.7)	52.1 (47.9–56.0)	45.5 (42.5–49.5)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
Leftatrium (LA), mm	13.0 (12.0–14.0)	11.0 (10.0–12.0)	12.0 (11.0–13.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3}=0.035$; $p_{2-3} < 0.001$
LA / BSA, mm/m ²	49.2 (46.0–52.4)	62.3 (56.7–68.7)	54.8 (49.6–59.6)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$

End of table 2

Parameter	Groups of newborns			Statistical significance
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Left ventricular (LV) end-diastolic dimension, mm	20.0 (19.0–20.5)	16.0 (15.8–17.0)	18.0 (18.0–19.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
LV end-diastolic dimension / BSA, mm/m ²	74.9 (71.5–77.8)	90.2 (86.2–95.6)	81.2 (77.3–85.8)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
Rightatrium (RA), mm	16.0 (14.9–17.0)	13.0 (11.0–15.0)	15.0 (14.0–16.0)	$p_{1-2} < 0.001$
RA / BSA, mm/m ²	60.1 (54.6–66.2)	75.4 (66.3–86.1)	67.5 (62.0–70.8)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} = 0.002$; $p_{2-3} = 0.017$
Rightventricle (RV), mm	10.0 (9.0–10.0)	8.0 (7.0–9.0)	9.0 (8.0–10.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} = 0.031$; $p_{2-3} = 0.001$
RV / BSA mm/m ²	36.2 (33.9–38.9)	44.0 (41.0–49.8)	39.8 (36.5–44.4)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
Interventricular septum in diastole (IVSd), mm	4.3 (4.0–4.8)	3.5 (3.0–4.0)	4.0 (3.5–4.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} = 0.007$
IVSd / BSA, mm/m ²	16.3 (15.4–17.7)	19.5 (16.5–22.7)	17.4 (15.4–18.7)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
Left ventricular posterior wall, mm	3.0 (3.0–3.0)	2.5 (2.0–3.0)	2.5 (2.5–3.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$
Left ventricular posterior wall / BSA, mm/m ²	11.5 (10.9–12.1)	15.4 (11.1–16.5)	11.8 (10.4–13.1)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
End-diastolic volume of left ventricle, ml	12.0 (11.0–14.0)	7.0 (6.2–8.0)	10.0 (9.0–11.0)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$
Fractional shortening (FS), %	37.0 (34.0–40.0)	35.0 (33.0–39.0)	37.0 (34.0–39.0)	–
Ejection fraction (EF), %	69.0 (64.0–73.0)	68.0 (66.0–73.0)	68.0 (64.0–72.0)	–

Таблица 3. Гемодинамические эхокардиографические показатели в обследованных группах новорожденных детей, Ме (25%–75%)

Показатель	Группа новорожденных			Статистическая значимость различий
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	132 (120–143)	141 (131–153)	132 (126–140)	$p_{1-2} = 0,015$; $p_{2-3} = 0,002$
Градиент давления в легочной артерии, мм рт ст	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–3,0)	2,5 (2,0–3,0)	–
Транстрикуспидальный кровоток E, см/с	55,0 (55,0–57,0)	49,0 (46,0–54,0)	54,0 (48,0–61,0)	–
Транстрикуспидальный кровоток A, см/с	61,0 (48,0–70,0)	56,5 (47,0–71,0)	48,0 (40,0–54,0)	$p = 0,023$
Е/А для трикуспидального клапана	1,00 (0,73–1,48)	0,88 (0,66–1,00)	1,17 (1,01–1,32)	$p_{2-3} = 0,006$
Градиент регургитации на трикуспидальном клапане, мм рт ст	20,0 (17,0–23,0)	19,0 (17,0–21,0)	18,0 (15,0–21,0)	–
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт ст	24,0 (23,0–27,5)	23,0 (22,0–26,0)	25,0 (22,0–29,0)	–
Градиент регургитации на аортальном клапане	4,0 (3,0–4,0)	3,0 (2,0–3,5)	3,0 (3,0–4,0)	$p_{1-2} = 0,001$
Градиент давления в восходящей части аорты, мм рт ст	4,0 (3,0–5,0)	3,0 (2,0–3,0)	3,0 (2,0–4,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Градиент давления в нисходящей части аорты, мм рт ст	7,5 (6,0–10,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,5 (4,5–6,2)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$

жесткость аорты, толщина интима-медиа аорты, нарушение вазодилатации эндотелия у новорожденных ассоциированы с массой тела при рождении и содержанием жира в организме новорожденного [9, 17].

Функциональная оценка сердца новорожденного наряду с измерением основных размеров камер сердца является важным инструментом в распознавании ранних, бессимптомных изменений сердечно-сосудистой системы. С этой целью традиционно анализируется систолическая и диастолическая функция желудочков сердца. Для оценки систолической функции желудочков сердца стандартно используются фракция выброса и фракция укорочения. Различий данных показателей в анализируемых группах не обнаружено (табл. 2). Для оценки диастолической функции желудочков с помощью импульсно-волнового доплера проведено измерение пиковой скорости волны E и волны A и соотношения E/A для диастолического потока через митральный и трикуспидальный клапаны. При анализе из исследования исключены данные с диастолическим слиянием волн E и A, плохим качеством изображения. Gr1 составила 15 младенцев, Gr2 – 16 детей, Gr3 – 50 новорожденных. При исследовании кровотока на митральном клапане статистически значимых различий в скорости волн E, A и соотношения E/A не выявлено. При оценке кровотока на трикуспидальном клапане обнаружены признаки диастолической дисфункции ПЖ в группе маловесных к сроку гестации детей. Отношение E/A в Gr2 составило 0,88 (0,66–1,00), в Gr1 – 1,00 (0,73–1,48), в Gr3 – 1,17 (1,01–1,32) ($p_{2-3} = 0,006$). Этот тип изменений соответствует начальному нарушению диастолического наполнения правого желудочка, характеризуется удлинением периода изоволюмического расслабления правого желудочка, в результате чего существенная часть крови попадает в правый желудочек во время систолы правого предсердия. В исследовании Д.О. Иванова и соавторов (2016) описана диастолическая дисфункция у младенцев, рожденных с внутриутробной задержкой роста. Авторами подчеркивается, что эта дисфункция может предшествовать гипертрофическим изменениям в миокарде [18]. Наше исследование было ограничено относительно небольшой выборкой детей, которым проводилась доплерометрия кровотока.

С помощью метода отслеживания регургитирующей струи от клапана и далее в соответствующую полость установлено, что ни в одном из случаев регургитация не превышала 1 степени (приклапанная). В группе крупновесных новорожденных трансмитральная регургитация отмечалась у 66,7% детей, у 96,3% пациентов фиксировалась транстрикуспидальная регургитация, у 7,4% детей –

трансаортальная, у 81,5% наблюдаемых – транспульмональная. В группе маловесных к сроку гестации младенцев приклапанная регургитация имела место у 65,1%, 97,6%, 9,3% и 79,1% детей соответственно. Следует отметить, что данные показатели детей исследуемых групп не имели значимых различий с младенцами группы контроля. Приклапанная регургитация чаще наблюдалась на трикуспидальном и/или пульмональном клапанах. Этот феномен, возможно, объясняется тем, что внутриутробно правые отделы имели меньшую нагрузку, что способствует перегрузке правых отделов сердца объемом.

Проведен сравнительный анализ частоты фетальных коммуникаций, выявления дополнительных хорд в полости левого желудочка (ДХЛЖ) и увеличения толщины межжелудочковой перегородки у новорожденных обследованных групп (табл. 4).

У крупновесных к сроку гестации новорожденных чаще выявлялись ООО (OR = 2,7 (2,3–3,1), $p = 0,038$), толщина МЖП 5,0 мм и более (OR = 5,7 (2,2–15,1), $p = 0,001$) в сравнении с группой условно здоровых детей. Функционирование фетальных коммуникаций чаще диагностировалось у новорожденных с низкой массой тела при рождении, чем у младенцев с должностными антропометрическими показателями (ООО – OR = 3,3 (2,8–3,8), $p = 0,031$, ОАП – OR = 5,0 (1,3–19,0), $p = 0,026$), без статистически значимых различий между первой и второй исследуемыми группами. Во всех случаях ОАП был гемодинамически незначим – диаметром 1,5–2,0 мм, с малым объемом аорто-легочного шунта. Частота ДХЛЖ была сопоставима во всех группах наблюдения. У 13,0% (7/54) детей Гр1 и 16,3% (7/43) Гр2 отмечалась небольшая аневризма МПП (менее 5 мм).

Выводы

Морфометрическая оценка структур сердца при эхокардиографическом исследовании у крупновесных к сроку гестации доношенных новорожденных показала статистически значимое утолщение стенок сердца с преимущественной локализацией в области задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Установлены статистически значимые различия всех производных эхокардиографических показатели в обследованных группах новорожденных детей. Результаты исследования показали, что влияние избыточного количества жировой ткани у крупновесных новорожденных на ППТ ограничивает использование этого параметра при оценке путей притока и оттока левого желудочка.

У маловесных к сроку гестации новорожденных выявлены признаки диастоли-

Показатель	Группа новорожденных			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n = 54)	Гр2 (n = 43)	Гр3 (n = 95)	
Трансмитральный кровоток E, см/с	60,0 (59,0–65,0)	65,0 (57,0–72,0)	62,0 (57,0–68,0)	–
Трансмитральный кровоток A, см/с	54,0 (47,0–64,0)	58,0 (57,0–75,0)	55,0 (50,0–59,0)	–
E/A для митрального клапана	1,10 (0,78–1,15)	1,00 (0,91–1,26)	1,13 (1,00–1,26)	–
Ударный объем, мл	8,0 (7,0–9,0)	5,0 (4,4–5,7)	7,0 (6,0–8,0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} < 0,001$
Минутный объем кровообращения, л/мин	1,0 (0,9–1,2)	0,7 (0,6–0,8)	1,0 (0,8–1,1)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,042$; $p_{2-3} < 0,001$
Систолический индекс, л/мин/м ²	3,91 (3,52–4,80)	3,82 (3,32–4,82)	4,24 (3,60–4,86)	–

Table 3. Hemodynamic echocardiographic parameters in the examined groups of newborns, Me (25%–75%)

Parameter	Groups of newborns			Statistical significance
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Heart rate, bpm	132 (120–143)	141 (131–153)	132 (126–140)	$p_{1-2} = 0,015$; $p_{2-3} = 0,002$
Pressure gradient in pulmonary artery, mmHg	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.0–3.0)	2.5 (2.0–3.0)	–
Peak early diastolic right ventricular filling velocity E, cm/s	55.0 (55.0–57.0)	49.0 (46.0–54.0)	54.0 (48.0–61.0)	–
Peak right ventricular filling velocity at atrial contraction A, cm/s	61.0 (48.0–70.0)	56.5 (47.0–71.0)	48.0 (40.0–54.0)	$p = 0,023$
Peak early diastolic RV filling velocity / peak atrial filling velocity ratio	1.00 (0.73–1.48)	0.88 (0.66–1.00)	1.17 (1.01–1.32)	$p_{2-3} = 0,006$
Pressure gradient of tricuspid regurgitation, mmHg	20.0 (17.0–23.0)	19.0 (17.0–21.0)	18.0 (15.0–21.0)	–
Right ventricular systolic pressure, mmHg	24.0 (23.0–27.5)	23.0 (22.0–26.0)	25.0 (22.0–29.0)	–
Pressure gradient on aortic valve, mmHg	4.0 (3.0–4.0)	3.0 (2.0–3.5)	3.0 (3.0–4.0)	$p_{1-2} = 0,001$
Pressure gradient in aorta ascending, mmHg	4.0 (3.0–5.0)	3.0 (2.0–3.0)	3.0 (2.0–4.0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Pressure gradient in aorta descending, mmHg	7.5 (6.0–10.0)	5.0 (4.0–6.0)	5.5 (4.5–6.2)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Peak early diastolic left ventricular filling velocity E, cm/s	60.0 (59.0–65.0)	65.0 (57.0–72.0)	62.0 (57.0–68.0)	–
Peak left ventricular filling velocity at atrial contraction A, cm/s	54.0 (47.0–64.0)	58.0 (57.0–75.0)	55.0 (50.0–59.0)	–
Peak early diastolic LV filling velocity/peak atrial filling velocity ratio	1.10 (0.78–1.15)	1.00 (0.91–1.26)	1.13 (1.00–1.26)	–
Left ventricular stroke volume, ml	8.0 (7.0–9.0)	5.0 (4.4–5.7)	7.0 (6.0–8.0)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} < 0,001$
Cardiac output, l/min	1.0 (0.9–1.2)	0.7 (0.6–0.8)	1.0 (0.8–1.1)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,042$; $p_{2-3} < 0,001$
Cardiac index, l/min/m ²	3.91 (3.52–4.80)	3.82 (3.32–4.82)	4.24 (3.60–4.86)	–

Таблица 4. Характеристика фетальных коммуникаций и особенностей строения сердца в обследованных группах новорожденных детей

Показатель	Группа новорожденных			Статистическая значимость различий
	Гр1 (n = 54)	Гр2 (n = 43)	Гр3 (n = 95)	
Открытое овальное окно (ООО), абс. ч. (%)	48 (88, 9)	39 (90,7)	71 (74,7)	$p_{1-3} = 0,038$; $p_{2-3} = 0,031$
Размер ООО, мм	3,3 (2,5–4,0)	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,5–3,9)	–
Открытый артериальный проток (ОАП), абс. ч. (%)	6 (11,1)	6 (14,0)	3 (3,2)	$p_{2-3} = 0,026$
Диаметр ОАП, мм	n = 6 2,2 (2,0–2,5)	n = 6 1,2 (1,0–2,0)	n = 3 2,0 (2,0–2,0)	–
ДХЛЖ, абс. ч. (%)	31 (57,4)	22 (51,2)	45 (47,4)	–
Толщина МЖП более 4,0 мм, абс. ч. (%)	16 (29,6)	1 (2,3)	10 (10,5)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,006$
Толщина МЖП 5,0 мм и более, абс. ч. (%)	13 (24,1)	0 (0)	5 (5,3)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,001$

Table 4. Profiles of fetal communications and structural features of the heart in the examined groups of newborns

Parameter	Groups of newborns			Statistical significance
	Gr1 (n = 54)	Gr2 (n = 43)	Gr3 (n = 95)	
Patent foramen ovale (PFO), abs. (%)	48 (88.9)	39 (90.7)	71 (74.7)	$p_{1-3} = 0.038$; $p_{2-3} = 0.031$
PFO size, mm	3.3 (2.5–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (2.5–3.9)	–
Patent ductus arteriosus (PDA), abs. (%)	6 (11.1)	6 (14.0)	3 (3.2)	$p_{2-3} = 0.026$
PDA diameter, mm	n = 6 2.2 (2.0–2.5)	n = 6 1.2 (1.0–2.0)	n = 3 2.0 (2.0–2.0)	–
Supplemental chords of the left ventricle, abs. (%)	31 (57.4)	22 (51.2)	45 (47.4)	–
IVS thickness of more than 4.0 mm, abs. (%)	16 (29.6)	1 (2.3)	10 (10.5)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} = 0.006$
IVS thickness of 5.0 mm and more, abs. (%)	13 (24.1)	0 (0)	5 (5.3)	$p_{1-2} < 0.001$; $p_{1-3} = 0.001$

ческой дисфункции миокарда, отражающие нарушение возрастной эволюции процессов релаксации миокарда, что проявлялось в статистически значимом изменении параметров диастолической функции миокарда правого желудочка. Более выраженное позднедиастолическое заполнение правого желудочка по сравнению с левым свидетельствует о за-

медленном и отсроченном формировании релаксационных свойств миокарда правого желудочка у доношенных новорожденных с низкими антропометрическими характеристиками.

При внутригрупповом анализе среди крупновесных и маловесных детей, разделенных на подгруппы с учетом величины перцентиля массы тела при рождении, не установлено статистически значимых различий. В группе детей с низкой массой при рождении выявлены особенности характеристик левого желудочка (значимо меньшие конечно-диастолический размер и объем ЛЖ у детей с МТ при рождении менее 3 перцентиля, $p = 0,046$ и $p = 0,017$ соответственно).

У крупновесных к сроку гестации новорожденных частота встречаемости ООО, толщины МЖП 5,0 мм и более была значимо больше, чем в группе условно здоровых детей ($p = 0,038$ и $p = 0,001$ соответственно). Фетальные коммуникации у маловесных доношенных новорожденных диагностированы значимо чаще (ФОО – $p = 0,031$, ОАП – $p = 0,026$), чем у нормовесных новорожденных. Частота ДХЛЖ была сопоставима во всех группах наблюдения. Установлена высокая частота регистрации приклапанной регургитации на трикуспидальном и/или пульмональном клапанах.

Крупновесные и маловесные к сроку гестации новорожденные характеризуются особенностями состояния сердечно-сосудистой системы. Выявленные изменения на Эхо-КГ позволяют отнести детей с крупной и низкой массой тела при рождении в группу риска развития сердечно-сосудистой патологии, требующую динамического наблюдения и проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Изучить биохимические и клинично-антропометрические показатели маловесных и крупновесных новорожденных с нарушениями ранней адаптации» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», № госрегистрации 20200275.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Naghavi M., Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abera S.F., Aboyans V., Adetokunbo O., Arnlov J., Afshin A. et al. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*, 2017, vol. 390, no 10100, pp. 1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).
- Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zabolevaemost' – odna iz vazhneyshikh problem zdoravookhraneniya [Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems]. *Meditsina i organizatsiya zdoravookhraneniya [Medicine and health care organization]*, 2019, vol. 4, no 1, pp. 56–63. (in Russian).
- Huxley R., Owen C.G., Whincup P.H., Cook D.G., Rich-Edwards J., Smith G.D., Collins R. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr*, 2007, vol. 85, no 5, pp. 1244–1250. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1244.
- Eriksson J., Forsén T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, vol. 25, no 5, pp. 735–740. doi: 10.1038/sj.ijo.0801602.
- Cade W.T., Levy P.T., Tinius R.A., Patel M.D., Choudhry S., Holland M.R., Singh G.K., Cahill A.G. Markers of maternal and infant metabolism are associated with ventricular dysfunction in infants of obese women with type 2 diabetes. *Pediatr Res*, 2017, vol. 82, pp. 768–775. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.140>.

6. Sehgal A., Doctor T., Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: Postnatal manifestations of fetal programming. *J Pediatr*, 2013, vol. 163, pp. 1296–1300. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.030.
7. Sallam N.A., Palmgren V.A.C., Singh R.D., John C.M., Thompson J.A. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci*, 2018, vol. 19, no. 11, art. 3665. <https://doi.org/10.3390/ijms19113665>.
8. Prylutska V.A., Sukalo A.V., Derkach T.A. Adaptatsiya serdechno-sosudistoy sistemy mladentsev, rozhdenykh materyami s sakharnym diabetom [Adaptation of the cardiovascular system of infants born by mothers with diabetes mellitus]. *Ves. Nac. akad. navuk Belarusi. Ser. med. nauk [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series]*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 94–108. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-94-108>. (in Russian).
9. Skilton M.R., Evans N., Griffiths K.A., Harmer J.A., Celermajer D.S. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*, 2005, vol. 365(9469), pp. 1484–1486. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66419-7.
10. Patey O., Carvalho J.S., Thilaganathan B. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, vol. 53, no 5, pp. 655–662. doi: 10.1002/uog.19193.
11. Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F. Izmeneniya serdechno-sosudistoy sistemy u detey, rozhdenykh s zaderzhkoy rosta ploda, v pervom polugodii zhizni [Changes in the cardiovascular system of babies with fetal growth restriction in the first half of life]. *Ros Vestn Perinatal i Pediatr*, 2016, vol. 61, no 6, pp. 59–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-59-67. (in Russian).
12. The Global Health network [Electronic resource]. — Mode of access: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. — Date of access: 05.06.2021.
13. Haycock G.B., Schwartz G.J., Wisotsky D.H. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of pediatrics*, 1978, vol. 93, no 1, pp. 62–66. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80601-5.
14. Tissot C., Singh Y., Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function—For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr*, 2018, vol. 6, pp. 79. doi: 10.3389/fped.2018.00079.
15. Olander R.F.W., Sundholm J.K.M., Ojala T.H., Andersson S., Sarkola T. Differences in cardiac geometry in relation to body size among neonates with abnormal prenatal growth and body size at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, vol. 56, no 6, pp. 864–871. doi: 10.1002/uog.21972.
16. Cinar B., Sert A., Gokmen Z., Aypar E., Aslan E., Odabas D. Left ventricular dimensions, systolic functions, and mass in term neonates with symmetric and asymmetric intrauterine growth restriction. *Cardiology in the Young*, 2015, vol. 25, no 2, pp. 301–307. doi:10.1017/S1047951113002199.
17. Dissanayake H.U., McMullan R.L., Kong Y., Caterson I.D., Celermajer D.S., Phang M., Raynes-Greenow C., Polson J.W., Gordon A., Skilton M.R. Body Fatness and Cardiovascular Health in Newborn Infants. *Journal of Clinical Medicine*, 2018, vol. 7, no 9, pp. 270. <https://doi.org/10.3390/jcm7090270>.
18. Ivanov D.O., Kozlova L.V., Derevtsov V.V., Priyma N.F. Otsenka sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u novorozhdenykh, rozhdenykh s vnutribnoy zaderzhkoy rosta [Assessment of the cardiovascular system in newborns with intrauterine growth restriction]. *Translyatsionnaya meditsina [Translational Medicine]*, 2016, vol. 3, no 5, pp. 53–63. (in Russian).

Послупила 31.01.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1510>

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ ПРОТЯЖЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ СКАФФОЛДОВ

Н. П. Стриго, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220036 Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, 110б-203
e-mail: info@cardio.by

УДК 616-053.34-056.2-071.3:612.1:618.1/2

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, коронарный стент, биodeградируемый сосудистый скаффолд, стентирование, протяженное поражение коронарной артерии, оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н. П. Стриго, В. И. Стельмашок, О. Л. Полонецкий. Отдалённые результаты коррекции протяженных поражений коронарных артерий с применением биodeградируемых сосудистых скаффолдов. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1510–1518.

Цель. Изучить клинические результаты коррекции протяженных (более 25 мм) поражений коронарных артерий с помощью биodeградируемых сосудистых скаффолдов в сравнении с металлическими стентами с лекарственным покрытием эверолимус в отдалённом периоде наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 80 пациентов, которым за период с 2013 по 2018 годы на базе РНПЦ «Кардиология» была выполнена эндоваскулярная коррекция протяженных (более 25 мм) поражений коронарных артерий. Пациенты рандомно были разделены на опытную и контрольную группы. Численность каждой из групп составила 40 пациентов. В опытной группе (ОГ) выполнена коррекция поражений с помощью биodeградируемых сосудистых скаффолдов BVS Absorb с медикаментозным покрытием эверолимус. В контрольной группе (КГ) проведена коррекция поражений с помощью металлических стентов Xience V/Xience Pro с аналогичным лекарственным покрытием. В дальнейшем периоде наблюдения оценивалось развитие смертельных исходов (от любых причин, а также по причине болезней сердца), случаи острого инфаркта миокарда, число случаев проведения повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности проходимости целевого поражения, а также комбинированная конечная точка (все случаи смерти + случаи развития острого инфаркта миокарда + случаи проведения повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности целевого поражения). Сведения

о наличии или отсутствии негативных исходов собирались в период наблюдения с помощью телефонного контакта с пациентом или его родственниками.

Результаты. Средняя продолжительность наблюдения пациентов после эндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронарных артерий составила 86,5 месяцев (интерквартильный размах 77,0–93,0 месяца). Общая смертность была зарегистрирована у 7,5% пациентов в опытной группе и у 5% пациентов в контрольной группе ($p = 1,00$). Достижение комбинированной конечной точки (смерть от любых причин + развитие острого инфаркта миокарда + проведение повторной реваскуляризации по причине несостоятельности целевого поражения) регистрировалось у 17,5% лиц ОГ и 15% пациентов КГ ($p = 1,00$). Анализ Каплана-Мейера не выявил достоверных различий по данному показателю между пациентами обеих изучаемых групп ($p = 0,78$).

Заключение. Коррекция протяженных поражений с помощью биodeградируемых сосудистых скаффолдов показала сопоставимые отдалённые клинические результаты в сравнении с металлическими стентами с медикаментозным покрытием эверолимус. Риск достижения комбинированной конечной точки (все случаи смерти + случаи развития острого инфаркта миокарда + случаи повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности целевого поражения) в долгосрочном периоде наблюдения не различался статистически между лицами обеих изучаемых групп.

LONG-TERM OUTCOMES AFTER CORRECTION OF LONG CORONARY LESIONS USING BIODEGRADABLE VASCULAR SCAFFOLDS

Nikolai Strygo, Valeriy Stelmashok, Oleg Polonetsky

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», R. Luxemburg str. 110b-203, Minsk, Belarus, 220036
e-mail: info@cardio.by

Key words: ischemic heart disease, coronary artery, coronary stent, biodegradable vascular scaffold, coronary angioplasty, long coronary lesion, OCT, IVUS.

FOR REFERENCES. Nikolai Strygo, Valeriy Stelmashok, Oleg Polonetsky. Long-term outcomes after correction of long coronary lesions using biodegradable vascular scaffolds. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1510–1518.

Materials and methods. Over the period of 2013 to 2018, endovascular correction of long (more than 25 mm) coronary artery lesions was performed on 80 patients in RSPC "Cardiology", Minsk. Randomly the patients were divided into 2 groups: experimental group (EG) (n = 40) – endovascular correction with bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold Absorb BVS, and control group (CG) (n = 40) – endovascular correction with everolimus-eluting metallic stent Xience V/ Xience Pro. During further observations we estimated the development of death outcomes (from any reasons and from heart diseases), cases of acute myocardial infarction, incidence of revascularization due to target lesion patency failure, as well as a combined endpoint (all death cases + cases of acute myocardial infarction + revascularization due to target lesion patency failure). The information about the presence or absence of negative outcomes was collected during the observation via a telephone contact with the patient or their relatives.

Results. In the mean long-term observational period of 86.5 months (interquartile range from 77.0 to 93.0 months) after percutaneous intervention (PCI) total death cases were registered in 7.5% cases for the experimental group and in 5% cases for the control group (CG) (p = 1.00). The combined endpoint (death + myocardial infarction + target lesion revascularization) was registered in 17.5% cases for EG and in 15% cases for CG (p = 1.00). Kaplan-Meier analysis did not reveal statistical significance between the study groups (p = 0.78).

Conclusion. Long lesion correction with biodegradable vascular scaffolds shows similar long-term clinical results in comparison with everolimus-eluting stents. The combined endpoint risk (all death cases + myocardial infarction + revascularization due to target lesion failure) statistically did not differ in long-term period between both groups.

Актуальность

Заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения занимает лидирующие позиции как в Республике Беларусь, так и в большинстве других стран мира [1]. В Республике Беларусь смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 57,4 % в общей структуре общей смертности населения (А.Г. Мрочек, 2019). Учитывая общую тенденцию к увеличению продолжительности жизни населения, возрастает совокупная доля сложных, протяженных, кальцинированных и многососудистых поражений коронарных артерий. В одном из наших собственных исследований было установлено, что протяженные стенотические и окклюзионные поражения коронарных артерий встречаются у порядка 20% пациентов среди тех, кому выполняется диагностическая коронарография по различным показаниям [2]. У половины из этих пациентов они сочетаются с окклюзионными поражениями коронарных сосудов, у четверти – с массивным кальцинозом, существенно осложняя само эндоваскулярное лечение пациентов и ухудшая долгосрочный прогноз. Оптимизация лечения такой большой группы пациентов является важной задачей эндоваскулярной хирургии. Как показано в нашем исследовании, коррекция протяженных поражений коронарных артерий позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов данной категории [3].

Исследованиями зарубежных коллег доказано, что протяженность поражения коронарной артерии, и соответственно, зоны стентирования, является независимым предиктором частоты рестеноза [4], а также значительно повышает вероятность тромбоза стента, инфаркта миокарда и смерти пациента в отдаленном периоде [5]. В ходе проведенного в 2010 г. анализа стентирования 4667 поражений коронарных артерий у 3145 пациентов было выявлено, что увеличение протяженности зоны стентирования свыше 31,5 мм предрасполагает к росту частоты тромбозов

стента с 0,7% до 4,0%, частоты инфаркта миокарда – с 0,7% до 2,4%, против частоты смертельных исходов – с 3,0% до 5,2% в трёхлетнем периоде наблюдения [6].

В то же время в исследованиях, ранее проведенных нашим авторским коллективом, показано, что эндоваскулярная коррекция путем стентирования сложных окклюзионных поражений коронарного русла ведет к снижению числа сердечно-сосудистых осложнений и улучшению качества жизни пациентов [7]. Внедрение в клиническую практику биodeградируемых стентов на основе полимолочной кислоты [8, 9] вселяло надежду на дальнейшее снижение как высокой частоты рестенозирования коронарных артерий после стентирования сложных и протяженных поражений коронарного русла, так и поздних и очень поздних тромбозов коронарных артерий, зафиксированных после использования металлических стентов с лекарственным покрытием первого поколения [10–12].

Наиболее изученным в мире среди биodeградируемых сосудистых стентов является скаффолд Absorb™ BVS. Он выполнен на основе L, D-полимолочной кислоты, имеет толщину страт 150 мкм и медикаментозное покрытие, выделяющее антипролиферативный препарат эверолимус. Этот биodeградируемый стент используется в мировой клинической практике с 2006 года, хорошо изучен в серии клинических исследований (ABSORB cohort A, ABSORB cohort B, ABSORB Extend, ABSORB III, ABSORB IV, ABSORB RTC и ряд других) [13–21]. Вместе с тем, несмотря на богатый клинический опыт применения скаффолдов Absorb™ BVS, в мировой литературе недостаточно исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность данных изделий в протяженных поражениях коронарных артерий. Проводимые в мире исследования по имплантации биodeградируемых сосудистых скаффолдов в массе своей выполнялись у пациентов с простыми и короткими поражениями коронарных артерий (поражения типа A). Пациенты с поражениями

длиной более 14 мм, равно как и пациенты с хроническими окклюзиями из данных исследований были исключены.

Таким образом, изучение отдалённых клинических результатов коррекции протяженных поражений коронарных артерий с применением биodeградируемых сосудистых скаффолдов, равно как и выработка алгоритма имплантации данного вида изделий в протяженные поражения коронарных артерий, разработанного нами ранее [22, 23], представляются нам актуальными, характеризуются научной новизной, а результаты этого исследования могут быть востребованы системой практического здравоохранения.

Цель исследования. Изучить клинические результаты коррекции протяженных (более 25 мм) поражений коронарных артерий с помощью биodeградируемых сосудистых скаффолдов в сравнении с металлическими стентами с лекарственным покрытием эверолимус в отдалённом периоде наблюдения.

Материалы и методы

За период с 2013 по 2018 годы на базе рентгеноперационной отдела интервенционной кардиологии РНПЦ «Кардиология» выполнена эндоваскулярная коррекция протяженных (более 25 мм) поражений коронарных артерий у 80 пациентов. Пациенты рандомно были разделены на опытную и контрольную группы. Численность каждой из групп составила 40 пациентов. В опытной группе (ОГ) выполнена коррекция поражений с помощью биodeградируемых сосудистых скаффолдов BVS Absorb с медикаментозным покрытием эверолимус. В контрольной группе (КГ) проведена коррекция поражений с помощью металлических стентов Xience V/Xience Pro с аналогичным лекарственным покрытием.

Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца и имели стабильную стенокардию различных функциональных классов и/или безболевого ишемии миокарда.

При включении в исследование использовались следующие критерии:

- 1) Возраст пациента – более 18 лет.
- 2) Наличие безболевой ишемии миокарда и/или стенокардии напряжения функционального класса 2 и выше.
- 3) Протяженное (более 25 мм) критическое поражение нативной коронарной артерии, в том числе хронические окклюзии и бифуркационные поражения.
- 4) SYNTAX score менее 23 баллов.
- 5) Диаметр нативной артерии в зоне поражения в пределах 2,0–3,8 мм по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) или внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).

6) Готовность и согласие пациента соблюдать требования исследования и последующие медицинские предписания.

Мы руководствовались следующими критериями исключения из исследования:

- 1) Отсутствие согласия пациента.
- 2) Пациенты с острым коронарным синдромом.
- 3) Пациенты с абсолютными показаниями к проведению открытой операции на сердце.
- 4) Наличие массивного кальциноза коронарной артерии в зоне поражения.
- 5) Предшествующее эндоваскулярное вмешательство в зоне поражения.
- 6) Выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин).
- 7) Ожидаемая продолжительность жизни менее 36 месяцев.

Диагностическая коронарография и чрескожное вмешательство выполнялись на ангиографических установках GE Innova 3100 (GE Healthcare, США) и Siemens Artis zee (Siemens Healthcare GmbH, Германия). ОКТ выполнялась при помощи аппарата Illumien (St. Jude Medical/Abbott Vascular, США), ВСУЗИ – при помощи аппаратов Volcano (Volcano Corporation, США) и iLAB system (Boston Scientific Corporation, США). В случаях выявления длинных (более 25 мм) поражений коронарного русла, соответствии критериям включения и отсутствия критериев невключения пациентам предлагалось участие в исследовании с последующим оформлением информированного согласия.

Рентгенэндоваскулярная коррекция протяженных поражений коронарных артерий

Интервенционное лечение протяженных поражений коронарных артерий выполнялось по ранее выработанной нами методике [22, 23]. Для подготовки поражения к имплантации стента/скаффолда всем пациентам ОГ и подавляющему большинству (95%) в КГ нами выполнялась процедура преддилатации.

С целью детализации морфологии протяженных поражений, степени выраженности сосудистой обструкции, а также для подбора типоразмеров металлических стентов/биodeградируемых скаффолдов пациентам выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография.

С учетом данных ангиографического исследования, ВСУЗИ и ОКТ, выполнялась имплантация ранее выбранного в рандомном порядке девайса. Непосредственно после установки импланта повторно проводились внутрисосудистые исследования (ангиография, ОКТ) с целью оценки состояния сосудистого

просвета в зонах выполненного вмешательства, характера раскрытия стентов/биоградируемых сосудистых скаффолдов (БСС) и прилегания их страт к сосудистой стенке, верификации состояния стенки артерии и исключения ангиографически значимых диссекций в зонах выполненных рентгеноэндоваскулярных вмешательств. Процедура рентгеноэндоваскулярной коррекции протяженных поражений нами расценивалась как успешная при наличии остаточного ангиографически определяемого стенозирования менее 20 %, площади просвета в зоне вмешательства более 4 мм² и отсутствии ангиографически определяемых осложнений (тромбоз, диссекция типа D-F, перфорация сосудистой стенки, рефрактерный спазм пролеченного сосуда, no-reflow феномен). В тех случаях, когда не наблюдалось адекватного раскрытия стента/БСС и прилегания его страт к сосудистой стенке, выполнялась серия повторных постдилатаций, после чего повторялось контрольное ангиографическое исследование и ОКТ.

Включенным в настоящее исследование пациентам в стационаре была назначена комплексная медикаментозная терапия, включавшая аспирин 75 мг в сутки длительно, клопидогрел 75 мг в сутки в течении года, статины, другие препараты по показаниям.

Оценка отдаленных результатов

Сведения о развитии негативных исходов (событий) собирались в отдалённом периоде (более 12 месяцев) однократно посредством телефонного контакта либо с пациентом, либо с его ближайшими родственниками. При необходимости информация о сроках возникновения и характере клинических событий уточнялась в региональных кардиологических центрах по месту жительства пациента. Оценивалось развитие смертельных исходов (от любых причин, а также по причине болезней сердца), случаи острого инфаркта миокарда, случаи выполнения повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности проходимости целевого поражения, а также комбинированная конечная точка (все случаи смерти + случаи развития острого инфаркта миокарда + случаи проведения повторной реваскуляризации по причине несостоятельности целевого поражения).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5) и IBM SPSS Statistics (версия 21). Первоначально выполнялась проверка гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному

закону методом построения и визуальной оценки графиков на нормальной вероятностной бумаге, а также по критериям согласия Колмогорова-Смирнова. Для параметрически распределяющихся величин с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента; для изучения различий между несколькими показателями в динамике внутри одной и той же группы выполнялся парный тест Стьюдента. В случае несоответствия распределения величин нормальному закону с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался тест Манна-Уитни.

На первом этапе статистической обработки качественных признаков изучаемые данные объединялись в таблицы сопряженности (кросстабуляции) размером 2х2. Анализ полученных таблиц проводился с учетом рекомендаций Кокрена, в соответствии с чем для опровержения нулевой гипотезы рассчитывался двухсторонний вариант точного критерия Фишера.

Для суммарной оценки различий между конечными точками, а также состоянием качества жизни между изучаемыми группами дополнительно выполнялся многофакторный регрессионный анализ. При этом для непрерывных величин выбор регрессионной модели со случайными эффектами проводился при $p < 0,10$ в тесте хи-квадрат и значении индекса гетерогенности $I^2 > 40\%$; в других случаях использовалась модель с фиксированными эффектами. При оценке бинарных переменных, в случаях отсутствия статистической гетерогенности ($I^2 < 40\%$), использовалась модель с фиксированными эффектами (метод Мантела-Хензела). По завершению анализа выполнялось построение графиков типа forest plot при помощи программы Review Manager, версия 5.3 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration). Валидация модели проводилась методом построения и последующей оценки воронокобразных графиков.

Анализ возникновения негативных сердечно-сосудистых событий первоначально включал построение и оценку таблиц дожития. На последующем этапе проводился анализ Каплана-Мейера, в ходе которого ранние межгрупповые различия оценивались при помощи критерия Breslow, поздние – критериев log-rank и Taron-Ware. Если имелись данные о развитии изучаемого негативного события, то наблюдение кодировалось как «завершенное», при отсутствии информации о развитии данного события последнее оценивалось как «цензурируемое».

Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Непараметрические

количественные величины представлены как медиана, верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки (Me (Q1; Q3)). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также доли в процентах (n (%)). Результаты регрессионного анализа для непрерывных величин представлены в виде стандартизованной разности средних и границ 95% доверительного интервала; для дихотомических величин – в виде отношения шансов и границ 95% доверительного интервала.

Результаты

В таблице 1 отражены клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование.

Исходя из таблицы 1, пациенты обеих групп оказались сопоставимы по гендерным и возрастным признакам, равно как

Таблица 1.
Клинико-демографическая характеристика пациентов

Признак	Опытная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
Возраст (лет), $M \pm \sigma$	56,1 $\pm$ 10,1	57,4 $\pm$ 7,6
Мужской пол, n (%)	34 (85%)	29 (72,5%)
Женский пол	6 (15%)	11 (27,5%)
Курильщики текущие, n (%)	8 (20%)	6 (15%)
Курившие в анамнезе, n (%)	15 (37,5%)	17 (42,5%)
Индекс массы тела, kg/m^2	30,2 $\pm$ 4,5	30,9 $\pm$ 4,4
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (90%)	37 (92,5%)
Сахарный диабет, n (%)	5 (12,5%)	9 (22,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	28 (70%)	26 (65%)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	2 (5%)	3 (7,5%)
Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе, n (%)	9 (22,5%)	6 (15%)
Фракция выброса левого желудочка, %	54,8 $\pm$ 8,5	53,8 $\pm$ 8,1

Table 1.
Patient's baseline characteristics

Parameter	Study group (n = 40)	Control group (n = 40)
Age (years), $M \pm \sigma$	56.1 $\pm$ 10.1	57.4 $\pm$ 7.6
Male, n (%)	34 (85%)	29 (72.5%)
Female, n (%)	6 (15%)	11 (27.5%)
Current smokers, n (%)	8 (20%)	6 (15%)
Ex-smokers, n (%)	15 (37.5%)	17 (42.5%)
BMI, kg/m^2	30.2 $\pm$ 4.5	30.9 $\pm$ 4.4
Arterial hypertension, n (%)	36 (90%)	37 (92.5%)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (12.5%)	9 (22.5%)
Previous myocardial infarction, n (%)	28 (70%)	26 (65%)
Previous PCI, n (%)	9 (22.5%)	6 (15%)
Previous CABG, n (%)	2 (5%)	3 (7.5%)
LVEF, %	54.8 $\pm$ 8.5	53.8 $\pm$ 8.1

Note: BMI – body mass index, PCI – percutaneous coronary intervention, CABG – coronary artery bypass grafting, LVEF – left ventricular ejection fraction

и по доле активно курящих и ранее куривших лиц ($p > 0,05$ во всех случаях). Также отсутствовали достоверные различия по встречаемости таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и инфаркт миокарда ($p > 0,05$ во всех случаях). Индекс массы тела и исходная фракция выброса левого желудочка оказались сопоставимы в обеих группах. У отдельных лиц в опытной и контрольной группах ранее выполнялись чрескожное коронарное вмешательство или кардиохирургические операции, статистически значимых отличий между группами по этим показателям также выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях).

Отдаленные результаты лечения протяженных поражений коронарных артерий рентгеноэндоваскулярными методами

В настоящем исследовании средняя длительность наблюдения после проведения рентгеноэндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронарных артерий составила 86,5 месяца (интерквартильный размах: 77,0–93,0 месяцев). В качестве конечных точек на протяжении отдаленного периода наблюдения нами оценивалось развитие смертельных исходов (от любых причин, а также по причине болезней сердца), случаи острого инфаркта миокарда, число случаев проведения повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности проходимости целевого поражения, а также комбинированная конечная точка (все случаи смерти + случаи развития острого инфаркта миокарда + случаи проведения повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности целевого поражения). В таблице 2 приведены сведения о частоте возникновения вышеуказанных клинических исходов у пациентов изучаемых групп.

Как видно из таблицы 2, общая смертность регистрировалась в обеих группах и составила 3 случая в опытной группе и два случая в контрольной группе (7,5% против 5% соответственно, $p = 1,00$ при межгрупповом сравнении). При этом кардиологическая смертность оказалась одинаковой и составила 2 случая в каждой из групп. Ещё один пациент в опытной группе умер от острого панкреонекроза. Возникновение острого инфаркта миокарда регистрировалось в эквивалентной пропорции в изучаемых группах, по одному случаю соответственно. В обоих случаях данный исход был обусловлен развитием процесса в нативном коронарном сосуде, не подвергавшемся ранее эндоваскулярному вмешательству. Проведение повторной реваскуляризации по причине несостоятельности проходимости це-

левого поражения также регистрировалось в эквивалентной пропорции в обеих группах и составило три случая в каждой из групп (7,5% от общего количества пациентов). Все случаи проведения повторной реваскуляризации в обеих группах регистрировались в течение первого года с момента проведения коррекции протяженного поражения коронарной артерии. Достижение комбинированной конечной точки регистрировалось в 17,5% в ОГ и в 15% в КГ ($p = 1,00$ при межгрупповом сравнении).

Таким образом, частота возникновения негативных событий достоверно не различалась между пациентами ОГ и КГ в отдаленном периоде наблюдения после выполнения рентгеноэндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронарных артерий.

Принимая во внимание тот факт, что развитие негативных событий регистрировалось у сравнительно небольшого количества включенных в исследование пациентов, последующий анализ выживаемости нами был выполнен только для одного показателя – комбинированной конечной точки.

Результаты, полученные в ходе проведения анализа дожития, суммированы в таблице 3.

Наибольшая частота достижения комбинированной конечной точки в ОГ регистрировалась в течение 1-го года наблюдения ($n = 4$), при этом кумулятивная доля лиц без данного исхода к окончанию анализируемого периода составила $98,8 \pm 1,8\%$. Во временном интервале с 12 по 36 месяцы число лиц, у которых регистрировалась комбинированная конечная точка, прогрессивно снизилось ($n = 1$), кумулятивная доля пациентов без отмеченного события к окончанию 3-летнего интервала наблюдения была равной $86,4 \pm 5,4\%$. В течение последующих 2-х лет аналогичное событие случилось у 1 человека, кумулятивная доля лиц без данного исхода составила $83,9 \pm 5,8\%$. К моменту завершения наблюдения кумулятивная доля лиц без изучаемого негативного события составила $76,3 \pm 7,6\%$.

В КГ комбинированной конечной точки в течение 1-го года наблюдения достигли 3 пациента, кумулятивная доля лиц без данного исхода к окончанию анализируемого периода составила $97,5 \pm 2,5\%$. Во временном интервале с 12 по 36 месяцы число лиц, у которых регистрировалась комбинированная конечная точка, снизилось до одного случая, кумулятивная доля пациентов без отмеченного события к окончанию 3-летнего интервала наблюдения была равной $91,25 \pm 4,5\%$. В течение последующих 2-х лет негативное событие случилось у 1 пациента, кумулятивная доля лиц без данного исхода к 5-летнему сроку наблюдения составила $87,5 \pm 5,2\%$.

Таблица 2. Клинические исходы в отдаленном периоде после выполненного рентгеноэндоваскулярного лечения протяженных поражений коронарных артерий

Показатель	Опытная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)
Смертность общая, n (%)	3(7,5%)	2 (5%)
Смертность кардиологическая, n (%)	2(5%)	2(5%)
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Проведение повторной реваскуляризации по причине несостоятельности проходимости целевого поражения, n (%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
Комбинированная конечная точка, n (%)	7 (17,5%)	6 (15%)

Table 2. Clinical endpoints in long-term observational period

Parameter	Experimental group (n = 40)	Control group (n = 40)
All death cases, n (%)	3(7.5%)	2 (5%)
Cardiac death cases, n (%)	2(5%)	2(5%)
Myocardial infarction, n (%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)
Target lesion revascularization due to target lesion failure, n (%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)
Combined endpoint, n (%)	7 (17.5)	6 (15%)

К моменту завершения наблюдения кумулятивная доля лиц без изучаемого негативного события в контрольной группе составила $63,1 \pm 14,3\%$.

Графические иллюстрации кривых, характеризующих мгновенный риск достижения комбинированной конечной точки за период наблюдения в ОГ и КГ, представлены на рисунках 1 и 2.

Таблица 3. Таблица дожития для комбинированной конечной точки

Начало интервала наблюдения, месяцев	Число изучаемых, n	Доля лиц с анализируемым негативным исходом	Кумулятивная доля лиц без изучаемого негативного исхода	Стандартная ошибка кумулятивной доли лиц без изучаемого негативного исхода
Опытная группа				
0,0	40,0	0,012500	1,000000	0,000000
12,0	40,0	0,100000	0,987500	0,017567
24,0	36,0	0,027778	0,888750	0,049437
36,0	35,0	0,014286	0,864062	0,053877
48,0	33,5	0,014925	0,851719	0,055864
60,0	30,0	0,033333	0,839006	0,057850
72,0	25,5	0,019608	0,811040	0,062317
84,0	12,5	0,040000	0,795137	0,065026
96,0	0,5	1,000000	0,763331	0,076414
Контрольная группа				
0,0	40,0	0,025000	1,000000	0,000000
12,0	39,0	0,051282	0,975000	0,024686
24,0	37,0	0,013514	0,925000	0,041646
36,0	37,0	0,027027	0,912500	0,044678
48,0	35,5	0,014085	0,887838	0,049814
60,0	33,0	0,030303	0,875333	0,052157
72,0	25,5	0,019608	0,848808	0,056923
84,0	15,0	0,033333	0,832164	0,060478
96,0	8,5	0,058824	0,804426	0,070038
108,0	8,0	0,062500	0,757107	0,092520
120,0	4,5	0,111111	0,709787	0,108267
132,0	0,5	1,000000	0,630922	0,142545

Table 3. Time-to-event analysis for combined endpoint

Beginning of observation interval, months	Research subjects, n	Patient's ratio with negative endpoint	Cumulative fraction of patients without negative endpoint	Standard error for cumulative fraction of patients without negative endpoint
Experimental group				
0.0	40.0	0.012500	1.000000	0.000000
12.0	40.0	0.100000	0.987500	0.017567
24.0	36.0	0.027778	0.888750	0.049437
36.0	35.0	0.014286	0.864062	0.053877
48.0	33.5	0.014925	0.851719	0.055864
60.0	30.0	0.033333	0.839006	0.057850
72.0	25.5	0.019608	0.811040	0.062317
84.0	12.5	0.040000	0.795137	0.065026
96.0	0.5	1.000000	0.763331	0.076414
Control group				
0.0	40.0	0.025000	1.000000	0.000000
12.0	39.0	0.051282	0.975000	0.024686
24.0	37.0	0.013514	0.925000	0.041646
36.0	37.0	0.027027	0.912500	0.044678
48.0	35.5	0.014085	0.887838	0.049814
60.0	33.0	0.030303	0.875333	0.052157
72.0	25.5	0.019608	0.848808	0.056923
84.0	15.0	0.033333	0.832164	0.060478
96.0	8.5	0.058824	0.804426	0.070038
108.0	8.0	0.062500	0.757107	0.092520
120.0	4.5	0.111111	0.709787	0.108267
132.0	0.5	1.000000	0.630922	0.142545

Как видно из рисунка 1, в ОГ максимальный мгновенный риск негативного исхода наблюдается в течение первых 12 месяцев. Затем, по мере деградации биорезорбируемого каркаса скаффолда, происходит существенное снижение риска к 24-му месяцу с последующей стабилизацией во временном интер-

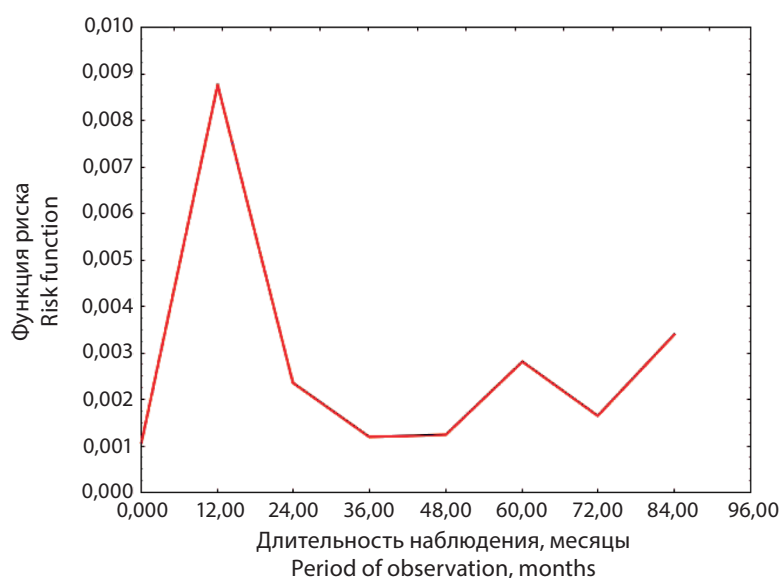


Рисунок 1. График функции мгновенного риска для комбинированной конечной точки, опытная группа

Figure 1. Function graph of immediate risk for combined endpoint, the experimental group

вале с 24 по 84 месяцев и небольшим повышением на пятый и седьмой годы наблюдения.

В КГ (рисунок 2) функция риска также имеет пик на 12-м месяце с последующим снижением к 24-му месяцу. Затем, после периода относительной стабилизации мгновенного риска для комбинированного показателя в период двух – шести лет наблюдения, происходит существенный его рост с седьмого года и до окончания периода наблюдения. Данный рост показательно разнится в контрольной группе пациентов в сравнении с опытной группой, что может быть объяснено наличием протяженного металлического каркаса, остающегося пожизненно в коронарных артериях пациентов с имплантированными металлическими стентами с лекарственным покрытием.

Межгрупповое сопоставление (рис. 3) не выявило достоверной разницы между частотой достижения комбинированной точки ($p = 0,78$). Суммарный риск развития негативных исходов в отдаленном периоде наблюдения оказался эквивалентным между пациентами опытной и контрольной группы.

Таким образом, в нашем исследовании развитие негативных исходов в течение долгосрочного периода наблюдения после проведения рентгеноэндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронарных артерий наблюдалось у относительно небольшого количества пациентов и статистически не отличалось в группах биорезорбируемых скаффолдов и металлических стентов с лекарственным покрытием. Наши данные коррелируют с большинством международных исследований, проведенных в области исследования биodeградируемых сосудистых скаффолдов [24–33]. К примеру, в исследовании ABSORB China Trial по сравнению скаффолдов Absorb с металлическими стентами, покрытыми эверолимусом, включавшем в себя 480 пациентов, частота развития негативных событий через год после вмешательства статистически не отличалась между группами (3.4% и 4.2% соответственно, $p = 0.62$), как не различалось и количество тромбозов стента (0.4% и 0.0%, $p = 1.0$) [24]. В сопоставимом исследовании ABSORB III Trial, проведенном на 2008 пациентах, риск достижения первичной конечной точки через 3 года после операции составил 13.4% в группе скаффолдов и 10.4% в группе металлических стентов ($p = 0.06$) [25]. Интересный анализ представлен в регистре GHOST-EU [33], включающем в себя 1468 пациентов. Все 1722 поражения с установленными в них скаффолдами Absorb были разделены на 3 группы в зависимости от протяженности зоны поражения. В группе 1 она составляла менее 30 мм, в группе 2 – 30–60 мм, и в группе 3 – более 60 мм. В группах 1 и 2 риск достижения первичной клинической точки (несостоятельность целевого

поражения) через год был схожим и составлял 4.8% и 4.5% соответственно, в то время как в группе 3 несостоятельность целевого поражения была зарегистрирована в значительно большем проценте случаев и составляла 14.3% ($p = 0.001$). Данные цифры лишней раз указывают на большое влияние длины зоны поражения на долгосрочные результаты стентирования. Также риск тромбоза скаффолда был выше в группе 3 – 3.8% по сравнению с группами 1 и 2 (2.1% и 1.1% соответственно, $p = 0.29$).

Несколько более высокие цифры достижения пациентами конечной точки в нашем исследовании в сравнении с обозначенными выше можно объяснить с одной стороны более длительным периодом наблюдения пациентов, составившим в среднем более 7 лет, а с другой стороны тем фактом, что всем нашим пациентам на годовом контроле выполнялось инвазивное исследование с внутрисосудистой визуализацией. Следует отметить, что в нашей работе достижение первичной конечной точки через год после имплантации в подавляющем большинстве случаев выявлялось только ангиографически, не сопровождалось какой-либо значимой клинической симптоматикой и в вышеперечисленных исследованиях было бы просто пропущено.

Выводы

1) Частота как общей, так и кардиологической смертности в отдалённом периоде наблюдения после рентгеноэндоваскулярной коррекции протяженных поражений коронарных артерий была эквивалентной между пациентами ОГ и КГ ($p = 1,00$).

2) Риск достижения комбинированной конечной точки (все случаи смерти + случаи развития острого инфаркта миокарда + случаи повторной реваскуляризации по причине развития несостоятельности целевого поражения) в течение 86,5 (77,0; 93,0) месячного периода наблюдения не различался между лицами обеих изучаемых групп ($p = 1,00$).

3) Повышенный риск возникновения неблагоприятных событий в обеих изучаемых группах в течение первых 12 месяцев после проведенного эндоваскулярного вмешательства свидетельствует о необходимости более тщательного наблюдения пациентов в данный период.

4) Значительное, по сравнению с опытной группой, повышение мгновенного риска достижения комбинированной конечной точки



Рисунок 2. График функции мгновенного риска для комбинированной конечной точки, контрольная группа

Figure 2. Function graph of immediate risk for combined endpoint, the control group



Рисунок 3. Сопоставление кривых Каплан-Мейера между пациентами опытной группы и контрольной группы

Figure 3. Comparison of Kaplan-Meier curves between experimental group and control group of patients

в контрольной группе в период 7 лет и более указывает на дополнительные риски неблагоприятных событий у пациентов с имплантированными металлическими стентами в отдалённом периоде наблюдения.

REFERENCES

1. Belarus v cifrah: statisticheskiy spravochnik [Belarus in numbers: statistical compendium]. Minsk, 2019, pp. 1-72. (in Russian).
2. Strygo N. Rentgenoanatomicheskie osobennosti protyazhennykh porazheniy koronarnykh arterij [X-RAY anatomical features of long lesions of coronary arteries]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 265-272. (in Russian).
3. Strygo N. Klinicheskoe sostoyanie pacientov posle rentgenoendovaskulyarnoy korrektsii protyazhennykh kriticheskikh porazheniy koronarnykh arterij [Clinical condition of patients after x-ray endovascular correction of extended critical lesions of coronary arteries]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 349-356. (in Russian).

4. Kastrati A., Elezi S., Dirschinger J., Hadamitzky M., Neumann F.J., Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*, 1999, vol. 83, pp. 1617-1622.
5. Kobayashi Y., De Gregorio J., Kobayashi N., Akiyama T., Reimers B., Finci L., Di Mario C., Colombo A. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1999, vol. 34, pp. 651-659.
6. Suh J., Park D.W., Lee J.Y., Jung I.H., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Cheong S.S., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, vol. 3, no. 4, pp. 383-389. doi: 10.1016/j.jcin.2009.10.033.
7. Stelmashok V.I., Poloneckij O.L., Petrov YU.P., Chernoglaz P.F., Maksimchik A.V., Bejmanov A.E., Harkevich O.I., Mrochek A.G. Klinicheskie aspekty antegradnoy rekanalizatsii hronicheskikh okklyuzionnykh porazhenij koronarnykh arterij [Clinical aspects of antegrade recanalization of chronic occlusive lesions of the coronary arteries]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2012, no. 1(20), pp. 3-11. (in Russian).
8. Ormiston J.A., Serruys P.W. Bioabsorbable coronary stents. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, vol. 2, pp. 255-260.
9. Onuma Y., Serruys P.W. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*, 2011, vol. 123, pp. 779-797.
10. McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T.L., Kinnaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Waksman R., Serruys P.W. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 2004, vol. 364, no. 9444, pp. 1519-1521.
11. Ong A.T., McFadden E.P., Regar E., de Jaegere P.T., van Domburg R.T., Serruys P.W. Late angiographic stent thrombosis last events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 45, no. 12, pp. 2088-2092.
12. Camenzind E., Steg P.G., Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: A cause for concern. *Circulation*, 2007, vol. 115, no. 11, pp. 1440-1455.
13. Ormiston J.A., Serruys P.W., Regar E., Dudek D., Thuesen L., Webster M.W.I., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., McGreevy R., Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*, 2008, vol. 371, no. 9616, pp. 899-907.
14. Serruys P.W., Onuma Y., Ormiston J.A., de Bruyne B., Regar E., Dudek D., Thuesen L., Smits P.C., Chevalier B., McClean D., Koolen J., Windecker S., Whitbourn R., Meredith I., Dorange C., Veldhof S., Miquel-Hebert K., Rapoza R., Garcia-Garcia H.M. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation*, 2010, vol. 122, no. 22, pp. 2301-2312.
15. Stone G.W., Gao R., Kimura T., Kereiakes D.J., Ellis S.G., Onuma Y., Cheong W.-F., Jones-McMeans J., Su X., Zhang Z., Serruys P.W. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10025, pp. 1277-1289.
16. Onuma Y., Serruys P.W., Ormiston J.A., Regar E., Webster M., Thuesen L., Dudek D., Veldhof S., Rapoza R. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*, 2010, vol. 6, no. 4, pp. 447-453.
17. Dudek D., Onuma Y., Ormiston J.A., Thuesen L., Miquel-Hebert K., Serruys P.W. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*, 2012, vol. 7, no. 9, pp. 1060-1061.
18. Serruys P.W., Ormiston J., van Geuns R.-J., de Bruyne B., Dudek D., Christiansen E., Chevalier B., Smits P., McClean D., Koolen J., Windecker S., Whitbourn R., Meredith I., Wasungu L., Ediebah D., Veldhof S., Onuma Y. A Poly(lactide) Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*, 2016, vol. 67, no. 7, pp. 766-776.
19. Diletti R., Serruys P.W., Farooq V., Sudhir K., Dorange C., Miquel-Hebert K., Veldhof S., Rapoza R., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., Chevalier B. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *Am Heart J*, 2012, vol. 164, no. 5, pp. 654-663.
20. Chevalier B., Onuma Y., van Boven A.J., Piek J.J., Sabaté M., Helqvist S., Baumbach A., Smits P.C., Kumar R., Wasungu L., Serruys P.W. Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: the 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial. *EuroIntervention*, 2016, vol. 12, no. 9, pp. 1102-1107.
21. Ellis S.G., Kereiakes D.J., Metzger D.C., Caputo R.P., Rizik D.G., Teirstein P.S., Litt M.R., Kini A., Kabour A., Marx S.O., Popma J.J., McGreevy R., Zhang Z., Simonton C., Stone G.W. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, no. 20, pp. 1905-1915.
22. Strygo N., Polonetsky O., Stelmashok V. Osobennosti primeneniya biodegradirovemykh sosudistyx skaffoldov u pacientov s protyazhennymi porazheniyami koronarnykh arterij [Special aspects of biodegradable vascular scaffolds usage in patients with long coronary artery lesions]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2014, no. 4(35), pp. 25-35. (in Russian).
23. Mrochek A.G., Stelmashok V.I., Strigo N.P., Poloneckij O.L., Zacepin A.O., Zaharevich A.N., Bel'skij E.V. Sposob implantatsii biodegradirovemogo sosudistogo skaffolda posle rekanalizatsii hronicheskoy protyazhennoj okklyuzii koronarnoy arterii [A method for implanting a biodegradable vascular scaffold after recanalization of chronic extended coronary artery occlusion]: pat. BY 21809. Opubl. 30.04.2018. (in Russian).
24. Gao R., Yang Y., Han Y., Huo Y., Chen J., Yu B., Su X., Li L., Kuo H.-C., Ying S.-W., Cheong W.-F., Zhang Y., Su X., Xu B., Popma J.J., Stone G.W. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 66, no. 21, pp. 2298-2309.
25. Kereiakes D.J., Ellis S.G., Metzger C., Caputo R.P., Rizik D.G., Teirstein P.S., Litt M.R., Kini A., Kabour A., Marx S.O., Popma J.J., McGreevy R., Zhang Z., Simonton C., Stone G.W. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: the ABSORB III trial. *J Am Coll Cardiol*, 2017, vol. 70, no. 23, pp. 2852-2862. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.010.
26. Onuma Y., Sotomi Y., Shiomi H., Ozaki Y., Namiki A., Yasuda S., Ueno T., Ando K., Furuya J., Igarashi K., Kozuma K., Tanabe K., Kusano H., Rapoza R., Popma J.J., Stone G.W., Simonton C., Serruys P.W., Kimura T. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*, 2016, vol. 12, no. 9, pp. 1090-1101.
27. Cassese S., Byrne R.A., Ndrepepa G., Kufner S., Wiebe J., Repp J., Schunkert H., Farsaro M., Kimura T., Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10018, pp. 537-544.
28. Kereiakes D.J., Onuma Y., Serruys P.W., Stone G.W. Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Revascularization. *Circulation*, 2016, vol. 134, no. 2, pp. 168-182.
29. Onuma Y., Dudek D., Thuesen L., Webster M., Nieman K., Garcia-Garcia H.M., Ormiston J.A., Serruys P.W. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort a trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, vol. 6, no. 10, pp. 999-1009.
30. Gao R. on behalf of the ABSORB-China Investigators. Randomized comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus Everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: 3-year Clinical Outcomes from ABSORB China [Electronic resource]: Presented at: EuroPCR 2017. May 17, 2017. Paris, France. — Mode of access: <https://www.tctmd.com/slide/randomized-comparison-everolimus-eluting-bioresorbable-vascular-scaffolds-vs-everolimus>. — Data of access: 29.11.2017.
31. Kozuma K. on behalf of the ABSORB-Japan Investigators. ABSORB-Japan: 3-year clinical and angiographic results of a randomized trial evaluating the Absorb bioresorbable vascular scaffold vs metallic DES in de novo native coronary artery lesions [Electronic resource]: Presented at: EuroPCR 2017. — May 17, 2017. Paris, France. — Mode of access: <https://www.tctmd.com/slide/absorb-japan-results-3-year-clinical-and-angiographic-results>. — Data of access: 29.11.2017.
32. Baumbach A., Zaman A., West N.E.J., O'Kane P., Egred M., Johnson T., Wheatcroft S., Bowles R., de Belder A., Bouras G., Lansky A., Hill J., Mathur A., de Belder M.A., Banning A.P. Acute and one-year clinical outcomes following implantation of bioresorbable vascular scaffolds: the ABSORB UK Registry. *EuroIntervention*, 2018, vol. 13, no. 13, pp. 1554-1560.
33. Biscaglia S., Campo G. Bioresorbable Everolimus-Eluting Vascular Scaffold for Long Coronary Lesions: A Subanalysis of the International, Multicenter GHOST-EU (Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platforms in Europe) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, vol. 10, no. 12, pp. 1274-1275. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.001.

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1519>

ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

М. Н. Шепетько¹, Л. В. Мириленко², А. В. Прохоров¹

УО Белорусский государственный медицинский университет¹

ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова²

УДК 616.24-006.6-089:616.22-007.65

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, объем форсированного выдоха (ОФВ1), бронхиальная обструкция, ХОБЛ, выживаемость.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М. Н. Шепетько, Л. В. Мириленко, А. В. Прохоров. Влияние выраженности бронхиальной обструкции на выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого после хирургического лечения. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1519–1524.

Рак легкого представляет медико-социальную проблему. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД), которые были получены в результате спирометрии, статистически значимо влияют на общую выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Цель исследования: установить роль показателей, характеризующих степень бронхиальной обструкции у пациентов с немелкоклеточным раком легкого I-III стадий и оценить её влияние на выживаемость пациентов после хирургического лечения.

Материал исследования: в исследование включены 303 пациента немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I-III стадий, получивших лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» с 2000 по 2018 гг., у которых были определены показатели ФВД и прослежены отдалённые результаты лечения.

Результаты и заключение: после хирургического лечения 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с НМРЛ при отсутствии бронхиальной обструкции составила 42,4%, с бронхиальной обструкцией III-IV степени 5-летняя ОВ – 14,8% ($p = 0,006$).

EFFECT OF THE AIRWAY OBSTRUCTION SEVERITY ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER SURGICAL TREATMENT

Mikhail Shapetska¹, Lyudmila Mirilenko², Alexander Prokharau¹

Belarusian State Medical University¹

State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus"²

Key words: non-small cell lung cancer, forced expiratory volume (FEV1), airway obstruction, chronic obstructive lung disease, survival.

FOR REFERENCES. Mikhail Shapetska, Lyudmila Mirilenko, Alexander Prokharau. Effect of the airway obstruction severity on the survival of patients with non-small cell lung cancer after surgical treatment. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1519–1524.

Lung cancer is a medical and social problem. Pulmonary function parameters that were obtained from spirometry had a statistically significant influence on the overall survival of patients with non-small cell lung cancer.

Aim of study: to establish the role of indicators characterizing the severity of airway obstruction in patients with non-small cell lung cancer stages I-III and to assess its effect on the survival of patients after surgical treatment.

Material of study: the study included 303 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in stages I-III, who had been receiving treatment at the Minsk City Clinical Cancer Center from 2000 to 2018, the patients' indicators of respiratory failure being determined and long-term results of treatment being monitored.

Results and conclusion: after surgical treatment, the 5-year overall survival (OS) rate of patients with NSCLC in the absence of bronchial obstruction was 42.4%, and in case of bronchial obstruction of the IIIrd-IVth degree, the 5-year OS was 14.8% ($p = 0.006$).

Введение

Рак легкого представляет огромную медико-социальную проблему. Если возникновение центральных форм рака связывают с непосредственным воздействием канцерогенных веществ на бронхиальный эпителий, периферический рак легкого является результатом воздействия на легочную ткань канцерогенных веществ сгорания табака, поступления их в кровотоки [1]. Уже сама кровь, приносящая готовые канцерогенные вещества непосредственно в легочную ткань, вызывает образование клинической формы периферического рака легкого. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), возникающая вследствие курения, вызывает нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) различной степени выраженности, от незначительных вентиляционных нарушений до тяжелых, приводит к состоянию хронической гипоксии. Гипоксия усугубляется присутствием кардиоваскулярных нарушений в виде ишемической болезни сердца (ИБС), которая может иметь место, начиная с трудоспособного возраста [2]. Статус курения, наличие ХОБЛ, кардиоваскулярная патология всегда присутствуют в старших возрастных группах пациентов и сопутствуют раку легкого. Всё это влияет на состояние дыхательной системы. При этом получить наиболее объективное представление о функциональном состоянии дыхательной системы возможно по данным, полученным от спирометрии. Переоценка резервных показателей ФВД, характеризующих степень бронхиальной обструкции, резко повышает риск дыхательной недостаточности у пациентов, перенесших операцию на легких по поводу рака, недооценка же указанных показателей приводит к необоснованному отказу в хирургическом лечении пациентам с сопутствующими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, которые могли бы перенести минимальный объем хирургического вмешательства.

Таблица 1.
Значения показателя
ОФВ1 в норме
и при разных степенях
нарушений ФВД

Степени нарушений ФВД в соответствии с ОФВ1	Значения показателя ОФВ1, л/сек	
	Мужчины	Женщины
Норма	2,9–2,6	2,0–1,8
Лёгкая	2,5–2,1	1,8–1,4
Средняя	2,0–1,3	1,3–0,8
Тяжёлая	< 1,3	< 0,8

Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха.

Table 1.
Normal values
of FEV1 and in cases
of respiratory function
disorders of different
degrees

Degree of external respiration function disorders in accordance with FEV-1	FEV1 values, L/sec	
	Males	Females
Normal	2.9–2.6	2.0–1.8
Mild	2.5–2.1	1.8–1.4
Moderate	2.0–1.3	1.3–0.8
Severe	< 1.3	< 0.8

Note: FEV-1 – forced expiratory volume.

Цель исследования: установить роль показателей, характеризующих степень бронхиальной обструкции у пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий и оценить её влияние на выживаемость пациентов после хирургического лечения.

Материал и методы исследования

В исследование включены 303 пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–III стадий, получивших лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» с 2000 по 2018 гг., у которых были определены показатели ФВД и прослежены отдалённые результаты лечения.

Из исследования исключены пациенты с мелкоклеточным раком легкого, нечеткой морфологической верификацией диагноза НМРЛ. Для градации степени распространения опухолевого процесса использовалась 7-я редакция TNM-классификации и стадирования (TNM/pTNM 7-е издание, 2009) [3]. Гистологический тип устанавливался согласно морфологическим критериям ВОЗ (3-е издание, 1999).

Мужчин было 269 (88,8%), женщин – 34 (11,2%). Медиана возраста пациентов составила 61 год (от 32 до 79 лет), нижний и верхний квартили – 55–65 лет.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 60,2 мес. За время наблюдения от основного заболевания умерли 198 (65,3%) пациента, от других причин – 36 (11,9%).

Основной показатель нарушенной функции внешнего дыхания (ФВД), определяемый по результатам спирометрии – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), измеряемый в л/сек. Если принять за норму основные показатели спирограммы и кривой «поток-объем» в % по Клименту, когда нормальные границы ОФВ1 для мужчин составляют 80,0–112,2%, для женщин 77,4–113,8%, значения показателей при различной степени бронхиальной обструкции рассчитываются и приводятся в соответствие со средними значениями [4]. В таблице 1 приведены средние показатели ОФВ1 в норме и при 3-х степенях бронхиальной обструкции в соответствии с ОФВ1 [5] [6].

Характеристика групп наблюдения и деление ее на подгруппы в зависимости от характера выполненного хирургического лечения представлена в таблице 1.

Интерпретация результатов спирометрии при раке легкого проводилась на анализе основных спирометрических параметров (ОФВ1, ЖЕЛ, ОФВ1/ЖЕЛ) (табл. 2).

Результаты ФВД обозначались в виде абсолютных величин в процентах от должных показателей. Так как абсолютные значения подвержены вариативности у каждого ин-

дивидуума в зависимости от пола, возраста, роста, массы тела, степени физической тренированности и т.д., расчетными методами определялись должные величины, от них вычисляется процент, отражающий степень отклонения от нормы. При этом допускалось отклонение от должных показателей в пределах 20% (табл. 3, табл. 4) [3].

Следовательно, границы 80% от возрастной нормы для мужчин находились в пределах 2,32-2,08, 50% – 1,45-1,3, 30% – 0,87-0,78 л/сек;

Границы 80% от возрастной нормы для женщин 1,6-1,44, 50% – 1,0-0,9, 30% – 0,6-0,54 л/сек.

База данных пациентов сформирована с использованием таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка выполнялась с применением пакета Statistica 10,0. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана-Мейера, сравнение выживаемости в 2-х группах выполнялось по критерию lograng, в 3-х и более – по критерию хи-квадрат. Отношение рисков смерти (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ), а также уровень статистической значимости различий в рисках рассчитывались с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Результаты

Моновариантный анализ по расчету взаимосвязи риска смерти от любых причин с показателями функции лёгких, полученных в результате проведения спирометрии показал следующие результаты (табл. 5):

Как показано в таблице 5, ОР для показателей МОД и TIFFNO практически равен 1. При увеличении показателя ЖЕЛ на 1 риск снижается на 22%, однако различия в рисках не достигают статистической значимости ($p = 0,085$). Единственным показателем, статистически значимо связанным с риском смерти был ОФВ1. При увеличении ОФВ1 на 1 л/сек риск смерти снижается на 15,5% и составляет 0,845 (95% ДИ 0,716-0,996, $p = 0,045$). Соответственно, подробно анализируем именно этот показатель.

303 пациента с НМРЛ в соответствии с показателем ОФВ1 находились в диапазоне от отсутствия нарушений ФВД, I, II степени бронхиальной обструкции до обструкции тяжелой и крайне тяжелой степени выраженности, которые наблюдались у 29 пациентов, когда диапазон границ находился в пределах 50% от должных величин. Следует отметить, что крайняя степень бронхиальной обструкции при поступлении в стационар была незаметна клинически, но проявилась и была зафиксирована в соответствии с показателями спирографии.

Таблица 2. Показатели ФВД у пациентов с НМРЛ

Лечение	ЖЕЛ	МОД	TIFFNO	ОФВ-1
Нет операции	101 (54,6%)	92 (49,7%)	98 (53,0%)	111 (60,0%)
Лобэктомия	119 (43,8%)	112 (41,2%)	116 (42,6%)	242 (89,0%)
Пневмонэктомия	33 (37,1%)	32 (36,0%)	33 (37,1%)	38 (42,7%)

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОД – минутный объем дыхания, TIFFNO – индекс Тиффно; ОФВ-1 – объем форсированного выдоха.

Table 2. Values of respiratory function in patients with NSCLC

Treatment	VC	MV	TIFFNO	FEV-1
Without surgery	101 (54.6%)	92 (49.7%)	98 (53.0%)	111 (60.0%)
Lobectomy	119 (43.8%)	112 (41.2%)	116 (42.6%)	242 (89.0%)
Pneumoectomy	33 (37.1%)	32 (36.0%)	33 (37.1%)	38 (42.7%)

Notes: VC – vital capacity of the lungs; MV – respiratory minute volume, TIFFNO – Tiffno index; FEV-1 – forced expiratory volume.

Стадии GOLD	ОФВ1/ЖЕЛ (Тиффно)	ОФВ-1 (%) от возрастной нормы
I легкая	ОФВ1/ЖЕЛ < 70%	80% ≤ ОФВ1
II степени	ОФВ1/ЖЕЛ < 70%	50% ≤ ОФВ1 < 80%
III тяжелой степени	ОФВ1/ЖЕЛ < 70%	30% ≤ ОФВ1 < 50%
IV крайне тяжелой степени	ОФВ1/ЖЕЛ < 70%	ОФВ1 < 30%

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ-1 – объем форсированного выдоха; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).

Chronic obstructive lung disease severity criteria according to GOLD	FEV1/VC (TIFFNO)	FEV-1 (%) from the age norm
I mild	FEV1/VC < 70%	80% ≤ FEV1
II-nd degree	FEV1/VC < 70%	50% ≤ FEV1 < 80%
III severe	FEV1/VC < 70%	30% ≤ FEV1 < 50%
IV extremely severe	FEV1/VC < 70%	FEV1 < 30%

Note: VC – vital capacity of the lungs; FEV-1 – forced expiratory volume; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Показатель	Границы	Нарушения
ОФВ-1, л/сек	2,9–2,6 (муж.) 2,0–1,8 (жен.)	2,5–2,1 1,8–1,4 1,3–0,8 < 0,8
ОФВ, %	85–75	72–55 54–35 < 35

Примечание: ОФВ-1 – объем форсированного выдоха.

Parameter	Normal Range	Disorders
FEV-1, л/сек	2.9–2.6 (males) 2.0–1.8 (females)	2.5–2.1 1.8–1.4 1.3–0.8 < 0.8
FEV, %	85–75	72–55 54–35 < 35

Note: FEV-1 – forced expiratory volume.

Показатель	ОР	95% ДИ ОР	p
ЖЕЛ	0,78	0,76–1,02	0,085
МОД	1,004	0,996–1,011	0,33
TIFFNO	0,994	0,985–1,002	0,13
ОФВ-1	0,845	0,716–0,996	0,045

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОД – минутный объем дыхания, TIFFNO – индекс Тиффно; ОФВ-1 – объем форсированного выдоха.

Indicator	RR	95% CI RR	p
VC	0,78	0,76–1,02	0,085
MV	1,004	0,996–1,011	0,33
TIFFNO	0,994	0,985–1,002	0,13
FEV-1	0,845	0,716–0,996	0,045

Notes: VC – vital capacity of the lungs; MV – respiratory minute volume, TIFFNO – Tiffno index; FEV-1 – forced expiratory volume.

Таблица 3. Критерии тяжести ХОБЛ по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких)

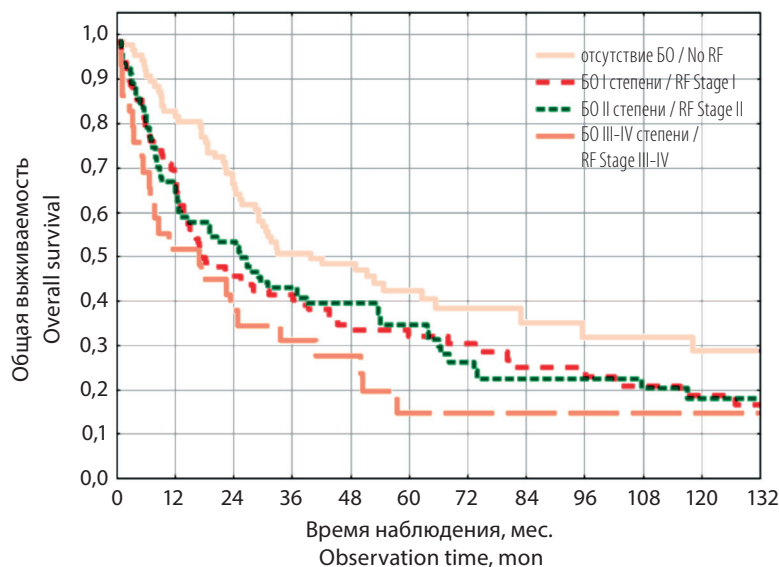
Table 3. Degrees of respiratory function impairment against spirometry values according to GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

Таблица 4. Границы ОФВ-1 в зависимости от должных величин и % от нормы

Table 4. FEV-1 range in the normal values and in % of the normal values

Таблица 5. Взаимосвязь риска смерти с показателями функции лёгких, моновариантный анализ

Table 5. Relationship between death risk and lung function indicators, monovariant analysis

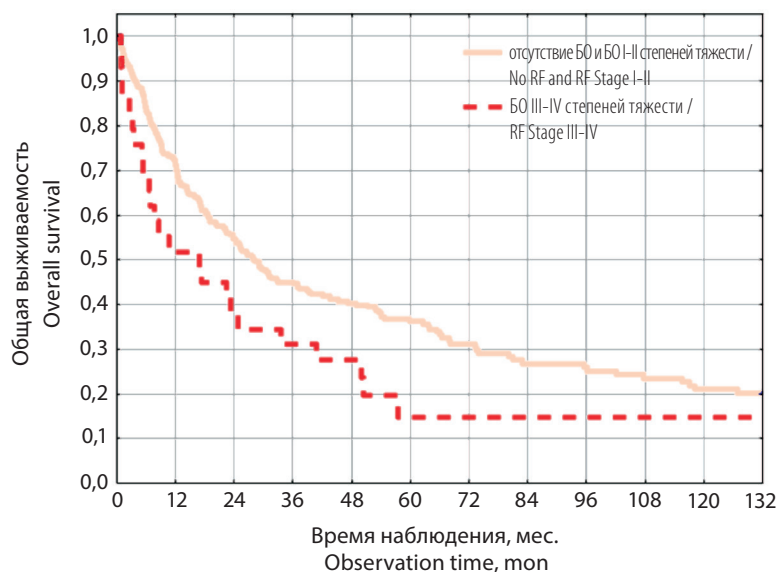


Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких.

Note: GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от степени бронхиальной обструкции (БО) по GOLD

Fig. 1. Overall survival of patients depending on the degree of airway obstruction according to GOLD



Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; ФВД – функция внешнего дыхания.

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; ФВД – функция внешнего дыхания.

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от степени бронхиальной обструкции в соответствии с GOLD и вида хирургического вмешательства при НМРП в соответствии с границами показателя ФВД 50%

Fig. 2. The overall survival of patients depending on the degree of airway obstruction according to GOLD and the type of surgical treatment of patients with NSCLC in accordance with the limits of the external respiration function (ERF) indicator of 50%

На рисунке 1 представлены графики общей выживаемости (ОВ) пациентов при разных степенях бронхиальной обструкции.

При сравнении всех 4-х групп выявлены статистически значимые различия ($p = 0,004$). При попарном сравнении установлено, что статистически значимо различаются между собой по ОВ следующие группы: пациенты с отсутствием бронхообструкции и пациенты с бронхиальной обструкцией лёгкой степени ($p = 0,021$), отсутствием бронхообструкции и бронхиальной обструкцией III-IV степени ($p = 0,006$), группы с отсутствием бронхообструкции и бронхиальной обструкцией II степени различаются между собой с уровнем значимости различий $p = 0,056$. 5-летняя ОВ в 4-х группах с отсутствием и разной степенью бронхиальной обструкции составила соответственно: 42,4% (SE5,5%), 32,0% (SE4,9%), 34,5% (SE5,1%) и 14,8% (SE7,1%) при медиане ОВ 37,3 мес., 17,1 мес., 25,1 мес. и 13,8 мес.

При сравнении ОВ 29 пациентов с бронхиальной обструкцией III и IV степени с объединённой группой остальных пациентов значимость различий составила $p = 0,053$ (рис. 2).

При делении пациентов на группы с отсутствием бронхиальной обструкции и её присутствием получены статистически значимые различия при сравнении общей выживаемости ($p = 0,004$) (рис. 3).

5-летняя ОВ 87 пациентов с отсутствием бронхиальной обструкции составила 42,4% (SE 5,5%), медиана ОВ 37,3 мес., в то время как у пациентов при наличии бронхообструктивных нарушений любой степени выраженности 30,8% (SE 3,2%), медиана ОВ 20,4 мес.

На рисунке 4 представлены графики выживаемости для пациентов с различной степенью бронхиальной обструкции после оптимальной по объёму операции лобэктомии.

Как видно на графике, отдалённые результаты лечения при разных степенях бронхиальной обструкции после лобэктомии схожи с результатами лечения для всей когорты пациентов.

5-летняя ОВ 38 пациентов с отсутствием бронхообструктивных нарушений составила 43,7% (SE 8,5%), медиана ОВ – 39,9 мес., 39 пациентов с бронхообструктивными нарушениями I степени – 26,7% (SE 7,3%), медиана ОВ – 17,1 мес., 53 пациентов с бронхообструкцией II степени – 31,0% (SE6,5%), медиана ОВ – 19,9 мес., 12 пациентов с бронхообструкцией III-IV степени – 16,7% (SE 10,8%), медиана ОВ – 8,6 мес. ($p = 0,036$). При попарном сравнении ОВ в группах близкие к статистически значимым различия выявлены между пациентами с отсутствием бронхообструкции пациентами с каждой степенью бронхообструкции: $p = 0,070$, $p = 0,083$ и $p = 0,058$ соответственно. Статистически и клинически значимо различается ОВ у па-

циентов с отсутствием и наличием бронхиальной обструкции ($p = 0,024$), 5-летняя ОВ в объединённой группе пациентов с наличием бронхиальной обструкции составила 27,8% (SE 4,5%) с медианой ОВ 19,1 мес.

Обращает на себя внимание факт отсутствия клинически и статистически значимых различий в ОВ между группой пациентов с I и II степенями бронхиальной обструкции как после лобэктомии ($p = 0,79$), так и всей когорты пациентов ($p = 0,91$). Это позволяет сделать вывод о том, что для пациентов с НМРЛ I-III стадий наибольшее положительное влияние на результаты лечения оказывает отсутствие бронхообструктивных нарушений в соответствии с ФВД, а наибольшее отрицательное влияние – ХОБЛ тяжёлой и крайне тяжёлой степеней. Различия же в результатах лечения пациентов с I и II степенями бронхообструкции отсутствуют. Можно сделать предположение, что для пациентов, страдающих НМРЛ существуют другие границы в степенях бронхообструктивных нарушений, отличающиеся от общетерапевтических. Исследование этого вопроса будет проведено в дальнейшем.

Дискуссия и заключение

Нет сомнений, что функция внешнего дыхания позволяет оценить физиологические резервы легких. Однако, последние 10–15 лет при обследовании пациентов с НМРЛ методом спирометрии стали пренебрегать. Как было подчеркнуто выше, переоценка резервных показателей ФВД, характеризующих степень бронхиальной обструкции, резко повышает риск дыхательной недостаточности у пациентов, перенесших операцию на легких по поводу рака, а недооценка их приводит к необоснованному отказу в хирургическом лечении пациентам с сопутствующими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, которые могли бы перенести минимальный объем хирургического вмешательства. В заявлении Американской коллегии врачей-терапевтов и общества торакальных хирургов, опубликованном в журнале Chest в 2012 году сказано: «...стандартным лечением немелкоклеточного рака легкого I стадии (НМРЛ) является лобэктомия с систематической оценкой лимфатических узлов средостения. К сожалению, до 25% пациентов с НМРЛ I стадии не подходят для НМРЛ I стадии лобэктомии из-за тяжелой сопутствующей патологии», которая объективно может быть оценена с использованием показателей ФВД и состояния сердечно-сосудистой системы. То есть, по их мнению, даже при НМРЛ I стадии четверть пациентов не подлежит хирургическому лечению даже в минимальном объеме

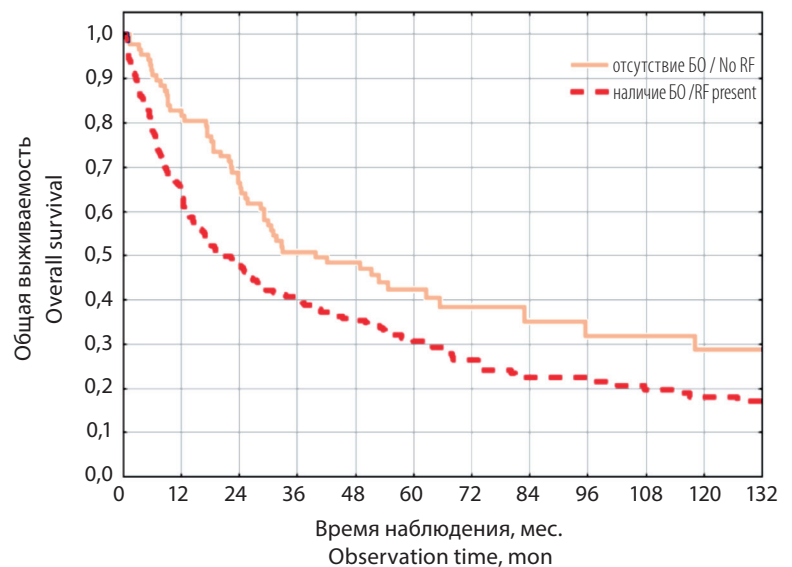
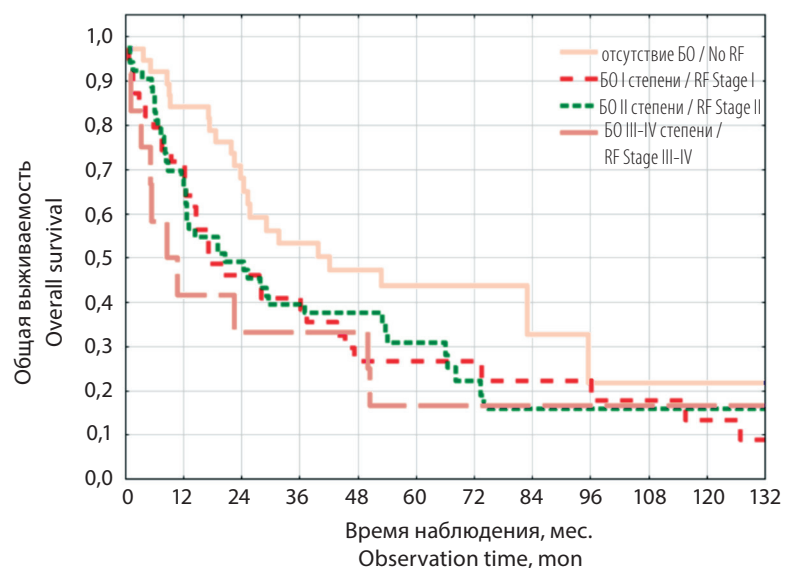


Рис. 3. Общая выживаемости пациентов с отсутствием и наличием бронхиальной обструкции (БО)

Fig. 3. Overall survival of patients in the absence and presence of airway obstruction



Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).

Note: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Рис. 4. Общая выживаемости пациентов после лобэктомии в зависимости от степени бронхиальной обструкции (БО) в соответствии с GOLD

Fig. 4. Overall survival of patients after lobectomy depending on the degree of airway obstruction according to GOLD

из-за малых резервных возможностей лёгочной системы [7].

В современной редакции Алгоритмов диагностики и лечения пациентов с злокачественными новообразованиями вообще нет четкого указания о необходимости оценки ФВД и соответствующих ей значений, характеризующих разные степени нарушений ФВД для пациентов с карциномой легкого

[9], в то время как в редакции Алгоритмов за 2012 г. в разделе «Диагностические мероприятия», подразделе «Определение степени распространения опухоли и функционального статуса больного» есть только одно предложение, касающееся дыхательной функции [8].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что функция внешнего дыхания, и в частности ОФВ1, показатели которой были получены в результате спирометрии клинически и статистически значимо влияют на общую выживаемость пациентов с НМРЛ, в том числе и после оптимальной по объёму операции – лобэктомии. При этом 5-летняя общая выживаемость пациентов с отсутствием бронхиальной обструкции в соответствии с показателями ФВД составила 42,4% (SE 5,5%) при медиане ОВ 37,3 мес., а при бронхообструктивных нарушениях тяжёлой степени в 3 раза меньше – 14,8% (SE 7,1%) при медиане 13,8 мес.

Учитывая полученные в настоящем исследовании результаты, а также приведённые выше заключения медицинских исследований, необходимо вернуться к обязательному выполнению спирометрии в комплексном обследовании пациентов с НМРЛ [10].

Выводы

1. Исследованы показатели спирометрии у пациентов с НМРЛ и их связь с отдалёнными результатами лечения. Установлено, что статистически значимую взаимосвязь с риском смерти от любых причин имеет показатель ОФВ1. При увеличении ОФВ1

на 1 л/сек риск смерти снижается на 15,5% и составляет 0,845 (95% ДИ 0,716–0,996, $p = 0,045$).

2. Общая выживаемость пациентов с разной степенью бронхообструкции, определяемой показателем ОФВ1, различается статистически значимо ($p = 0,004$). Общая 5-летняя выживаемость пациентов с отсутствием бронхообструктивных нарушений составила 42,4% (SE 5,5%) при медиане ОВ 37,3 мес. и статистически значимо отличалась от ОВ пациентов с бронхообструктивными нарушениями лёгкой степени ($p = 0,021$), 5-летняя ОВ для которых равнялась 32,0% (SE 4,9%) при медиане 17,1 мес., а также от выживаемости пациентов с бронхообструкцией III–IV степени ($p = 0,006$), которая в свою очередь составила 14,8% (SE 7,1%) при медиане 13,8 мес.

3. Общая выживаемость пациентов с разной степенью бронхообструкции после лобэктомии клинически и статистически значимо отличается от выживаемости пациентов с отсутствием таковых ($p = 0,024$), 5-летняя ОВ пациентов с бронхообструкцией составила 27,8% (SE 4,5%) с медианой ОВ 19,1 мес.

4. Отсутствие клинически и статистически значимых различий в ОВ между группой пациентов с I и II степенями бронхиальной обструкции как после лобэктомии ($p = 0,79$), так и всей когорты пациентов ($p = 0,91$) позволяет предположить, что для пациентов, страдающих НМРЛ существуют отличные от общетерапевтических градации степени нарушений ФВД.

Конфликт интересов авторов отсутствует.

REFERENCES

1. Zhukov N.V. Angiogenez kak faktor metastazirovaniya i mishen' dlya protivopuholevoj terapii (obzor literatury) [Angiogenesis as a metastasizing factor and a target for antitumor therapy (review of literature)]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2009, vol. 8, no. 4, pp. 27–33. (in Russian)
2. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ishemicheskaya bolezn' serdca u lic molodogo vozrasta: rasprostranennost' i serdechno-sosudistye faktory riska [Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. prevalence and cardio-vascular risk factors]. *Kardiologiya*, 2018, vol. 58, no. 10, pp. 53–58. doi: 10.18087/kardio.2018.10.10184. (in Russian)
3. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J of Thorac Oncol*, 2007, vol. 2, no. 8, pp. 706–714. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
4. Barahovskaya T.V. *Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih* [Chronic obstructive pulmonary disease]: ucheb. posobie. Irkutsk, 2015. 66 s. (in Russian)
5. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Chen R., Decramer M., Fabbri L.M., Frith P., Halpin D.M., López Varela M.V., Nishimura M., Roche N., Rodriguez-Roisin R., Sin D.D., Singh D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Agustí A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, vol. 195, no. 5, pp. 557–582.
6. Nazarova L.S., Zavjalov A.A., Tuzikov S.A., Volkova L.I. Ocenka osnovnykh pokazatelej funktsii vneshnego dyhaniya u bol'nykh rakom legkogo na etapah kombinirovannogo lecheniya [Assessment of external respiration function in lung cancer patients]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2007, no. 3, pp. 31–38. (in Russian)
7. Donington J.S., Kim Y.T., Tong B., Moreira A.L., Bessich J., Weiss K.D., Colson Y.L., Wigle D., Osarogiagbon R.U., Zweig J., Wakelee H., Blasberg J., Daly M., Backhus L., Van Schil P. Progress in the management of early-stage non-small cell lung cancer in 2017. *J of Thorac Oncol*, 2018, vol. 13, no. 6, pp. 767–778. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.002.
8. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy* [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms]: sb. nauch. st. / M-vo zdoravooxraneniya Resp. Belarus', Resp. nauch.-prakt. centr onkologii i med. radiologii im. N.N. Aleksandrova; pod red. O.G. Sukonko, S.A. Krasnogo. Minsk, 2012. 508 s. (in Russian)
9. Ob utverzhdenii klinicheskogo protokola «Algoritmy` diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy» [On approval of the clinical protocol "Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms"]: postanovlenie M-va zdoravooxraneniya Resp. Belarus', 6 iyulya 2018 g., № 60. Konsul'tantPlyus. Belarus' / OOO «YurSpektr», Nacz. centr pravovoj inform. Resp. Belarus'. Minsk, 2022. (in Russian)
10. Zhang H, Ni J, Cheng Q. Ventilation in patients with stage IIIB or above lung cancer. *Ann Transl Med*. 2021 Nov;9(22):1647. doi: 10.21037/atm-21-2203.

Поступила 21.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1525>

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКАРДИОТОМНОГО СИНДРОМА МАЛОГО СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

УДК [616.12-004.6-005.2-089.843-78:612.13]-06-08-039.71

Ключевые слова: кардиохирургия, аортокоронарное шунтирование, механическая поддержка кровообращения, искусственное кровообращение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Р.Г. Ярош, Л.Г. Шестакова. Факторы риска развития посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса у пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1525–1530.

Цель. Определить факторы риска развития посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса у пациентов после реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Методы. В исследование включено 157 пациентов, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Из них у 25 пациентов интраоперационно и в ранний послеоперационный период развился посткардиотомный синдром малого сердечного выброса (ПСМВ), рефрактерный к медикаментозной терапии, которым подключали механическую поддержку кровообращения (МПК), у 132 – ПСМВ не развился и МПК не подключали (группа сравнения).

Результаты. Проведено ретроспективное, наблюдательное исследование по типу “случай-контроль”. На основании унивариантного анализа были выделены факторы риска развития ПСМВ: дооперационная фракция

выброса левого желудочка (в Б-режиме) $< 45\%$, ОШ = 4,7 (95% ДИ 1,9 – 11,5, $p = 0,001$), выполнение операции на открытом сердце в течение острого периода инфаркта миокарда (30 дней) ОШ = 9,8 (95% ДИ 3,1 – 31,9, $p = 0,001$), повторное пережатие аорты ОШ = 5,8 (95% ДИ 1,1 – 30,9, $p = 0,049$), дисфункция коронарных шунтов, выявленная при шунтографии в раннем послеоперационном периоде ОШ = 54,7 (95% ДИ 13,6–219, $p = 0,001$).

Заключение. Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса – это тяжелое осложнение после выполнения хирургических операций на открытом сердце, приводящее к полиорганной недостаточности, вследствие системной гипоперфузии органов и тканей и характеризуется высокой госпитальной летальностью до 80%. Механическая поддержка кровообращения в этом случае является единственным методом лечения данной когорты пациентов.

RISK FACTORS FOR POSTCARDIOTOMY LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME AFTER ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

R. Yarosh, L. Shestakova

Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk

Key words: cardiosurgery, coronary artery bypass grafting, mechanical circulatory support, cardiopulmonary bypass.

FOR REFERENCES. R. Yarosh, L. Shestakova. Risk factors for postcardiotomy low cardiac output syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1525–1530.

Aim. To determine the risk factors for postcardiotomy syndrome of low cardiac output in patients after on-pump coronary artery bypass grafting.

Methods. The study included 157 patients who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. Intraoperatively and in the early postoperative period, 25 patients developed postcardiotomy low cardiac output syndrome (PLCOS), which was refractory to drug therapy and followed by mechanical circulatory support (MCS). 132 patients did not develop PLCOS and did not require MCS (comparison group).

Results. A retrospective, observational case-control study was carried out. Based on a univariate analysis, risk factors for the development of PLCOS were identified: preoperative left ventricular ejection fraction (LVEF) (B-mode) < 45%,

OR = 4.7 (95% CI 1.9–11.5, $p = 0.001$), open heart surgery during the acute period of myocardial infarction (10 days) OR = 20.5 (95% CI 3.8–109, $p = 0.001$), aorta reclumping OR = 5.8 (95% CI 1.1 – 30.9, $p = 0.049$), dysfunction of coronary bypass grafts detected by bypass imaging in the early postoperative period OR = 54.7 (95% CI 13.6–219, $p = 0.001$).

Conclusions. Postcardiotomy syndrome of low cardiac output is a severe complication after open-heart surgery, leading to multiple organ failure due to systemic hypoperfusion of organs and tissues and is characterized by a high hospital mortality rate of up to 80%. Mechanical support of blood circulation (MCS) in this case is the only method of treatment for this cohort of patients.

Введение

Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса (ПСМСВ) – выраженное нарушение систолической и/или диастолической функции сердца, которое развилось после основного этапа кардиохирургического вмешательства или в ранний послеоперационный период [1]. В литературе ПСМСВ встречается как послеоперационная дисфункция миокарда, послеоперационная кардиокциркуляторная дисфункция, острая кардиоваскулярная дисфункция, посткардиотомная сердечная недостаточность и посткардиотомный шок [2]. В этой связи частота развития его варьирует от 3% до 45%, в зависимости от критериев определения данного состояния [2, 3, 4]. Согласно заключению экспертов Европейской ассоциации Кардио-торакальных Хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgeon) / Организации Экстракорпоральной Поддержки Жизни (Extracorporeal Life Support Organization) / Общества Торакальных Хирургов (Society of Thoracic Surgeons) / Американской Ассоциации Торакальных Хирургов (American Association for Thoracic Surgery) под определением ПСМСВ обычно понимается неспособность отлучить пациента от искусственного кровообращения или развитие стойкого кардиогенного шока, несмотря на максимальное использование кардиотонических и вазопрессорных препаратов [5]. При этом госпитальная летальность остается очень высокой до 80% [6, 7].

Цель. Определить факторы риска развития посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса у пациентов после реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы

В исследование включено 157 пациентов, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Из них у 25 пациентов интраоперационно и в ранний послеоперационный период развился посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, рефрактерный к медикаментозной терапии с последующим подключением механической

поддержки кровообращения (МПК), у 132 – ПСМСВ не развился и МПК не подключали (группа сравнения).

Критериями включения в исследование были пациенты в возрасте 18–80 лет, которым было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса определяли на основании клинических критериев [8]:

1. Отсутствие возможности отлучения пациента от ИК без механической поддержки кровообращения: внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), обхода левого/правого желудочка, несмотря на введение инотропных и вазопрессорных препаратов.

2. Развитие кардиогенного шока, рефрактерного к инфузии двух и более инотропных и вазопрессорных препаратов (добутамин > 5 мкг/кг/мин, адреналин > 0,05 мкг/кг/мин, милринон > 0,3 мкг/кг/мин и норадреналин > 0,04 мкг/кг/мин) при условии достаточной волемии и преднагрузки.

Критерии исключения: пациенты с клапанными пороками при хронической ревматической болезни сердца, острые/хронические расслоения аневризмы аорты, ортотопическая трансплантация сердца, лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Установление острого инфаркта миокарда в анамнезе подтверждалось на основании одного из следующих признаков: клинические симптомы ишемии; новые значительные изменения сегмента ST-T или новая блокада левой ножки пучка Гиса; появление патологического зубца Q; визуализация новых очагов нежизнеспособного миокарда или появление новых зон его нарушенной сократимости; выявление интракоронарного тромбоза при ангиографии.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5), IBM SPSS Statistics (IBM Company, версия 23) и Microsoft Office Excel 2016. Проверку распределения производили с помощью описательной статистики, графическими методами, а также с использованием статистического критерия Shapiro-Wilk

для небольших выборок ($n < 60$) и Колмагорова – Смирнова (при выборке $n > 60$). Данные с нормальным распределением сравнивались при помощи критерия t-Стьюдента, представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описывались с помощью Me (медиана) и Q1 и Q3 (квартили) в связи с тем, что они мало подвержены воздействию крайних вариантов. Сравнение совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ) проводили с помощью критериев Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и хи-квадрат Пирсона для качественных признаков. Построены графики по типу “ящик с усами” с указанием медиан и 25-го, и 75-го процентилей. Различия в показателях начинали считать достоверными с $p < 0,05$ (5 %). На основании унивариантного анализа, была проведена логистическая регрессия для определения математической модели развития ПСМСВ.

Результаты

Проведено ретроспективное исследование по типу “случай-контроль”. В исследование включено 157 пациентов, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Из них у 25 пациентов интраоперационно и в ранний послеоперационный период развился посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, рефрактерный к медикаментозной терапии с последующим подключением механической поддержки кровообращения, в группу сравнения вошли 132 пациента. Группы сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (таблица 1). В 68% ($n = 17$) случаев МПК была представлена внутриаортальной баллонной контрапульсацией, либо в комбинации с экстракорпоральной мембранной оксигенацией – 28% ($n = 7$), в 4% ($n = 1$) – обходом левого желудочка.

По данным эхокардиографии дооперационная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в Б-режиме была достоверно ниже в группе ПСМСВ по сравнению с группой сравнения: Me 41 (33,5; 53,5) % против Me 52 (46; 58) %, $p < 0,05$ (рисунок 1).

На основании ROC- анализа, было выявлено, что фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) = 45% (Sn 80,3% Sp 60%, AUC = 0,699, 95% ДИ 0,558 – 0,799, $p = 0,005$) является точкой отсечения и имеет наилучшую предиктивную способность развития ПСМСВ. При ФВ ЛЖ менее 45% отношение шансов развития ПСМСВ составляет ОШ = 4,7 (95% ДИ 1,9 – 11,5, $p = 0,001$) (таблица 2).

В группе ПСМСВ у 32% ($n = 8$) пациентов аорто-коронарное шунтирование было выполнено в течение 30-дневного периода

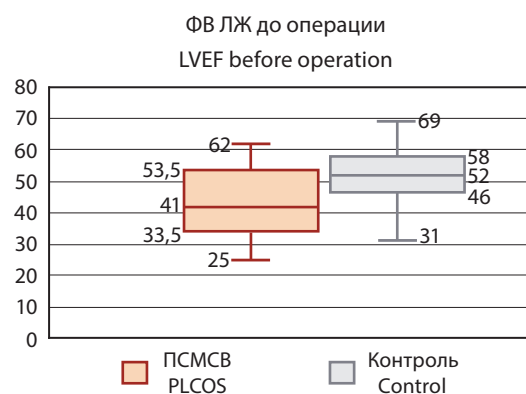
Параметр	Исследуемая группа ПСМСВ	Группа сравнения	Р-значение
Количество наблюдений	25	132	–
Пол (ж)	6 (24%)	19 (14,4%)	0,23
Возраст	61,1 $\pm$ 8,7	60,5 $\pm$ 9,3	0,77
Сахарный диабет	9 (36%)	35 (26,5%)	0,34
Хроническая болезнь почек	8 (32%)	30 (22,7%)	0,32
Фибрилляция предсердий	1 (4%)	8 (6,1%)	0,69
Легочная гипертензия	0 (0%)	3 (2,3%)	1
Ишемическая кардиомиопатия	4 (16%)	13 (9,8%)	0,48
Класс ХСН			
I/II	16 (64%)	96 (72,7%)	0,48
III/IV	7 (28%)	35 (26,3%)	0,61

Примечание: ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Indicator	PLCOS Study group	Comparison group	p-value
No. of cases	25	132	–
Sex (f)	6 (24%)	19 (14.4%)	0.23
Age	61.1 $\pm$ 8.7	60.5 $\pm$ 9.3	0.77
Diabetes mellitus	9 (36%)	35 (26.5%)	0.34
Chronic kidney disease	8 (32%)	30 (22.7%)	0.32
Atrium fibrillation	1 (4%)	8 (6.1%)	0.69
Pulmonary hypertension	0 (0%)	3 (2.3%)	1
Ischemic cardiomyopathy	4 (16%)	13 (9.8%)	0.48
NYHA Class			
I/II	16 (64%)	96 (72.7%)	0.48
III/IV	7 (28%)	35 (26.3%)	0.61

Note: PLCOS – postcardiotomy low cardiac output syndrome, NYHA Class – New York Heart Association classification.

после острого инфаркта миокарда, а в группе сравнения – у 4,5 % ($n = 6$) пациентов. На основании унивариантного анализа было выявлено, что аорто-коронарное шунтирование, выполненное в условиях искусственного кро-



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса
LVEF – left ventricle ejection fraction, PLCOS – postcardiotomy low cardiac output syndrome

Таблица 1.
Клинико-демографическая характеристика групп

Table 1.
Clinical and demographic characteristic

Рисунок 1.
Фракция выброса левого желудочка (в Б-режиме) до операции аорто-коронарного шунтирования

Figure 1.
Left ventricle ejection fraction (B-mode) before coronary artery bypass graft

Таблица 2. Дооперационные факторы риска развития посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса (ПСМСВ)

Параметр	Хи-квадрат	p-значение	ОШ	95% ДИ
ФВ ЛЖ (Б-режим) < 45 %	11,6	0,002	4,7	1,9–11,5
ОИМ (30-дневный период)	16,7	0,001	9,8	3,1–31,9
ОИМ (10-дневный период)	24,1	0,001	20,5	3,8–109

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОИМ – острый инфаркт миокарда

Table 2. Preoperative risk factors postcardiotomy low cardiac output syndrome (PLCOS)

Indicator	Chi-square	p-value	OR	95% CI
LV EF (B-mode) < 45 %	11,6	0,002	4,7	1,9–11,5
AMI (30-day period)	16,7	0,001	9,8	3,1–31,9
AMI (10-day period)	24,1	0,001	20,5	3,8–109

Note: LV EF – left ventricle ejection fraction, AMI – acute myocardial infarction.

вообращения в течение 30 дней после острого инфаркта миокарда увеличивает риск развития ПСМСВ ОШ = 9,8 (95% ДИ 3,1–31,9), $p = 0,001$, а в 10-дневный период ОШ = 20,5 (95% ДИ 3,8–109), $p = 0,001$ (таблица 2).

Длительность ишемии миокарда при аорто-коронарном шунтировании достоверно ниже в группе ПСМСВ Ме 61,0 (44,8; 79,0) мин. по сравнению с группой сравнения Ме 79,0 (58; 103), $p = 0,01$, (рисунок 2). Снижение времени ишемии миокарда в исследуемой группе было обусловлено применением метода бокового отжатия аорты. При восстановлении сердечной деятельности, после основного этапа операции, в связи с изменениями на электрокардиограмме у 12% ($n = 3$) в группе ПСМСВ и у 2,3% ($n = 3$) в группе сравнения было произведено повторное пережатие аорты для ре-АКШ ишемия-свя-

занной зоны. Повторное пережатие аорты увеличивает риск развития ПСМСВ ОШ = 5,8 (95% ДИ 1,1 – 30,9), $p = 0,047$. Достоверного различия времени искусственного кровообращения между группами не выявлено: Ме 107,0 (75,0; 160,3) и Ме 105,0 (83; 132) минут соответственно, $p = 0,96$ (рисунок 3).

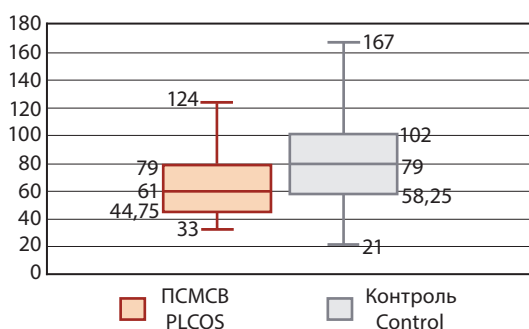
Интраоперационно и в ранний послеоперационный период у 60% ($n = 15$) пациентов с ПСМСВ наблюдались изменения на электрокардиограмме: преимущественно (80%) подъёмы сегмента ST во II, III, avf, в 20% – жизнеугрожающие нарушения ритма: фибрилляция желудочков, с последующей сердечно-легочной реанимацией и экстренным подключением МПК. По данным коронарографии, в группе ПСМСВ в 56% случаев ($n = 14$) были выявлены затруднения проходимости контраста по шунтам в ранний послеоперационный период, из них: в 78,6% ($n = 11$) выявлен стеноз дистального анастомоза, у 14,3% ($n = 2$) – стаз контраста и у 7,1% ($n = 1$) – спазм коронарных артерий. Вследствие чего у 28,6% ($n = 4$) было выполнено эндоваскулярная баллонная дилатация (ЭБД) и стентирование коронарных артерий, 14,3% ($n = 2$) – экстренная повторная реваскуляризация миокарда. В группе сравнения у 2,3% ($n = 3$) пациентов были выявлены изменения по данным коронарографии в ранний послеоперационный период, которым было выполнено ЭБД и стентирование. Дисфункция коронарных шунтов, выявленная при шунтографии в раннем послеоперационном периоде, увеличивает риск возникновения ПСМСВ ОШ = 54,7 (95% ДИ 13,6–219, $p = 0,001$).

Несмотря на то, что в группе ПСМСВ время ишемии достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, на развитие ПСМСВ время ишемии миокарда существенно не повлияло: коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,15$, $p = 0,058$. А дисфункция коронарных шунтов – напротив имеет четкую линейную зависимость развития ПСМСВ: коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,633$, $p = 0,01$.

Для проведения однофакторной логистической регрессии в анализ были включены 17 факторов риска: возраст ($p = 0,45$), пол ($p = 0,92$), площадь поверхности тела ($p = 0,06$), сахарный диабет ($p = 0,32$), артериальная гипертензия ($p = 0,05$), хроническая болезнь почек ($p = 0,32$), легочная гипертензия ($p = 0,95$), функциональный класс III и IV по NYHA ($p = 0,27$), ишемическая кардиомиопатия ($p = 0,47$), фибрилляция предсердий ($p = 0,87$), инфекционный эндокардит ($p = 0,83$), операции на сердце в анамнезе ($p = 0,05$), выполнение АКШ в 30-дневный период острого инфаркта миокарда ($p = 0,01$), повторное пережатие аорты ($p = 0,049$), время искусственного кровообращения ($p = 0,5$), длительность ишемии миокарда ($p = 0,03$), фракция выброса ле-

Рисунок 2. Время ишемии миокарда при аорто-коронарном шунтировании (мин.)

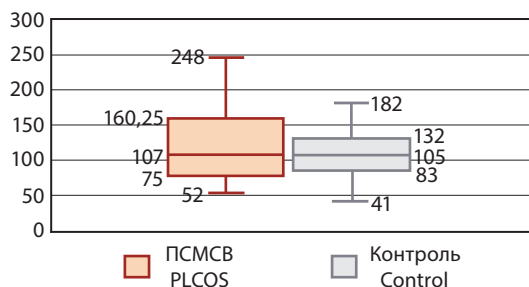
Figure 2. Aortic cross-clamp time during on-pump coronary artery bypass graft



ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса.
PLCOS – postcardiotomy low cardiac output syndrome.

Рисунок 3. Время искусственного кровообращения (мин.) при аорто-коронарном шунтировании

Figure 3. Cardiopulmonary bypass time (min) during on-pump coronary artery bypass graft



ПСМСВ – посткардиотомный синдром малого сердечного выброса
PLCOS – postcardiotomy low cardiac output syndrome

вого желудочка < 45% ($p = 0,02$). Достоверно значимые факторы риска были последовательно включены в модель логистической регрессии (goodness-of-fit Hosmer and Lemeshow Test – 0,35, Nagelkerke R Square – 0,730 и 94,9 % верно распознанных случаев). Дооперационная фракция выброса левого желудочка менее 45% (ОШ = 4,7; 95% ДИ 1,9 – 11,5, $p = 0,001$), выполнение операции на открытом сердце в течение острого периода инфаркта миокарда (30 дней) (ОШ = 9,8; 95% ДИ 3,1 – 31,9, $p = 0,001$), повторное пережатие аорты (ОШ = 5,8; 95% ДИ 1,1 – 30,9, $p = 0,049$), а также дисфункция шунтов в ранний после операционный период (ОШ = 54,7; 95% ДИ 13,6-219, $p = 0,001$) были определены как предикторы развития ПСМСВ (таблица 3).

На основании логистической регрессии была разработана математическая модель определения вероятности развития ПСМСВ в периоперационном периоде:

$$P = \frac{1}{1 + e^{(3,29 \cdot \text{ФВ}(45) - 3,42 \cdot \text{ОИМ}(30\text{-дн}) - 3,41 \cdot \text{ППА} - 6,69 \cdot \text{ДШ} - 5,69)}} \times 100\%,$$

где: P – вероятность наступления события, %.

ФВ(45) – фракция выброса левого желудочка в Б-режиме (принимает значение 0, если ФВ более 45% и 1 – если менее 45%).

ОИМ (30-дн) – аортокоронарное шунтирование, выполненное в период острого инфаркта миокарда (30 дней).

ППА – повторное пережатие аорты во время операции.

ДШ – дисфункция шунтов в раннем послеоперационном периоде (принимает значение 0, если шунты проходимы и 1 – если обнаружена дисфункция шунтов).

Модель логистической регрессии была проверена при помощи ROC – анализа. Площадь под кривой при этом составила AUC 0,946 (95% ДИ 0,888 – 0,995), $p = 0,001$ (рисунок 4).

В исследовании были определены факторы риска развития ПСМСВ, разработана математическая модель прогнозирования ПСМСВ, проверенная при помощи ROC – анализа.

Обсуждение

ПСМСВ является одним из наиболее серьезных осложнений после хирургических операций на открытом сердце, характеризующийся гипоперфузией органов и тканей и приводящий к полиорганной недостаточности. В последнее время было опубликовано несколько крупных когортных исследований [9, 10], в которые вошли 814 и 605 пациентов, перенесших операцию реваскуляризации миокарда, частота развития ПСМСВ составила 16,1% и 14,7% соответственно. Определение факторов риска развития ПСМСВ

Таблица 3. Логистическая регрессия

Параметр	Б-коэф.	P-значение	ОШ	95% ДИ	
ОИМ (30 дней)	3,419	0,007	30,532	5,050	184,597
ФВ ЛЖ < 45 %	3,297	0,006	27,041	2,634	277,613
Повторное пережатие аорты	3,409	0,041	30,224	1,145	797,677
Дисфункция шунтов	6,695	0,000	808,194	55,442	11781,314
Константа	-5,690	0,000	0,003	–	–

Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда в течение 30 дней до операции, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Table 3. Logistic regression

Indicator	B	p-value	OR	95% CI	
AMI (30 day)	3,419	0,007	30,532	5,050	184,597
LV EF < 45 %	3,297	0,006	27,041	2,634	277,613
Aorta reoccluding	3,409	0,041	30,224	1,145	797,677
Shunt dysfunction	6,695	0,000	808,194	55,442	11781,314
Constant	-5,690	0,000	0,003	–	–

Note: AMI – acute myocardial infarction until 30 day before operation, LV EF – left ventricle ejection fraction.

остается актуальным и представляет большой интерес среди исследователей. Так, в исследовании Ding и др. [11] возраст > 65 лет (ОШ = 1,85; 95% ДИ 1,27-3,76), сниженная фракция выброса левого желудочка менее 50 % (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,53-4,54) и выполнение АКШ в условиях искусственного кровообращения (ОШ = 2,16; 95% ДИ 1,53-4,86) являются факторами риска развития ПСМСВ. Схожие результаты были выявлены и в исследовании Sa [9]: возраст > 60 лет (ОШ = 2,00; 95% ДИ 1,20 – 6,14, $p = 0,009$), АКШ в условиях ИК (ОШ = 2,16; 95% ДИ 1,40 – 7,08, $p = 0,006$), срочность операции (ОШ = 4,71; 95% ДИ 1,34 – 26,55, $p = 0,028$), неполная реваскуляризация (ОШ = 2,62; 95% ДИ 1,32 – 5,86, $p = 0,003$), и ФВ ЛЖ < 50%.

Влияние длительности ишемии миокарда и времени искусственного кровообращения остается дискуссионным вопросом, поскольку проведение перфузии и защита миокарда во время операции зависит от при-

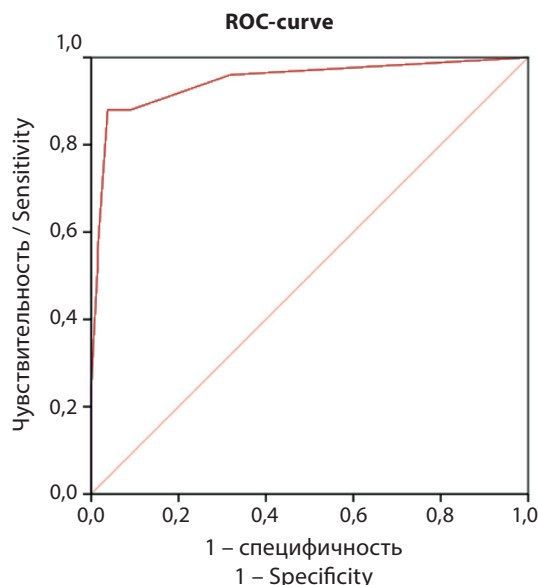


Рисунок 4. Проверка прогностической модели при помощи ROC – анализа

Figure 4. Checking the predictive model using ROC analysis

нятых в кардиохирургических центрах стандартов. Так, в своем исследовании Algarni [12] определил, что частота развития ПСМСВ после АКШ существенно ниже при использовании микроплегии по сравнению со стандартной холодовой (4 °С) кровяной кардиopleгией: 2,7% и 5% соответственно, $p = 0,001$. А использование тепловой (29 °С) кровяной кардиopleгии увеличивало частоту развития ПСМСВ по сравнению с холодовой (7 °С): 16% и 2,4% соответственно, $p = 0,006$ [13]. В исследовании Moh'd [14] длительность пережатия аорты более 51 минуты сопровождалось большей вероятностью подключения внутриаортальной баллонной контрапульсацией и применением инотропной и вазоактивной терапии (ОШ = 9,1, 95% ДИ 5,5-15). В своей работе Kamal [15] изучал 2 группы пациентов ($n = 100$), которым было выполнено АКШ: группа со сниженной ФВ ЛЖ (менее 50%) и нормальной (более 50%), и не получил достоверных различий во времени искусственного кровообращения: $73,5 \pm 20$ мин. и $71,7 \pm 18$ мин., $p = 0,64$, а также в длительности ишемии миокарда: $44,4 \pm 13,2$ мин. и $44,9 \pm 10,3$ мин., $p = 0,93$. Однако, частота развития ПСМСВ была выше в группе со сниженной ФВ ЛЖ: 44% ($n = 22$) по сравнению с нормальной – 26% ($n = 13$), $p = 0,04$.

Оптимальные сроки коронарного шунтирования после острого инфаркта миокарда (ОИМ) остаются предметом ожесточенных споров. При выполнении АКШ

в сроки < 6 часов после ОИМ, 6 часов-1 день, 2–3 дня, 4–10 дней, 11–20 дней и 21–30 дней госпитальная летальность составила соответственно: 26,3%, 14,3%, 11,9%, 6,1%, 4,2% и 3,1% по сравнению с группой без ОИМ 2,5% [16]. Выполнение АКШ в условиях искусственного кровообращения в сроки от 3 до 14 суток после Q-инфаркта миокарда приводит к увеличению летальности и развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде: ОР осложнений АКШ в указанные сроки составляет 1,64 [95% ДИ 1,2-2,24] [17]. Схожие результаты мы получили и в нашем исследовании: выполнение АКШ до 30 дней увеличивает риск развития ПСМСВ ОШ = 9,8 (95% ДИ 3,1-31,9), $p = 0,001$, а в 10-дневный период – ОШ = 20,5 (95% ДИ 3,8-109), $p = 0,001$.

Заключение

Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса по-прежнему остается большой проблемой в кардиохирургии. Несмотря на современные методы защиты миокарда и механической поддержки кровообращения, госпитальная летальность составляет до 80%. Дифференцированный подход хирурга к срокам выполнения аорто-коронарного шунтирования: в период более 30 дней после острого инфаркта миокарда, позволит снизить частоту развития, а в следствие и госпитальную летальность от ПСМСВ.

REFERENCES

- Masse L., Antonacci M. Low Cardiac Output Syndrome: Identification and Management. *Crit Care Nurs Clin N Am*, 2005, vol. 17, no. 4, pp. 375-383. DOI: 10.1016/j.jccell.2005.07.005.
- Pérez Vela J.L., Martín Benítez J.C., Carrasco Gonzalez M., de la Cal López M.A., Hinojosa Pérez R., Sagredo Meneses V., del Nogal Saez F. Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva*, 2012, vol. 36, no. 4, pp. 277-287. DOI: 10.1016/j.medint.2012.01.016.
- Maganti M., Rao V., Borger M.A., Ivanov J., David T.E. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*, 2005 vol. 112 (9 Suppl), pp. 488-452. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526087
- Patel H.J., Likosky D.S., Pruitt A.L., Murphy E.T., Theurer P.F., Prager R.L. Aortic valve replacement in the moderately elevated risk patient: A population-based analysis of outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2016, vol. 102, pp. 1466-1472. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.038.
- Lorusso R., Whitman G., Milojevic M., Raffa G., McMullan D.M., Boeken U., Haft J., Bermudez C., Shah A., D'Alessandro D.A. 2020 EACTS/ELSO/STS/AATS expert consensus on post-cardiotomy extracorporeal life support in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, vol. 161, no. 4, pp. 1287-1331.
- Rastan A.J., Dege A., Mohr M., Doll N., Falk V., Walther T., Mohr F.W. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, vol. 139, no. 2, pp. 302-311.
- Li C.-L., Wang H., Jia M., Ma N., Meng X., Hou X.-T. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: a retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, vol. 149, no. 5, pp. 1445-1450.
- Ellenberger C., Sologashvili T., Cikirikcioglu M., et al. Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*, 2017, vol. 20, Iss. 3, pp. 287-295. 10.4103/aca.ACA_60_17.
- de Oliveira Sá M.P.B., Costa Nogueira J.R., Ferraz P.E., Figueiredo O.J., Palmeira Cavalcante W.C., Palmeira Cavalcante T.C., da Silva H.T.T., Santos C.A., de Albuquerque Lima R.O., Vasconcelos F.P., de Carvalho Lima R. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2012, vol. 27, no. 2, pp. 217-223. DOI: 10.5935/1678-9741.20120037.
- Mugayar Bianco A.C., Timmerman A., Paes A.T., Gun C., Ramos R.F., Pereira Freire R.B., Conde Vela C.N., de Paiva Fagundes J.A.A., Behrmann Martins L.C., Piegas L.S. Prospective risk analysis in patients submitted to myocardial revascularization surgery. *Arq Bras Cardiol*, 2005, vol. 85, no. 4, pp. 254-261.
- Ding W., Ji Q., Shi Y., Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J*, 2015, vol. 56, no. 2, pp. 144-149. DOI: 10.1536/ihj.14-231.
- Khaled D., Algarni, Richard D., Weisel, Christopher A., Caldaroni, Manjula Maganti, Katherine Tsang, Terrence M. Yau. Microplegia During Coronary Artery Bypass Grafting Was Associated With Less Low Cardiac Output Syndrome: A Propensity-Matched Comparison. *The Ann. of Thorac Surgery J*, 2013, vol. 95, Iss. 5, pp. 1532-1538.
- Cristian Rosu, Maxime Laflamme, Clotilde Perrault-Hébert, Michel Carrier, Louis P. Perrault. Decreased incidence of low output syndrome with a switch from tepid to cold continuous minimally diluted blood cardioplegia in isolated coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, vol. 15, Iss. 4, pp. 655-660. DOI: 10.1093/icvts/ivs294
- Moh'd A.F., Al-Odwan H.T., Altarabsheh S., Makahleh Z.M., Khasawneh M.A. Predictors of aortic clamp time duration and intensive care unit length of stay in elective adult cardiac surgery. *Egypt Heart J*, 2021, vol. 73, no. 1, pp. 92. DOI: 10.1186/s43044-021-00195-0. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.056.
- Yasser A. Kamal, Shady E.M. Al-Elwany, Ahmed M.F. Ghoneim, Ahmed M.K. El-Minshawy. Predictors of adverse effects after coronary artery bypass grafting in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Egypt Heart J*, 2017, vol. 25, no. 1, pp. 20-27. doi:10.1016/j.jescts.2017.02.002.
- Assmann A., Boeken U., Akhyari P., Lichtenberg A. Appropriate timing of coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg J*, 2012, vol. 60(7), pp. 446-51. doi: 10.1055/s-0032-1304542.
- Хирургическая реваскуляризация миокарда у больных с острым течением ишемической болезни сердца / Ю.П. Островский, Л.Г. Гелис, Е.А. Медведева, А.П. Шкет // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – № 4. – С. 14-18.

Поступила 14.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1531>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С СОПУТСТВУЮЩИМ МИОПАТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *LMNA* И *KCNH2*

С.М. Комиссарова¹, Н.М. Ринейская¹, Н.Н. Чакова², Т.В. Долматович²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220036, ул. Розы Люксембург, д. 110Б, Минск¹ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», 220072, ул. Академическая, д. 27, Минск, Республика Беларусь²

УДК 616.127-021.3-091.8-06:575.224.22

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, миопатический синдром, мутации в генах *LMNA* и *KCNH2*.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, Н.Н. Чакова, Т.В. Долматович. Клинический случай некомпактной кардиомиопатии с сопутствующим миопатическим синдромом и мутациями в генах *LMNA* и *KCNH2*. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1531–1534.

Представлено клиническое наблюдение пациента с некомпактной кардиомиопатией, ранним развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, миопатическим синдромом и мутациями в генах *LMNA* и *KCNH2*. Обсуждены вопросы диагностики на основе визуализирующих технологий, сложной дифференциальной диагностики некомпактной кардиомиопатии и дилатационной кардио-

миопатии, а также основные принципы лечения. Приведены основные положения европейских и американских экспертов по концепции выделения ламино-ассоциированных кардиомиопатий для обязательного молекулярно-генетического тестирования и в случае ее идентификации, ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти.

Ген *LMNA* расположен на хромосоме 1q21.22, включает 12 экзонов и кодирует два белка ядерных промежуточных филаментов. Ламины А и С представляют собой две основные изоформы белков ядерной оболочки. Они участвуют в репликации ДНК, регуляции клеточного цикла, поддержании дифференцировки ядерной стабильности, расположении пор, экспрессии генов и передаче сигнала. Ламины А и С широко экспрессируются в скелетных и сердечной мышцах [1].

Мутации в гене *LMNA* вызывают ряд редких и разнообразных заболеваний, называемых ламинопатиями [2]. Многочисленные функции ламина, в которые он вовлечен, объясняют широкий спектр заболеваний, за которые он может быть ответственен [1]. Worman H. и Bonne G. [3] предлагают 4 основных класса ламинопатий в соответствии с основными признаками и симптомами: заболевания поперечно-полосатых скелетных мышц и сердечной мышцы, синдромы липодистрофии, периферическая нейропатия и преждевременное старение. В настоящее время существует по крайней мере 12 клинически различных заболеваний, которые демонстрируют специфичный *LMNA* фенотип. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)

является наиболее распространенной формой кардиомиопатии, ассоциированной с *LMNA* и варианты этого гена составляют от 5 до 10% семейной формы ДКМП и от 2 до 5% sporadicческой ДКМП [4]. Однако есть данные о мутации в этом гене и у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП).

Кардиомиопатии, ассоциированные с *LMNA* часто сочетаются как с тахикардиями, так и с брадикардиями. Обычно ламинопатии связаны с суправентрикулярными аритмиями и нарушениями проводимости, реже с желудочковыми тахикардиями с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС).

Поражение сердца при ламинопатиях, дебютирующих у взрослых, часто сопровождается скелетно-мышечными расстройствами различной степени выраженности: мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса, пояснично-конечностной мышечной дистрофией [5], болезнью Шарко-Мари-Тута и другими периферическими миопатиями.

В качестве примера представляем клинический случай ламино-ассоциированной некомпактной кардиомиопатии с сопутствующим миопатическим синдромом.

Пациентка Ж. – 1970 г.р., женщина нормального телосложения, рост 163 см, вес 60 кг. Семейный анамнез отягощен наличием на-

Рисунок 1.
Трансторакальная ЭхоКГ.
Апикальная
четырёхкамерная
проекция. Систолическая
дисфункция левого
желудочка (ФВ ЛЖ –
39%). Выраженная
трабекулярность
верхушечного сегмента
ЛЖ с распространением
на переднебоковую
стенку средних
сегментов, $NC/C \geq 2,1$

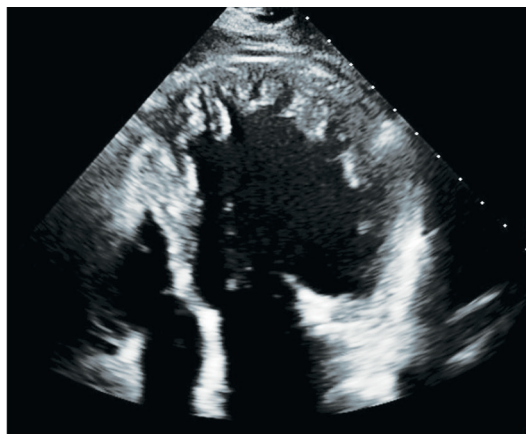


Figure 1.
Transthoracic
echocardiogram.
Apical four-chamber
projection. Systolic
dysfunction of the left
ventricle (LVEF 39%).
Marked trabecular
structure of the LV
apex spreading
to the anterior-lateral wall
in the middle segments,
 $NC/C \text{ ratio} > 2.1$

рушений ритма сердца у матери и младшей сестры (фибрилляция предсердий). Первые жалобы на сердцебиения, головокружения и слабость появились в возрасте 36 лет. На ЭКГ были выявлены: синусовый ритм, единичные суправентрикулярные экстрасистолы, эпизоды фибрилляции предсердий (ФП) с ЧСС 85 в мин. При ЭхоКГ структурно-функциональной патологии не обнаружено: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) 48 мм, конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) 29 мм, конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) 123 мл, конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) 47 мл, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 60 %. Через 6 лет в возрасте 42 лет пациентка госпитализирована в Республиканский научно-практический центр “Кардиология” с клиническими признаками сердечной недостаточности, соответствующие ФК III NYHA с жалобами на одышку, приступы удушья по ночам, сердцебиения, пресинкопальные состояния. Перкуторно – расширение границ сердца, разлитой верхушечный толчок, аускультативно – сердечные тоны приглушены, систолический шум на верхушке сердца и над мечевидным отростком. Периферических отеков голеней и стоп не обнаружено, выявлены признаки умеренно выраженной гипотрофии мышц голеней и мышц плечевого пояса с умеренно сниженными периостальными рефлексам.

В возрасте 45 лет у пациентки впервые появилась мышечная слабость, неврологами был верифицирован диагноз: миодистрофия конечностно-поясная Эрбо-Рота с умеренно выраженным проксимальным парапарезом, лёгким дистальным в разгибателях ног. Определить возраст дебюта заболевания сложно, однако слабость, трудности при быстрой ходьбе, беге пациентка испытывала с детства. В возрасте 45 лет по мере прогрессирования заболевания эти симптомы усилились, появились изменения в осанке, и походка стала переваливающаяся.

На ЭКГ регистрировали фибрилляцию предсердий с ЧСС 75–89 уд в мин, блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса, интервал QTc 430 мс. При ЭхоКГ выявлено снижение ФВ ЛЖ до 39%, умеренная дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ 59 мм, КСР ЛЖ 47 мм, КДО ЛЖ 140 мл, КСО ЛЖ 85 мл), митральная регургитация II степени, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) 21 мм, фракционное изменение площади (ФИП) 40%, TAPSE 12 мм, трикуспидальная регургитация II степени, СДЛА 24 мм рт. ст.; диффузный гипокинез и акинез передне-перегородочного, нижнего и средне-перегородочного сегментов ЛЖ; трабекулярное строение верхушки ЛЖ с распространением на передне-боковую стенку и средние сегменты, соотношение $NC/C > 2,1$ (рис. 1).

По данным МРТ выявлены признаки дилатации ЛЖ (КДО 311 мл, КСО 191 мл), систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ 35%) и правого желудочка (ФВ ПЖ 41%), диффузный гипокинез, повышенная трабекулярность верхушки и передне-боковой стенки ЛЖ с соотношением $NC/C > 2,3$, удовлетворяющей критериям НКМП (Petersen) (рис. 2).

При холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировали следующие нарушения ритма: постоянная форма ФП со средней ЧСС 69 уд/мин, политопная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС > 500 в сутки), 22 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии с ЧСС 159 в мин., 371 наджелудочковых экстрасистол и частые пароксизмы наджелудочковой тахикардии с ЧСС 135 в мин, эпизоды синусовой брадикардии с ЧСС 36 уд. в мин в дневное время и миграции водителя ритма; эпизоды сино-атриальной блокады II ст. Мобитц 1-2 (паузы 1,5–1,8 с) в дневное время.

При лабораторно-биохимическом исследовании выявлено повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) – 243 U/L и мозгового натрийуретического пептида (BNP) – 213 пг/мл.

При коронарографии видимых патологических изменений коронарных артерий не обнаружено.

С целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) пациентке была выполнена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора (режим VVIR) и назначена медикаментозная терапия: ингибиторы АПФ (рамиприл 5 мг/сутки), бета-адреноблокаторы (метопролол суccionат 50 мг/сутки), антагонисты альдостерона (верошпирон 25 мг/сутки), диуретики (торасемид 10 мг/сутки) и антикоагулянты (ривароксабан 20 мг). На фоне регулярного приема лекарственных средств при динамическом 5-летнем наблюдении отмечалась положительная динамика: уменьшение одышки и сердцебиения, отсутствие синкопальных состояний. При контрольной ЭхоКГ наблюдали при-

рост ФВ ЛЖ до 50% и уменьшение прогрессирования негативного ремоделирования камер сердца.

Уточнить диагноз позволило генетическое исследование, которое было проведено с согласия пациентки. Методом NGS секвенировано 174 гена, ассоциированных с наследственными заболеваниями миокарда. У пациентки установлено 2 нуклеотидных варианта в гетерозиготе: с.1058A > G (p.Gln353Arg) в 6 экзоне гена *LMNA* и с.3107G > A (p.Gly1036Asp, rs199473022) в 13 экзоне гена *KCNH2*.

Мутация с.1058A > G (p.Gln353Arg) в гене *LMNA* является патогенной, поскольку отсутствует в обширных популяционных исследованиях, но обнаружена в одной из 24 обследованных неродственных семей с генетически подтвержденной ламинаопатией в Японии [1]. Предикторы патогенности *in silico* также указывают на ее диагностическую значимость.

Кроме того, у пациентки обнаружен вариант с неопределенной значимостью (VUS) с.3107G > A (p.Gly1036Asp, rs199473022) в гене *KCNH2*, ассоциированном, прежде всего, с синдромом удлинённого интервала QT (LQT2). Об этом варианте сообщалось ранее у нескольких пациентов с LQT2 в разных исследованиях [6, 7]. Функциональный анализ *in vitro* продемонстрировал некоторое снижение тока калиевого канала в присутствии мутации p.Gly1036Asp [8]. Однако данный вариант зафиксирован в некоторых популяционных исследованиях с низкой частотой 0,0001, что, по-видимому, является косвенным свидетельством его низкой пенетрантности и более мягкого фенотипического проявления. Кроме того, по крайней мере, один из описанных пациентов с LQTS имел дополнительную вероятно патогенную мутацию p.Lys218Glu в гене *KCNQ1*, также ассоциированном с удлинением интервала QT [9]. Исходя из вышесказанного, замена p.Gly1036Asp в гене *KCNH2* может иметь как самостоятельное фенотипическое проявление, так и способна модифицировать и усугублять клинические проявления мутации в гене *LMNA*, приводя к удлинению интервала QT и возникновению жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма, особенно при использовании некоторых лекарственных препаратов, назначения которых следует избегать.

Обсуждение

По результатам проведения ЭхоКГ и МРТ сердца диагноз НКМ у пациентки не вызывал сомнений. Однако наблюдаемое дилатационное ремоделирование сердца с систолической дисфункцией ЛЖ и выявленная мутация с.1058A > G (p.Gln353Arg) в гене *LMNA*, дефекты в котором являются одной из гене-

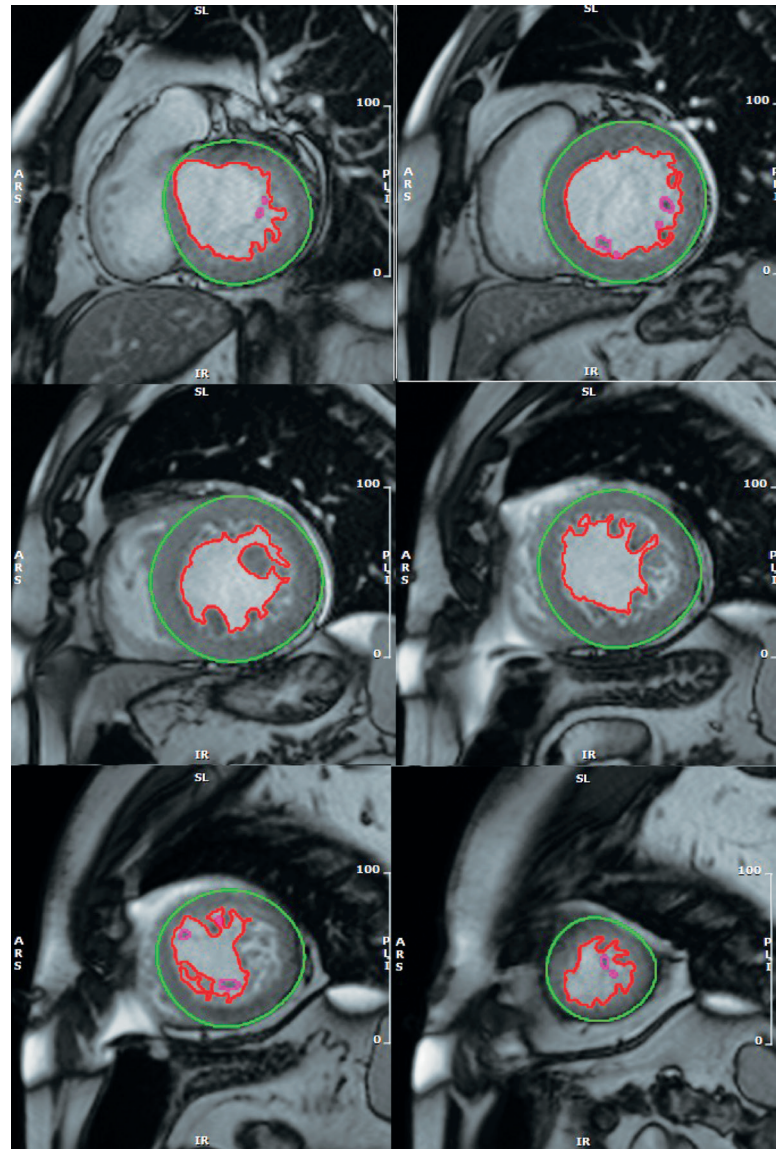


Рисунок 2. МРТ сердца. Дилатационный фенотип НКМП с выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ – 35%). Некомпактный миокард боковой стенки ЛЖ на уровне средних и верхушечных сегментов, NC/C $\geq$ 2,3

Figure 2. MRI of the heart. Dilated phenotype of NCCM with a marked systolic dysfunction (LVEF – 35%). Non-compacted myocardium of the lateral wall of the LV at the level of the middle and apex segments, NC/C > 2.3

тических причин (6–8%) развития ДКМП, побудили к проведению дифференциальной диагностики с данным типом кардиомиопатии. Критерии НКМП у представленной пациентки были подтверждены с помощью двух визуализирующих методов исследования: 1) согласно ЭхоКГ критериям Jenni et al. [10], включающим наличие соотношения некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C > 2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличие более 2-х трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью,

по данным цветного доплеровского анализа; 2) согласно МРТ-критериям (Petersen) [11], включающим конечно-диастолическое соотношение NC/C $\geq 2,3$ в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения и критериям, описанным А. Jaquier [12] при доле некомпактного миокарда $> 20\%$.

Ламинопатии наиболее часто ассоциированы с ДКМП [4]. Однако есть данные о мутации в этом гене и у пациентов с НКМП. По данным исследования среди 95 генотипированных пациентов с НКМП у 5% были идентифицированы патогенные варианты в гене *LMNA* [13]. Проведенные исследования продемонстрировали высокую долю ВСС среди носителей мутаций *LMNA*, 46% погибали внезапно и 12% вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5].

С 2010 г. обновлены практические рекомендации по генетической диагностике кардиомиопатий с включением специальной позиции по диагностике и лечению ламиноассоциированных кардиомиопатий [14]. Основные положения европейских и американских экспертов совпадают по концепции

выделения ламиноассоциированных кардиомиопатий для обязательного молекулярно-генетического тестирования и в случае ее идентификации, ранней имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для профилактики ВСС.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай подтверждает представления о том, что ламинопатии наряду с миопатическим симптомокомплексом сопровождаются жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма, синдромом некомпактного миокарда, а также крайне неблагоприятным прогнозом заболевания, что требует профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Молекулярно-генетическое исследование необходимо для подтверждения и уточнения диагноза ламинопатии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Astejada M.N., Goto K., Nagano A., Ura S., Noguchi S., Nonaka I., Nishino I., Hayashi Y.K. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol*, 2007, vol. 26, no. 3, pp. 159–164.
2. Worman H.J. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol*, 2012, vol. 226, no. 2, pp. 316–325. DOI: 10.1002/path.2999.
3. Worman H.J., Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res*, 2007, vol. 313, no. 10, pp. 2121–2133. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.03.028.
4. Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D., Burgess D., Ludwigsen S., Peterson A., Li D., Jakobs P., Litt M., Porter C.B., Rahko P.S., Hershberger R.E. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2008, vol. 156, no. 1, pp. 161–169. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
5. van Rijsingen I.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F., van der Kooi A.J., van Tintelen J.P., van den Berg M.P., Pilotto A., Pasotti M., Jenkins S., Rowland C., Aslam U., Wilde A.A., Perrot A., Pankuweit S., Zwinderman A.H., Charron P., Pinto Y.M. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, no. 5, pp. 493–500. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
6. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2005, vol. 2, no. 5, pp. 507–517. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.01.020.
7. Schmitt J., Baumann S., Klingenhoben T., Richter S., Duray G., Hohnloser S.H., Ehrlich J.R. Assessment of microvolt T-wave alternans in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 340–345. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2009.00323.x.
8. Biliczki P., Girmatsion Z., Harenkamp S., Anneken L., Brandes R.P., Varro A., Marschall C., Herrera D., Hohnloser S.H., Nattel S., Ehrlich J.R. Cellular properties of C-terminal KCNH2 long QT syndrome mutations: description and divergence from clinical phenotypes. *Heart Rhythm*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 1159–1167. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.04.016.
9. Steffensen A., Refaat M., David J.P., Mujezinovic A., Calloe K., Wojciak J., Nussbaum R.L., Scheinman M.M., Schmitt N. High incidence of functional ion-channel abnormalities in a consecutive Long QT cohort with novel missense genetic variants of unknown significance. *Sci Rep*, 2015, no. 5, pp. 10009. DOI: 10.1038/srep10009.
10. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 2001, vol. 86, no. 6, pp. 666–671.
11. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H., Watkins H., Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 101–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Jaquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert J.Y., Vidal V., Bartoli J.M., Habib G., Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 9, pp. 1098–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595.
13. Sedaghat-Hamedani F., Haas J., Zhu F., Geier C., Kayvanpour E., Liss M., Lai A., Frese K., Pribe-Wolferts R., Amr A., Li D.T., Samani O.S., et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, no. 46, pp. 3449–3460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx545.
14. Charron P., Arad M., Arbustini E., Basso C., Bilinska Z., Elliott P., Helio T., Keren A., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Perrot A., Rapezzi C., Ristic A., Seggewiss H., van Langen I., Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 22, pp. 2715–2726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq271.

Поступила 10.01.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1535>

A CLINICAL CASE OF NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY WITH CONCOMITANT MYOPATHIC SYNDROME AND MUTATIONS IN THE *LMNA* AND *KCNH2* GENES

S. Komissarova¹, N. Rineiska¹, N. Chakova², T. Dolmatovich²State Institution Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»¹Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences²

E-mail: kom_svet@mail.ru

УДК 616.127-021.3-091.8-06:575.224.22

Key words: non-compaction cardiomyopathy, myopathic syndrome, mutations in the *LMNA* and *KCNH2* genes.

FOR REFERENCES. S. Komissarova, N. Rineiska, N. Chakova, T. Dolmatovich. A clinical case of non-compaction cardiomyopathy with concomitant myopathic syndrome and mutations in the *LMNA* and *KCNH2* genes. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1535–1538.

A clinical case of a patient with non-compaction cardiomyopathy, early development of life-threatening arrhythmias and conduction disorders, myopathic syndrome and mutations in the *LMNA* and *KCNH2* genes is presented. The issues of diagnostics based on imaging technologies, complex differential diagnostics of non-compaction cardiomyopathy and dilated

cardiomyopathy, as well as the basic principles of treatment are discussed. We also present the main provisions of European and American experts on the concept of isolation of lamina-associated cardiomyopathies for mandatory molecular genetic testing and, if identified, early implantation of ICD for the prevention of SCD.

The *LMNA* gene is located on chromosome 1q21.22, includes 12 exons and encodes two proteins of nuclear intermediate filaments. Lamins A and C are the two main isoforms of nuclear envelope proteins. They are involved in DNA replication, cell cycle regulation, support of nuclear stability differentiation, pore localization, gene expression, and signal transmission. Lamins A and C are widely expressed in skeletal and cardiac muscles [1].

Mutations in the *LMNA* gene cause a number of rare and diverse diseases called laminopathies [2]. The numerous functions, in which a lamin is involved, explain a wide range of diseases for which it may be responsible [1]. Worman H. and Bonne G. [3] suggest 4 main classes of laminopathies according to the main signs and symptoms: diseases of the striated skeletal muscles and the cardiac muscle, lipodystrophy syndromes, peripheral neuropathy and premature aging. Currently, there are at least 12 clinically distinct diseases that exhibit a specific *LMNA* phenotype. Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common form of cardiomyopathy associated with *LMNA* and variants of this gene account for 5 to 10% of the familial form of DCM and 2 to 5% sporadic DCM [4]. However, there is evidence of mutations in this gene in patients with non-compact cardiopathy (NCCM).

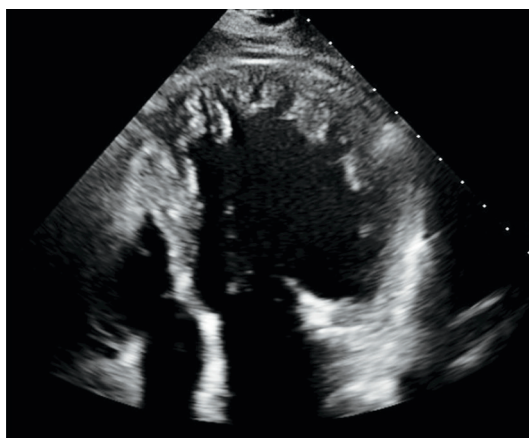
Cardiomyopathies associated with *LMNA* are often combined with both tachycardia and bradycardia. Laminopathies are usually associated with supraventricular arrhythmias and conduction disorders, less often with ventricular tachyarrhythmias with a high risk of sudden cardiac death (SCD).

Heart damage in laminopathies, debuting in adults, is often accompanied by musculoskeletal disorders of varying severity: Emery-Dreyfuss muscular dystrophy, lumbar-limb muscular dystrophy [5], Charcot-Marie-Tooth disease and other peripheral myopathies.

As an example, we present a clinical case of lamin-associated non-compaction cardiomyopathy with concomitant myopathic syndrome.

Patient Z. born in 1970 is a woman with a 'healthy' BMI, her height being 163 cm and weight 60 kg. The patient has a family history of arrhythmia (the mother and younger sister both have atrial fibrillation). The first complaints of palpitations, dizziness and weakness appeared at the age of 36. The ECG revealed a sinus rhythm, single supraventricular premature beats, episodes of atrial fibrillation (AF) with a heart rate of 85 bpm. No structural and functional pathological signs were found in echocardiography (EchoCG): LV EDD 48 mm, LV ESD 29 mm, LV EDV 123 ml, LV ESV 47 ml, LV EF 60%.

Figure 1.
Transthoracic
echocardiogram.
Apical four-chamber
projection. Systolic
dysfunction of the left
ventricle (LVEF 39%).
Marked trabecular
structure of the LV apex
spreading
to the anterior-lateral wall
in the middle segments,
NC/C ratio > 2.1



6 years later, at the age of 42, the patient was hospitalized in the Republican Scientific Practical Center "Cardiology" with clinical signs of heart failure corresponding to NYHA FC III with the complaints of shortness of breath, paroxysmal nocturnal dyspnea, palpitations, presyncope conditions. Percussion of the cardiac region determined enlargement of the heart borders; a diffuse apex beat. Auscultation of the heart revealed muffled heart tones and systolic murmur at the apex of the heart and above the xiphoid process. Signs of moderate hypotrophy of the muscles of the limbs and the muscles of the shoulder girdle with moderately reduced periosteal reflexes were present.

At the age of 45, the patient developed muscle weakness, neurologists verified the diagnosis: Erb's type limb-girdle muscular dystrophy with moderate proximal paraparesis and mild distal in leg extensors. It is difficult to determine the age of the disease onset, but the patient has experienced weakness, difficulties with fast walking, running since childhood. At the age of 45, as the disease progressed, these symptoms intensified, there were changes in posture, and the gait became waddling.

AF with a heart rate (HR) of 75-89 bpm, left anterior fascicular block (LAFB), QTc interval of 430 ms were recorded on the ECG. EchoCG revealed a decrease in the left ventricular ejection fraction (LVEF) to 39%, moderate LV dilation (LV EDD 59 mm, LV ESD 47 mm, LV EDV 140 ml, LV ESV 85 ml), moderate (grade 2) mitral regurgitation, antero-posterior right ventricular size (RV) 21 mm, FAC 40% TAPSE 12 mm, moderate (grade 2) tricuspid regurgitation, pulmonary artery systolic pressure (PASP) 24 mmHg, diffuse hypokinesis and akinesis of the anterior-septum, lower and middle-septum segments of the LV, trabecular structure of the LV apex with spread to the antero-lateral wall in middle segments, NC/C ratio > 2.1 (Fig. 1).

According to cardiac magnetic resonance (CMR) imaging data, signs of LV dilatation were revealed (LV EDV 311 ml, LV ESV 191 ml), systolic dysfunction of the LV (LV EF 35%) and RV (RV EF 41%), diffuse hypokinesis. Increased

trabeculation of the apex and anterior-lateral wall in middle segments of the LV with a ratio of NC/C > 2.3 were determined according to the Petersen criteria of NCCM (Fig. 2).

The following rhythm disturbances were recorded during 24-hour Holter monitoring: AF with a HR of 69 bpm, VPB > 500 per day, 22 paroxysms of nonsustained ventricular tachycardia (VT) with a HR of 159 bpm, 371 supraventricular premature beats and frequent paroxysms of supraventricular tachycardia with a HR of 135 bpm, episodes of sinus bradycardia with a HR of 36 bpm in daytime and chaotic atrial rhythm, episodes of second-degree SA exit block type I-II (pauses 1.5 - 1.8 s) in the daytime.

A laboratory biochemical study revealed an increase in the level of serum creatine phosphokinase (CPK) – 243 U/L and brain natriuretic peptide (BNP) – 213 pg/ml.

No visible pathological changes of the coronary arteries were detected during coronary angiography.

A genetic study, which was conducted with the consent of the patient, allowed to clarify the diagnosis. NGS sequencing of 174 genes associated with hereditary myocardial diseases was performed. The patient had 2 nucleotide variants in the heterozygote: c.1058A > G (p.Gln353Arg) in exon 6 of the *LMNA* gene and c.3107G > A (p.Gly1036Asp, rs199473022) in exon 13 of the *KCNH2* gene.

Mutation c.1058A > G (p.Gln353Arg) in the *LMNA* gene is pathogenic because it is absent in extensive population studies, but was found in one of 24 examined unrelated families with genetically confirmed laminopathy in Japan [1]. Predictors of pathogenicity in silico also indicate its diagnostic significance.

Additionally, the patient was found to have a variant with uncertain significance (VUS) c.3107G > A (p.Gly1036Asp, rs199473022) in the *KCNH2* gene associated primarily with long QT syndrome (LQT2). This variant has been reported previously in several patients with LQT2 in different studies [6, 7].

Functional analysis in vitro demonstrated a slight decrease in the potassium channel current in the presence of the p.Gly1036Asp mutation [8].

However, this variant has been recorded in some population studies with a low frequency of 0.0001, which, apparently, is an indirect evidence of its low penetrance and milder phenotypic manifestation. In addition, at least one of the described patients with LQTS had an additional and probably pathogenic mutation p.Lys218Glu in the *KCNQ1* gene, also associated with prolongation of the QT interval [9].

Based on the above, the replacement of p.Gly1036Asp in the *KCNH2* gene can have both an independent phenotypic manifestation and can modify and exacerbate the clinical manifestations of mutations in the *LMNA* gene, leading to an elongation of the QT interval and the occurrence of life-threatening ventricular ar-

rhythmias, especially when using certain medications, the appointment of which should be avoided.

For the primary prevention of SCD, the patient underwent implantation of a single-chamber cardioverter defibrillator (VVIR mode) and was prescribed medication: ACE inhibitors (ramipril 5 mg/day), beta-blockers (metoprolol succinate 50 mg/day), aldosterone antagonists (spironolactone 25 mg/day), diuretics (torasemide 10 mg/day) and anticolagulants (rivaroxaban 20 mg).

Against the background of regular medication intake during dynamic 5-year follow-up, the improvement of the patient's clinical status was noted: a reduction of shortness of breath and palpitations, absence of syncopal conditions. In the control EchoCG study, an increase in LV EF up to 50% and a decrease in the progression of negative remodeling of the heart chambers were observed.

Discussion

According to the results of the examination of the EchoCG and CMR, the diagnosis of NCCM in the patient was not in doubt. However, the observed dilated remodeling of the heart with LV systolic dysfunction and the detected mutation c.1058A > G (p.Gln353Arg) in the *LMNA* gene, defects in which are one of the genetic causes (6-8%) of the development of DCM, prompted differential diagnosis with this type of cardiomyopathy. The criteria of NCCM in the presented patient were confirmed using two imaging research methods: 1) according to the EchoCG criteria of Jenni et al. [10], including the presence of a ratio of non-compacted (NC) and compacted (C) layers $NC/C > 2.0$ at the end of the systole; numerous excessively prominent trabeculae and deep intertrabecular recesses; 2) according to the CMR imaging criteria (Petersen) [11], including an end-diastolic ratio $NC/C \geq 2.3$ in one of the LV segments by the long axes of the CMR imaging and the criteria described by A. Jaquier [12] with a proportion of non-compacted myocardium > 20%.

Laminopathies are most often associated with DCM [4]. However, there is evidence of mutations in this gene in patients with NCCM. According to the study, pathogenic variants in the *LMNA* gene were identified in 5% of 95 genotyped patients with NCCM [13].

The conducted studies demonstrated a high proportion of SCD among carriers of the *LMNA* mutation, 46% died suddenly and 12% due to the progression of CHF [5].

Since 2010, the practical recommendations on the genetic diagnosis of cardiomyopathies have been updated with the inclusion of a special position on the diagnosis and treatment of lamin-associated cardiomyopathies [14].

The main provisions of European and American experts coincide on the concept of isolation

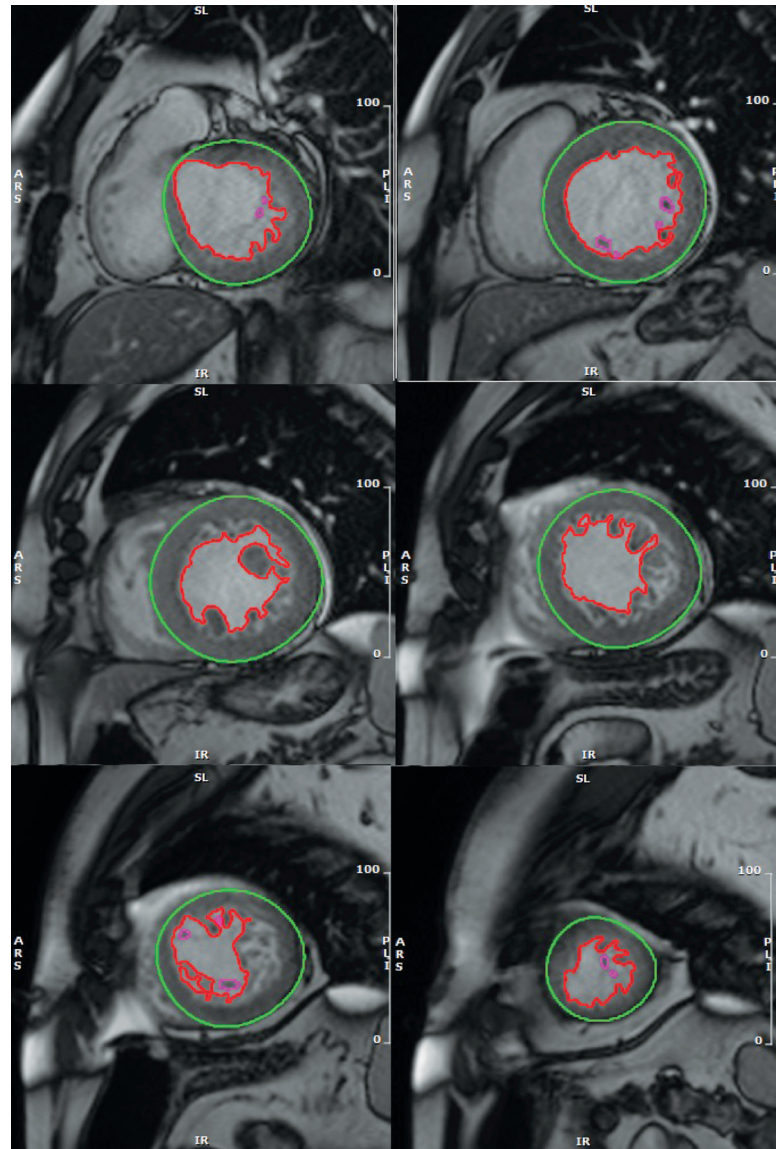


Figure 2. MRI of the heart. Dilated phenotype of NCCM with a marked systolic dysfunction (LVEF – 35%). Non-compacted myocardium of the lateral wall of the LV at the level of the middle and apex segments, $NC/C > 2.3$

of lamina-associated cardiomyopathies for mandatory molecular genetic testing and, if identified, early implantation of ICD for the prevention of SCD.

Conclusion

Thus, the presented clinical case confirms the idea that laminopathies, along with the myopathic symptom complex, are accompanied by life-threatening cardiac arrhythmias, non-compact myocardial syndrome, as well as an extremely unfavorable prognosis of the disease, which requires preventive implantation of a cardioverter defibrillator. A molecular genetic study is necessary to confirm and clarify the diagnosis of laminopathy.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Astejada M.N., Goto K., Nagano A., Ura S., Noguchi S., Nonaka I., Nishino I., Hayashi Y.K. Emerinopathy and laminopathy clinical, pathological and molecular features of muscular dystrophy with nuclear envelopathy in Japan. *Acta Myol*, 2007, vol. 26, no. 3, pp. 159–164.
2. Worman H.J. Nuclear lamins and laminopathies. *J Pathol*, 2012, vol. 226, no. 2, pp. 316–325. DOI: 10.1002/path.2999.
3. Worman H.J., Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res*, 2007, vol. 313, no. 10, pp. 2121–2133. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.03.028.
4. Parks S.B., Kushner J.D., Nauman D., Burgess D., Ludwigsen S., Peterson A., Li D., Jakobs P., Litt M., Porter C.B., Rahko P.S., Hershberger R.E. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2008, vol. 156, no. 1, pp. 161–169. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
5. van Rijsingen I.A., Arbustini E., Elliott P.M., Mogensen J., Hermans-van Ast J.F., van der Kooi A.J., van Tintelen J.P., van den Berg M.P., Pilotto A., Pasotti M., Jenkins S., Rowland C., Aslam U., Wilde A.A., Perrot A., Pankuweit S., Zwinderman A.H., Charron P., Pinto Y.M. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, no. 5, pp. 493–500. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.
6. Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2005, vol. 2, no. 5, pp. 507–517. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.01.020.
7. Schmitt J., Baumann S., Kligenheben T., Richter S., Duray G., Hohnloser S.H., Ehrlich J.R. Assessment of microvolt T-wave alternans in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2009, vol. 14, no. 4, pp. 340–345. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2009.00323.x.
8. Biliczki P., Girmatsion Z., Harenkamp S., Anneken L., Brandes R.P., Varro A., Marshall C., Herrera D., Hohnloser S.H., Nattel S., Ehrlich J.R. Cellular properties of C-terminal KCNH2 long QT syndrome mutations: description and divergence from clinical phenotypes. *Heart Rhythm*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 1159–1167. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.04.016.
9. Steffensen A., Refaat M., David J.P., Mujezinovic A., Calloe K., Wojciak J., Nussbaum R.L., Scheinman M.M., Schmitt N. High incidence of functional ion-channel abnormalities in a consecutive Long QT cohort with novel missense genetic variants of unknown significance. *Sci Rep*, 2015, no. 5, pp. 10009. DOI: 10.1038/srep10009.
10. Jenni R., Oechslin E., Schneider J., Attenhofer Jost C., Kaufmann P.A. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, 2001, vol. 86, no. 6, pp. 666–671.
11. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F., Robson M.D., Francis J.M., Anderson R.H., Watkins H., Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 101–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Jacquier A., Thuny F., Jop B., Giorgi R., Cohen F., Gaubert J.Y., Vidal V., Bartoli J.M., Habib G., Moulin G. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 9, pp. 1098–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595.
13. Sedaghat-Hamedani F., Haas J., Zhu F., Geier C., Kayvanpour E., Liss M., Lai A., Frese K., Pribe-Wolferts R., Amr A., Li D.T., Samani O.S., et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, no. 46, pp. 3449–3460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx545.
14. Charron P., Arad M., Arbustini E., Basso C., Bilinska Z., Elliott P., Helio T., Keren A., McKenna W.J., Monserrat L., Pankuweit S., Perrot A., Rapezzi C., Ristic A., Seggewiss H., van Langen I., Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 22, pp. 2715–2726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq271.

Поступила 10.01.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1539>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ТРОМБОЗА НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

А.А. Плешко¹, Т.В. Статкевич¹, Е.Б. Петрова^{1,2}, Н.П. Митьковская^{1,2}УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь¹ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь²

e-mail: andybo747@gmail.com

УДК 616.124/125-005.6:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, внутрисердечный тромбоз, миокардит, ТЭЛА.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** А.А. Плешко, Т.В. Статкевич, Е.Б. Петрова, Н.П. Митьковская. Клинический случай внутрисердечного тромбоза на фоне перенесенной инфекции SARS-CoV-2. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1539–1546.

Трудно переоценить урон человеческим жизням и здоровью прошагавшей по Миру пандемии COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было зарегистрировано более 500 млн подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, более 6 млн из которых имели летальный исход. Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбозомболических осложнений, нередко приводящих к гибели пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного статуса и более рационального персонализированного подхода к

профилактическим мероприятиям у данной категории лиц. Особый интерес вызывает развитие тромботических осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

В статье представлен клинический случай 43-летнего мужчины без сердечно-сосудистого анамнеза, у которого в течение месяца после перенесенной коронавирусной инфекции развился вирусный миокардит с формированием тромбов в полостях сердца, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей, как следствие – тромбоз легочной артерии. В статье рассмотрены ведущие патофизиологические механизмы, которые могут привести к развитию тромбоза и тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19.

A CLINICAL CASE OF INTRACARDIAC THROMBOSIS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION

A. Pleshko¹, T. Statkevich¹, E. Petrova^{1,2}, N. Mitkovskaya^{1,2}Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus²**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, intracardiac thrombosis, myocarditis, pulmonary embolism.**FOR REFERENCES.** A. Pleshko, T. Statkevich, E. Petrova, N. Mitkovskaya. A clinical case of intracardiac thrombosis associated with SARS-CoV-2 infection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1539–1546.

It is difficult to overestimate the damage to human lives and health of the COVID-19 pandemic (abbreviation for Corona Virus Disease 2019) that has marched across the World. According to the World Health Organization (WHO), there have been more than 500 million confirmed cases of SARS-CoV-2 infection, more than 6 million of which have been fatal. A high incidence of arterial thrombosis and venous thromboembolic complications that could be often fatal in patients with novel coronavirus infection SARS-CoV-2 despite the ongoing antithrombotic therapy indicates the need for profound study of pathogenetic aspects of procoagulant status and rational personalized approach in preventive measures

in this category of patients. Special interest is the development of thrombotic complications in COVID-19 convalescents.

This article presents a clinical case of a 43-year-old man with no cardiovascular history who developed viral myocarditis with thrombus formation in the heart cavities, thrombosis of deep veins of the lower extremities within a month after coronavirus infection and pulmonary thromboembolism consequently. The leading pathophysiological mechanisms potentially leading to the development of thrombosis and thromboembolic complications in patients with COVID-19 are discussed in the article.

Введение

Трудно переоценить урон человеческим жизням и здоровью прошагавшей по Миру пандемии COVID-19 (аббревиатура от англ. Corona Virus Disease 2019). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было зарегистрировано более 500 млн подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, более 6 млн из которых имели летальный исход [1]. По данным международных аналитических исследований, удельный вес тромбозов и тромбоэмболических осложнений в зависимости от степени тяжести заболевания колеблется, и у пациентов с умеренным течением COVID-19 встречается от 0,9% до 6,5%, а у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, составляет от 8% до 69%. Удельный вес острой артериальной непроходимости у пациентов с SARS-CoV-2 варьирует от 0,39% до 11,1% [2]. Накопленный опыт курации пациентов с SARS-CoV-2 убедительно продемонстрировал отличия патогенетических механизмов системного микротромбоза, связанного с COVID-19, от такового при сепсис-индуцированном синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме). Развитие у пациентов с SARS-CoV-2 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла позволяет рассматривать COVID-19 как системный «тромбовоспалительный» синдром. Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболических осложнений, нередко приводящих к гибели пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного статуса и более рационального персонализированного подхода к профилактическим мероприятиям у данной категории лиц. Особый интерес вызывает развитие тромбассоциированных осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

Накопленные данные свидетельствуют о чрезмерной активации системы гемостаза у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, что провоцирует тромбообразование как в артериальном, так и венозном русле, а также приводит к формированию мультисистемного микротромбоза, что во многом определяет неблагоприятный прогноз у инфицированных лиц [3–4]. По данным серии аутопсий, в преобладающем большинстве случаев среди умерших с SARS-CoV-2, непосредственной причиной смерти явилось диффузное альвеолярное повреждение на фоне микроангиопатии и тромбоза [5, 6]. Анализ причин госпитализации более 272 тысяч пациентов в Великобритании, включавший данные

лиц как до пандемии, так и после ее начала, продемонстрировал во время пандемии COVID-19 увеличение частоты госпитализаций по причине тромбоэмболических событий и смертности от их причин [7].

Мужской пол, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), а также повышенный на момент поступления в стационар уровень Д-димера связаны с повышенным риском летального исхода у пациентов с COVID-19 [8–10]. Ожирение, СД и АГ печально известны потенцирующей ролью в формировании эндотелиальной дисфункцией [11–13], развитие которой, по-видимому, является одним из лидирующих факторов тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19.

Нарушение сигнальных путей ренин-ангиотензиновой системы вследствие взаимодействия SARS-CoV-2 с его клеточным рецептором – ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2), развивающиеся впоследствии чрезмерный неконтролируемый воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми патофизиологическими механизмами, приводящими к тромбовоспалению и повреждению клеток и тканей [14, 15].

По существующим данным, совокупная частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) среди пациентов COVID-19 в период после выписки из стационара составляет около 1,8% [17]. Важно отметить, что, согласно современным рекомендациям, частота случаев ВТО $\geq 1\%$ является достаточным основанием для фармакологической профилактики отдаленных тромботических событий [18]. По данным коллектива авторов Xiong X. et al., полученным по результатам метаанализа, распространенность тромботических осложнений у стационарных пациентов с COVID-19 составила около 22% и около 43% среди пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) [16]. Учитывая вышеобозначенные данные, профилактическая антитромботическая терапия рекомендована всем пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19 [19–21]. Однако встречающиеся в клинической практике случаи тромбоза, несмотря на проводимую тромбопрофилактику, свидетельствуют об необходимости дальнейшего исследования и уточнения факторов тромбогенного риска. Ниже в статье изложен клинический случай 43-летнего мужчины без сердечно-сосудистого анамнеза, у которого в течение месяца после перенесенной коронавирусной инфекции развился вирусный миокардит с формированием тромбов в полостях сердца, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей, как следствие – тромбоэмболия легочной артерии.

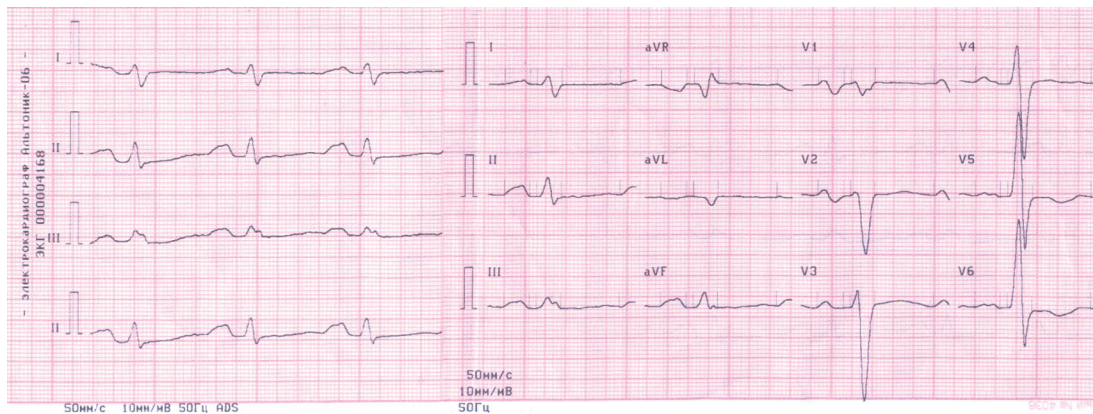


Рисунок 1.
Фрагмент
электрокардиограммы
пациента М., муж., 43 года,
на момент поступления
в стационар

Figure 1.
Fragment
of electrocardiogram of
patient M., male,
43 years old,
at the time of admission
to the hospital

Клинический случай

Пациент М., мужчина, возраст 43 года, поступил в приемное отделение стационара с жалобами на повышение температуры тела до 38 градусов в течение трех дней, выраженную общую слабость, одышку, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза: отмечает постепенное ухудшение самочувствия в течение 4-х недель; около полутора месяцев назад был диагностирован COVID-19, по поводу которого проходил лечение амбулаторно (симптоматическая терапия), сопутствующих заболеваний нет, наследственный анамнез не отягощен.

Объективный статус на момент поступления: общее состояние тяжелое, температура тела 37,1 градусов, сердечная деятельность ритмичная, тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст., дыхание везикулярное, частота дыхания – 18 в минуту, сатурация крови (SpO₂) воздухом – 87%.

В приемном отделении пациенту были выполнены: электрокардиография (ЭКГ) (рисунок 1) и лабораторные исследования крови (таблица 1), а также экспресс-тест на SARS-CoV-2: IgM обнаружены, IgG не обнаружены.

Учитывая клиническую картину на момент поступления, данные лабораторных показателей, пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: в просвете ветвей легочных артерий от уровня сегментарных ветвей были обнаружены признаки тромботических масс, расположенные центрально и пристеночно с формированием стенотического сужения просвета сегментарных ветвей. Общий процент вовлечения легочного артериального русла – 30%; заключение: **КТ-признаки двусторонней венозной эмболии мелких ветвей легочных артерий.**

Пациент был госпитализирован в ОИТР, где ему была выполнена трансторакальная эхокардиография (Эхо-КТ). Данные эхокардио-

графического исследования сердца приведены в таблице 2. На момент выполнения ультразвукового исследования, полость левого желудочка (ЛЖ) расширена, сократительная способность миокарда снижена, зафиксировано нарушение локальной сократимости

Показатель Indicator	Результат Result	Референтные значения Reference values
Общий анализ крови/ Complete Blood Count		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	↑13,12	4,0-9,0
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	↑10,39	1,9-7,0
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	↑79,2	47,0-72,0
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /L	↑1,37	0,25-0,95
Биохимический анализ крови/ Biochemical blood test		
СРБ, мг/л CRP, mg/L	↑112,6	0-1,0
ЛДГ, Е/л LDH, U/L	↑375,5	0-248,0
Маркеры сердечного повреждения/ Markers of cardiac injury		
всТропонин I, нг/л hsTroponin I, ng/L	↑174,7	0-2,0
BNP, нг/мл BNP, ng/L	↑4140	0-100
Исследование системы гемостаза/ Hemostasis		
Д-димеры, нг/мл D-dimers, ng/L	↑6177	0-232
Маркер бактериальной инфекции/ Marker of bacterial infection		
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	0,05	0-0,05

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, всТропонин I – высокочувствительный тропонин I, BNP – мозговой натрийуретический пептид

Note: CRP – C-reactive protein, LDH – lactate dehydrogenase, hsTroponin I – high-sensitivity troponin I, BNP – brain natriuretic peptide.

Таблица 1.
Данные лабораторных
методов исследования
на момент поступления

Table 1.
Data from laboratory
tests at the time
of admission

Таблица 2.
Данные
первичнойэхокардио-
графии пациента М.,
мужчина, 43 года

Показатели ЛЖ	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	ФВ, %
LV volume	EDV, ml	ESV, ml	SV, ml	EF, %
М-режим/ M-mode (Teichholz)	206	140	66	32
В-режим/ B-mode (Simpson)	118	69	39	37

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса

Note: LV – left ventricle, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, SV – stroke volume, EF – ejection fraction

Table 2.
Primary
echocardiographic
data of patient M.,
male, 43 years old

миокарда ЛЖ (рисунок 2). В области апикального нижнего сегмента лоцировалось гиперэхогенное подвижное образование размером 60×32 мм (тромб). Выпот в полости перикарда составил около 90 мл.

В условиях ОИТР были выполнены инструментальные дообследования – УЗИ сосудов нижних конечностей и селективная коронароангиография (КАГ), заключения которых представлены в таблице 3.

С целью уточнения генеза повреждения миокарда пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (данные представлены в таблице 4). Выявлены МРТ-признаки миокардита согласно критериям Lake-Louise 2018 [22], нарушение локальной и глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса (ФВ) 21%), правого желудочка (ФВ 33%), тромбы в полости ЛЖ 53×14 мм и в области ушка правого предсердия 15×11 мм (рис. 3), гидроперикард.

С целью исключения аутоиммунных заболеваний, первичной коагулопатии был выполнен ряд дообследований: определение маркеров антифосфолипидного синдрома, ревматологический профиль, определение маркеров тромбофилических состояний (таблица 5) – патологии выявлено не было.

На основании полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен **диагноз (представлен тезисно):**

Диффузный миоперикардит, тяжелое течение, вероятно вирусного генеза (COVID-19-ассоциированный).

Осложнения: ХСН ФК 3 (H2A). Тромбы полостей сердца (ушка правого предсердия, ушка левого предсердия, левого желудочка). Гидроперикард. Двусторонняя ТЭЛА мелких ветвей от уровня сегментарных ветвей. Двусторонняя инфракт-пневмония.

Фоновое заболевание: Тромбофилия не уточненная (COVID-19-ассоциированная коагулопатия?).

Сопутствующее заболевание: Флеботромбоз вен берцового сегмента слева.

С целью патогенетического лечения миокардита, учитывая тяжесть его течения, пациенту была назначена парентеральная пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней с последующим переходом на дексаметазон 8 мг 1 раз в сутки до 10 дней, на фоне которой была отмечена положительная динамика: улучшение общего самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке, нормализация лабораторных показателей.

Схема антикоагулянтной терапии в зависимости от данных Эхо-КГ представлена в таблице 6.

Через 4 недели от момента госпитализации, было выполнено МРТ-сердца, на котором была отмечена положительная динамика: отсутствие МР-критериев миокардита (согласно критериям Lake-Louise 2018), уменьшение размеров внутрисердечных тромбов (в полости ЛЖ 27×12 мм (уменьшение на ↓56% по сравнению с предыдущим исследованием)), в области ушка правого предсердия 11×5 мм (уменьшение на ↓67% по сравнению с предыдущим исследованием).

Ввиду выраженной положительной динамики на фоне проводимой терапии, было принято решение о переводе пациента на амбулаторный этап лечения. Было рекомендовано:

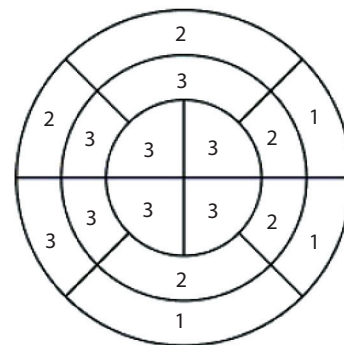
Рисунок 2.
Данные первичной
трансторакальной
эхокардиографии
пациента М, 43 года



Figure 2.
Primary transthoracic
echocardiography data
of patient M, male,
43 years old

Сократимость миокарда ЛЖ:

- 1 – нормокинез
- 2 – гипокинез
- 3 – акинез
- 4 – дискинез



Примечание: А – снимок, на котором изображено гиперэхогенное подвижное образование размером 60×32 мм (тромб); Б – данные сократимости миокарда левого желудочка

Note: А – image showing a 60×32 mm hyperechoic mobile mass (thrombus); Б – left ventricle contractility data

Исследование/Procedure	Заключение/Conclusion
Коронароангиография	ЛКА – ангиографических данных за поражение не выявлено, ПКА – ангиографических данных за поражения не выявлено, тип кровоснабжения правый.
Coronary angiography	LCA – no angiographic data for a lesion, RCA – no angiographic data for a lesion; right-dominant coronary circulation.
УЗИ вен нижних конечностей	Частичный флеботромбоз одной из парных вен берцового сегмента слева.
Lower Extremity Venous Ultrasound	Partial thrombosis of one of the paired veins of the left tibial segment.
УЗИ артерий нижних конечностей	Атеросклероз артерий нижних конечностей, гемодинамически значимых стенозов не выявлено, кровоток магистрального характера, компенсирован.
Lower Extremity Arterial Ultrasound	Atherosclerosis of lower limb arteries without hemodynamically significant stenoses, the blood flow is compensated.

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Note: LCA – left coronary artery, RCA – right coronary artery

Таблица 3.

Данные инструментальных исследований пациента М, муж., 43 года

Table 3.

Data from instrumental studies of patient M, male, 43 years old

МРТ-критерии миокардита Lake-Louise 2018/ 2018 Lake-Louis MRI criteria for myocarditis		Наличие критерия Presence of the criterion
Основные критерии/ Main criteria	Отек миокарда (↑цифр T2-map/T2W)	+
	Myocardial Edema (T2-mapping or T2W images)	
	Неишемическое повреждение миокарда (↑цифр T1-map, ECV, T1-IR/T1-PSIR, позднее контрастное усиление)	+
Дополнительные критерии/ Supportive Criteria	Nonischemic myocardial injury (Abnormal T1, ECV, or LGE)	+
	Перикардит (выпот в режиме динамического сканирования (CINE) или позднее контрастное усиление, ↑цифр T1-map, T2-map)	
	Pericarditis (Effusion in CINE images or abnormal LGE, T2, or T1)	+
	Систолическая дисфункция ЛЖ (региональное или глобальное нарушение сократимости)	
Systolic LV Dysfunction (Regional or global wall motion abnormality)		

Примечание: T2-map – T2 картирование, методика МРТ, T2W – T2-взвешенное изображение, T1-map – T1 картирование, методика МРТ, ECV – фракция внеклеточного объема

Note: ECV – extracellular volume; LGE – late gadolinium enhancement; T2W – T2-weighted

Таблица 4.

МРТ-критерии миокардита у пациента М, 43 года

Table 4.

MRI criteria for myocarditis in patient M, male, 43 years of age

Показатель/ Indicator	Результат/ Result	Референтные значения/ Reference Values
Маркеры антифосфолипидного синдрома/Markers of antiphospholipid syndrome		
Волчаночный антикоагулянт, усл. ед. Lupus anticoagulant, units.	1,11	0,8–1,2
Антитела IgG к кардиолипину, Ед/мл IgG antibodies to cardiolipin, U/ml	3	
Антитела IgM к b2-гликопротеину, Ед/мл IgM antibodies to b2-glycoprotein, U/ml	3	0,12–18*
Антитела IgG к b2-гликопротеину, Ед/мл IgG antibodies to b2-glycoprotein, U/ml	3	
Ревматологический профиль/Rheumatology profile		
Антитела IgM к ревматоидному фактору, Ед/мл IgM antibodies to rheumatoid factor, U/ml	3	0,12–18*
Антитела IgG к ревматоидному фактору, Ед/мл IgG antibodies to rheumatoid factor, U/ml	3	
Анти-CCP, ОЕд/мл/Anti-CCP, OU/ml	3	0–18*
ANA, индекс/ANA, index	0,1	0–1,2**
Маркеры тромбофилических состояний/Markers of thrombophilic conditions		
Активность антитромбина III, %/Activity of antithrombin III, %	1,11	0,80–1,20
Активность протеина С, %/Activity of protein C, %	84	70–140
Активность свободного протеина S, %/Free protein S activity, %	↑170,2	74,1–146,1
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, μmol/l	5,43	6,20–15,00

Примечание: Анти-CCP – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ANA – антиядерные антитела, * – 0–12 – отрицательный, 12–18 – сомнительный, >18 – положительный, ** – < 0,8 – отрицательный, 0,8–1,2 – сомнительный, >1,2 – положительный

Note: Anti-CCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, ANA – antinuclear antibodies, * – 0–12 – negative, 12–18 – doubtful, >18 – positive, ** – < 0.8 – negative, 0.8–1.2 – doubtful, >1.2 – positive

Таблица 5.

Результаты лабораторного дообследования пациента М, муж., 43 года

Table 5.

Results of additional laboratory tests of patient M, male, 43 years old

Рисунок 3.
Снимок МРТ сердца
пациента М, муж.,
43 года, тромб
в полости ЛЖ

Figure 3.
Cardiac MRI scan
of patient M, male,
43 years old, thrombus
in LV cavity

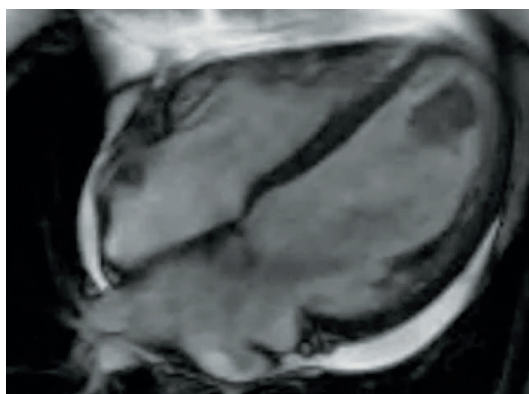


Таблица 6. Антикоагулянтная терапия
у пациента М, муж.,
43 года
Table 6. Anticoagulant
therapy in patient M,
male, 43 years old

продолжить антикоагулянтную терапию в объеме: дабигатран 150 мг 2 раза в день в течение как минимум 6 месяцев под контролем Эхо-КГ, продолжить прием: таблетка рамиприла 5 мг с постепенным наращиванием дозы на 2,5 мг каждые 3-4 недели до достижения суточной дозы 10 мг, таблетка карведилола 25 мг 2 раза в сутки, таблетка эплеренона 25 мг в сутки. С целью дообследования был рекомендован контроль маркеров АФС через 3 месяца также для исключения генетической предрасположенности к тромбозам – определение генетического паспорта на тромбофилии. Положительного результата получено не было.

На контрольной Эхо-КГ через 3 месяца после выписки на фоне назначенной терапии

отмечается выраженная положительная динамика (данные приведены в таблице 7): улучшение систолической функции миокарда ЛЖ, отсутствие внутрисердечных тромбов в сердце.

Обсуждение

Согласно накопленным данным, у пациентов с COVID-19 имеется повышенный риск тромботических осложнений, высокая частота данных вышеобозначенных осложнений ставит вопрос об уникальной патофизиологии прокоагулянтного статуса у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Особый интерес вызывает развитие тромботических осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

В представленном клиническом случае развитие распространенного тромбоза (внутрисердечный тромбоз, ТЭЛА, ТГВ) возникло в течение месяца после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. К известным причинам, предрасполагающим к формированию тромба в полости ЛЖ относятся: наличие участков рубцевания после перенесенного инфаркта миокарда, неишемическая кардиомиопатия, некомпактный миокард ЛЖ, эндомиокардиальный фиброз, наличие длительно персистирующих нарушений ритма, нарушение локальной сократимости, формирование постинфарктной аневризмы в области верхушки ЛЖ и другие факторы, на-

Таблица 7. Данные
эхокардиографии
пациента М, 43 года,
через 3 месяца после
выписки
Table 7.
Echocardiography data
of patient M, 43 years
old, 3 months after the
discharge

Сроки/Timing	Внутрисердечное образование/Intracardiac mass	Терапия/Therapy
При поступлении/ On admission	Тромб в полости ЛЖ 60×32 мм Thrombus in LV cavity 60×32 mm	Фондапаринукс 7,5 мг Fondaparinux 7.5 mg
2-й день Day 2	Тромбы в области боковой стенки ЛЖ 18×8 мм, перегородочной области в верхней трети 12×6 мм, 43×23 мм Thrombi in the lateral wall area of LV 18×8 mm, and in the upper third of septal area 12×6 mm, 43×23 mm	НФГ под контролем АЧТВ с подбором дозы варфарина под контролем МНО UFH under control of PTT with titration of warfarin depending on INR
2 недели 2 weeks	Тромбы в полости левого желудочка 53×14 мм, в области ушка правого предсердия 22×15 мм, ушка левого предсердия 13×18 мм Thrombi in the left ventricle 53×14 mm, in the area of the auricle of the right atrium 22×15 mm, the auricle of the left atrium 13×18 mm	Фондапаринукс 7,5 мг с переходом на дабигатран 150 мг 2 раза в день при МНО < 2 Fondaparinux 7.5 mg with switch to dabigatran 150 mg twice daily for INR < 2
4 недели 4 weeks	Тромбы в полости левого желудочка 28×19 мм, в области ушка правого предсердия 15×11 мм Thrombi in the left ventricle 28×19 mm, in the auricle of the right atrium 15×11 mm	Дабигатран 150 мг 2 раза в день Dabigatran 150 mg 2 times a day

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение

Note: UFH – unfractionated heparin, PTT – Partial thromboplastin time, INR – international normalized ratio

Показатели ЛЖ LV volume	КДО, мл EDV, ml	КСО, мл ESV, ml	УО, мл SV, ml	ФВ, % EF, %
М-режим/M-mode (Teichholz)	184	91	93	51
В-режим/B-mode (Simpson)	207	107	100	48

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса

Note: LV – left ventricle, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, SV – stroke volume, EF – ejection fraction

рушающие кинетику стенки ЛЖ [23, 24]. Вместе с тем, существующие публикации, описывающие формирование внутрисердечного тромбоза у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, без предрасполагающих к тому факторов, свидетельствуют в пользу того, что COVID-19 индуцирует в организме особое протромботическое состояние, которое может приводить к внутриполостному тромбозу сердца и без нарушения сократимости миокарда [25–27].

В представленном нами клиническом случае тромбоз полостей сердца был диагностирован на фоне миокардита с нарушением сократительной способности миокарда ЛЖ. Эндомиокардиальная биопсия пациенту не выполнялась. В данном контексте мы можем лишь предполагать о патогенетических основах как самого внутрисердечного тромбоза, так и миокардита. Инфицирование организма SARS-CoV-2, индуцируя гиперкоагуляционное состояние, по-видимому, способствует раннему развитию тромбоза ЛЖ у некоторых пациентов с систолическим дисфункцией. Патогенез COVID-19-ассоциированного миокардита требует дальнейшего уточнения, представленные же на текущий момент данные больше свидетельствуют в пользу повреждения миокарда на фоне системного воспаления, цитокинового шторма и развития микротромбоза, так как по данным аутопсии крайне редко удается обнаружить вирионы SARS-CoV-2 в миокарде [28].

Особой проблемой является назначение антикоагулянтной терапии при разных клинических сценариях у пациентов с COVID-19 или после перенесенной инфекции. Согласно существующим рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов [29, 30], у пациентов с диагностированным тромбом ЛЖ следует использовать антагонисты витамина К (варфарин). В нашем клиническом случае данная лечебная тактика оказалась неэффективна: отмечалось нарастание размеров внутрисердечных тромбов на фоне достижения целевых значений МНО. Выражен-

ной положительной динамики удалось добиться на фоне применения прямого ингибитора тромбина – дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в сутки. Стоит отметить, что до настоящего времени не было проведено крупных рандомизированных исследований, подтверждающих использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в лечении внутрисердечного тромбоза, однако эффективность ПОАК была подтверждена при других клинических сценариях, сопровождающихся тромбозом [31].

На данный момент в патогенезе тромботических событий у пациентов с COVID-19 отдается ведущая роль эндотелиальной дисфункции. Интактные эндотелиальные клетки (ЭК) экспрессируют мощные ингибиторы для предотвращения синтеза и активности тромбина. Активированные ЭК играют существенную роль в генерации тромбина посредством экспрессии прокоагулянтных факторов [32]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 в свою очередь приводит к его супрессии и повышению уровня циркулирующего ангиотензина II, который, по существующим данным, также может вызывать экспрессию тканевого фактора и приводить к системной генерации тромбина [33].

Заключение

Несмотря на распространенный взгляд на COVID-19 преимущественно в контексте респираторной инфекции, существующие данные подтверждают системный характер этого заболевания. Патогенез COVID-19-ассоциированных тромботических состояний многогранен и требует дальнейшего уточнения, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований с целью стратификации тромботического риска у пациентов с COVID-19 и определения наилучшей стратегии применения антикоагулянтов. Необходимо проведение рандомизированных исследований в отношении применения прямых оральных антикоагулянтов с целью модификации существующих рекомендаций по ведению пациентов с внутрисердечными тромбами.

REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>. (accessed: 18.05.2022).
2. Ne'matzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avicenny*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 85–94. (in Russian).
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844–847.
4. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 9, pp. 2103–2109.
5. Romanova E.S., Vasilyev V.V., Startseva G., Karev V., Rybakova M.G., Platonov P.G. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med*, 2021, vol. 290, no. 3, pp. 655–665.
6. Fitzek A., Schädler J., Dietz E., Ron A., Gerling M., Kammal A.L., Lohner L., Falck C., Möbius D., Goebels H., Gerberding A.L., Schröder A.S., Sperhake J.P., Klein A., Fröb D., Mushumba H., Wilmes S., Anders S., Kniep I., Heinrich F., Langenwalder F., Meißner K., Lange P., Zapf A., Püschel K., Heinemann A., Glatzel M., Matschke J., Aepfelbacher M., Lütgehetmann M., Steurer S., Thorns C., Edler C., Ondruschka B. Prospective postmortem evaluation of 735 consecutive SARS-CoV-2-associated death cases. *Sci Rep*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 19342.
7. Aktaa S., Wu J., Nadarajah R., Rashid M., de Belder M., Deanfield J., Mamas M.A., Gale C.P. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thrombosis Research*, 2021, vol. 202, pp. 17–23.

8. Silverio A., Di Maio M., Citro R., Esposito L., Iuliano G., Bellino M., Baldi C., De Luca G., Ciccarelli M., Vecchione C., Galasso G. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 23.
9. Xiang G., Xie L., Chen Z., Hao S., Fu C., Wu Q., Liu X., Li S. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 2723-2735.
10. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 855.
11. Mengozzi A., Masi S., Virdis A. Obesity-Related Endothelial Dysfunction: moving from classical to emerging mechanisms. *Endocr and Metab Sci*, 2020, vol. 1, no. 3-4, pp. 100063.
12. Brandes R.P. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*, 2014, vol. 64, no. 5, pp. 924-928.
13. Hadi H.A.R., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, vol. 3, no. 6, pp. 853-876.
14. Sriram K., Insel P.A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*, 2021, vol. 101, no. 2, pp. 545-567.
15. Pleshko A. A., Petrova B. E., Gunich V. S., Rakovich V. S., Grigorenko A. E. Mit'kovskaya, P. N. Koronavirusnaya infekciya (SARS-CoV-2): fokus na SOVID-19 asociirovannuyu koagulopatiyu [Coronavirus infection (MERS-CoV-2): Beware of Ovid-19-related coagulopathy]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1223-1233. (in Russian).
16. Xiong, X. Chi J., Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J*, 2021, vol. 19, no. 1, pp. 32.
17. Zuin M., Engelen M.M., Barco S., Spyropoulos A.C., Vanassche T., Hunt B.J., Vandenbriele C., Verhamme P., Kucher N., Rashidi F., Zuliani G., Konstantinides S.V., Roncon L. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2022, vol. 209, pp. 94-98.
18. Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T., Hull R.D., Goldhaber S.Z., Yusen R.D., Hernandez A.F., Korjian S., Daaboul Y., Gold A., Harrington R.A., Chi G. The IMPROVED VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. e56-e65.
19. Berrichi S., Bouayed Z., Benbouchta K., Kossir A., Bkiyar H., Ismaili N., Ouafi N.E., Housni B. Incidental diagnosis of a large cardiac thrombus swinging through an interatrial communication in a COVID-19 patient: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, vol. 71, pp. 102967.
20. Ob utverzhdenii Rekomendacij (vremennyh) ob organizacii okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s infekciej COVID-19 i Algoritmov: prikaz M-va zdravoohraneniya Resp. Belarus' ot 11.01.2022 g., № 20 [electronic resource]. Available at: <https://minzdrav.gov.by> (accessed 28.03.2022). (in Russian).
21. Shlyakht E.V., Arutyunov G.P., Belenkov YU.N., Tarlovskaya E.I., Konradi A.O., Panchenko E.P., Yavelov I.S., Tereshchenko S.N., Ardashev A.V., Arutyunov A.G., Grigor'eva N.YU., Dzhunusbekova G.A., Drapkina O.M., Koziolova N.A., Komarov A.L., Kropacheva E.S., Mal'chikova S.V., Mit'kovskaya N.P., Orlova YA.A., Petrova M.M. Primenenie statinov, antikoagulyantov, antiagregantov i antiaritmicheskikh preparatov u pacientov s COVID-19 [The use of statins, anticoagulants, antiaggregants and antiarrhythmic drugs in patients with Covid-19]. *Kardiologiya*, 2020, vol. 60, no. 6, pp. 4. (in Russian).
22. Luetkens J.A., Faron A., Isaak A., Dabir D., Kuetting D., Feisst A., Schmeel F.C., Sprinkart A.M., Thomas D. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2019, vol. 1, no. 3, pp. e190010.
23. Jadhav K.P., Jariwala P. Intra-Cardiac Thrombus in COVID-19 pandemic – Case Series and Review [electronic resource]. *EJCM*, 2020. Available at: <https://www.semanticscholar.org/> (accessed 28.03.2022).
24. Cruz Rodriguez J.B., Okajima K., Greenberg B.H. Management of left ventricular thrombus: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2021, vol. 9, no. 6, pp. 520-520.
25. Jariwala P.V., Jadhav K.P., Aurangabadkar H., Dommata R.R. Left ventricular thrombus with normal systolic function secondary to the novel prothrombotic association of acute on chronic calcific pancreatitis and COVID-19. *J Cardiol Cases*, 2022, vol. 25, no. 1, pp. 55-57.
26. Calvi E., Bernardi N., Cimino G., Pascariello G., Faggiano P., Gavazzi E., Vizzardi E., Metra M. Unusual intracardiac thrombosis in two patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): case series. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, vol. 5, no. 2, pp. ytaa518.
27. Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigor'eva N.YU., Dzhunusbekova G.A., Mal'chikova S.V., Mit'kovskaya N.P., Orlova YA.A., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sisakyan A.S., Skibickij V.V., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I. Soglasovannaya poziciya ekspertov Evrazijskoj asociacii terapevtov po nekotorym novym mekhanizmam patogeneza COVID-19: fokus na gemostaz, voprosy gemotransfuzii i sistemu transporta gazov krovi [The agreed experts' position of the eurasian association of therapists on some new mechanisms of Covid-19 pathways: focus on hemostasis, hemotransfusion issues and blood gas exchange]. *Kardiologiya*, 2020, vol. 60, no. 5, pp. 9-19. (in Russian).
28. Pleshko A.A., Petrova E.B., Grigorenko E.A., Mit'kovskaya N.P. Serdechno-sosudistye sobytiya u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 [Cardiovascular Events in Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19]. *Kardiologiya v Belarusi*, vol. 13, no. 4, pp. 580-595. (in Russian).
29. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E.Jr., Chung M.K., de Lemos J.A., Ettinger S.M., Fang J.C., Fesmire F.M., Franklin B.A., Granger C.B., Krumholz H.M., Linderbaum J.A., Morrow D.A., Newby L.K., Ornato J.P., Ou N., Radford M.J. [et al.] 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J of the Am. College of Cardiol*, 2013, vol. 61, no. 4, pp. e78-e140.
30. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen G., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 119-177.
31. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A., Lecumberri R., Suárez-Gea, M., & Vargas-Castrillón, E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*, 2014, vol. 134 no. 4, pp. 774-782.
32. Yau J.W., Teoh H. Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 130.
33. Gando S., Wada T. Thromboplasmininflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front. Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 649122.

Поступила 20.01.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1547>

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

В.Я. Хрыщанович^{1,2}, И.П. Климчук^{1,2}, Н.А. Роговой^{1,2}, Е.В. Нелипович^{1,2}, А.Г. Павлов^{1,2}Белорусский государственный медицинский университет¹4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, г. Минск, Республика Беларусь²

УДК 617.58-005.4-036.11-089: 616.98:578.834.1SARS-CoV-2

Ключевые слова: *коронавирусная болезнь 2019, SARS-CoV-2, тромбоз, острая ишемия нижних конечностей.***для ЦИТИРОВАНИЯ.** В.Я. Хрыщанович, И.П. Климчук, Н.А. Роговой, Е.В. Нелипович, А.Г. Павлов. Результаты хирургического лечения острой ишемии нижних конечностей у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1547–1554.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) относится к вирусным респираторным инфекциям и является предрасполагающим фактором для развития венозных и артериальных тромботических событий вследствие выраженного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и замедления кровотока. Недавние исследования подтвердили крайне высокую частоту встречаемости тромбоземболических событий, в особенности в группе пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии. В период пандемии COVID-19 стало появляться все больше сообщений о возникновении тромбозов периферических артерий у пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся в критиче-

ском состоянии. При этом острая ишемия конечностей нередко возникает в отсутствие серьезных коморбидных состояний и сопровождается высокими показателями ампутаций и летальных исходов.

В настоящем сообщении представлены результаты лечения 14 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и острой ишемией нижних конечностей. Серия клинических наблюдений свидетельствует о неэффективности открытой тромбэктомии и стандартной парентеральной антикоагуляции более чем в одной трети случаев. С целью разработки оптимальной терапевтической стратегии необходимо продолжить изучение патогенетических механизмов развития COVID-19-ассоциированного артериального тромбоза.

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ACUTE LOWER LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION

V. Khryshchanovich^{1,2}, I. Klimchuk^{1,2}, N. Rogovoy^{1,2}, E. Nelipovich^{1,2}, A. Pavlov^{1,2}Belarusian State Medical University¹4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Republic of Belarus²**Key words:** *coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, thrombosis, acute limb ischemia.***FOR REFERENCES.** V. Khryshchanovich, I. Klimchuk, N. Rogovoy, E. Nelipovich, A. Pavlov. Results of surgical treatment of acute lower limb ischemia in patients with SARS-CoV-2 infection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1547–1554.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) refers to viral respiratory infections and is the predisposing factor for the development of venous and arterial thrombotic events due to a pronounced inflammatory response, platelet activation, endothelial dysfunction and stasis. Recent studies have confirmed an extremely high incidence of thromboembolic events, especially in the group of patients with severe coronavirus pneumonia. There have been an increasing number of reports of peripheral arterial thrombosis as well. Most cases of arterial thrombosis are noted in critically ill patients in intensive care units. At the same

time, acute limb ischemia often occurred in the absence of serious comorbid conditions and was accompanied by high rates of amputations and deaths.

Herein we report the results of management of 14 patients with severe SARS-CoV-2 infection and acute lower limb ischemia. Our own series of clinical observations shows that open thrombectomy and standard parenteral anticoagulation are ineffective in more than one third of cases. The pathogenesis mechanisms of COVID-19-associated arterial thrombosis should be further investigated in order to develop an optimal therapeutic strategy.

Введение

Новый бетакоронавирус (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2]), возникший предположительно в китайском городе Ухань (провинция Хубей) в декабре 2019 года, впервые явился возбудителем вирусной пневмонии человека и причиной продолжающейся пандемии [1]. В январе 2020 года коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) была объявлена чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения (PHEIC) [2]. Спектр клинических проявлений заболевания варьирует в широких пределах – от незначительных неспецифических симптомов (лихорадка, сухого кашля, диареи, легкой одышки) до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, необходимостью механической вентиляции легких, шоком и полиорганной дисфункцией (у 5% инфицированных) [3].

Значительное повышение уровней D-димера и продуктов деградации фибрина наряду с гиперпродукцией цитокинов сопряжено с развитием тромботической микроангиопатии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и повышению проницаемости сосудов [4]. Неудивительно, что в настоящее время появилось большое количество публикаций о высокой частоте сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV2 [5–8]. Многие авторы указывают на превалирование венозных и артериальных тромботических осложнений в группе критических пациентов с тяжелым течением коронавирусной болезни 2019 [5]. Вместе с тем, в период второго пика пандемии в зарубежной литературе начали встречаться сообщения о возникновении тромбозов периферических артерий даже в случаях асимптомных или легких форм COVID-19 [9–11]. При этом острая ишемия конечностей нередко возникает в отсутствие серьезных коморбидных состояний и сопровождается высокими показателями ампутаций и летальных исходов [11–14].

Представляется, что известная триада тромбообразования Вирхова (повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и гиперкоагуляция) у пациентов с COVID-19-тромбозами имеет целый ряд отличительных особенностей [15]. Предположительно повреждение стенок сосудов происходит вследствие эндотелиита и эндотелиальной дисфункции с утратой гликокаликса и разрушением эндотелиоцитов. Вероятными причинами замедления кровотока являются повышенная вязкость крови, активация иммунной системы, высокая концентрация фибриногена, нарушение микроциркуляции по гипоксическому типу и турбулентность потока на фоне микротромбозов. Наконец, гиперкоагуляци-

онный статус может быть обусловлен ингибированием системы плазминогена по классическому ренин-ангиотензиновому пути, тромбоцитарной дисфункцией, активацией комплемента и гипериммунным ответом.

Острая артериальная ишемия является экстренной хирургической патологией и всегда связана с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE=Major Adverse Cardiovascular Events) и нежелательных исходов со стороны нижних конечностей (MALE=Major Adverse Limb Events) [16]. Поэтому в период пандемии COVID-19 и ограниченной доступности врачебной консультативной помощи пациенты с любыми проявлениями, подозрительными на тромбоз магистральных артерий, должны находиться в фокусе особо пристального внимания медицинских работников.

Отдельные специалисты рассматривают назначение лечебных доз низкомолекулярных гепаринов в качестве базовой терапевтической опции при артериальных COVID-19-тромбозах [17, 18]. Не исключается также применение противовоспалительных и иных лекарственных средств – антицитокиновых препаратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, статинов. По мнению британских экспертов, в случае неэффективности медикаментозной терапии предпочтение следует отдавать открытым, а не эндоваскулярным хирургическим вмешательствам [19]. С другой стороны, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по амбулаторной антитромботической терапии пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированный тромбоз артерий.

В настоящем сообщении представлено описание серии клинических наблюдений острого артериального тромбоза нижних конечностей на фоне инфекции SARS-CoV-2.

Авторские рисунки к статье были любезно предоставлены профессором B. Bikdeli (NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center).

Пациенты и методы

В городской сосудистый центр при учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в октябре-декабре 2021 года в экстренном порядке поступило 14 пациентов (9 мужчин и 5 женщин) в возрасте старше 50 лет с инфекцией SARS-CoV-2 и унилатеральной острой ишемией нижних конечностей. При поступлении пациенты предъявляли жалобы на интенсивную боль и потерю чувствительности в стопе и голени, затруднение активных движений в голеностопном суставе. Во всех наблюдениях были обнаружены респираторные или иные симптомы

вирусной инфекции (сухой кашель, одышка, лихорадка, миалгия). Результаты ПЦР-исследования назофарингеального мазка на инфекцию SARS-CoV-2, взятого в день поступления, оказались положительными. В десяти случаях компьютерная томография (КТ) органов грудной полости обнаружила субплевральные и периваскулярные множественные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с признаками консолидации в периферических отделах (рис. 1). По степени тяжести пневмонии COVID-19 пациенты распределились следующим образом: легкая (КТ-1) и умеренная (КТ-2) формы – по 3 случая, тяжелая (КТ-4) и средне-тяжелая (КТ-3) формы – 1 и 3 случая соответственно.

Анамнез облитерирующего атеросклероза периферических артерий, перемежающей хромоты и сердечной аритмии отсутствовал. Медицинский анамнез включал ишемическую болезнь сердца (у 5 пациентов), артериальную гипертензию и сахарный диабет (в 8 и 3 случаях соответственно), которые требовали ежедневного приема 75 мг ацетилсалициловой кислоты, статинов в средней дозировке, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и метформина. Данные электрокардиографии выявили нормальный синусовый ритм. Физикальный осмотр обнаружил болезненность икроножной мышцы, выраженную гипотермию и мраморную окраску кожного покрова, отсутствие пульсации артерий пораженной нижней конечности. Клиническая картина соответствовала IIb степени острой ишемии конечностей по классификации Rutherford [20]. На контралатеральной конечности определялся нормальный (2+) пульс на бедренной и подколенной артериях и нормальный (2+) или ослабленный (1+) – на передней и задней большеберцовых артериях. Дуплексное ангиосканирование подтвердило тромботическую окклюзию бедренно-подколенных артериальных сегментов (в 8 случаях – справа и в 6 случаях – слева). В анализах крови были обнаружены часто встречаемые при COVID-19 отклонения от нормы: лейкоцитоз, нейтрофилия и лимфоцитопения, а также повышение уровня D-димера и фибриногена [21].

С учетом быстрого прогрессирования ишемии, угрожающей потерей конечности, пациенты были оперированы по неотложным показаниям. Кратковременная предоперационная подготовка включала обезболивание (2% раствором тримеперидина) и внутривенное болюсное введение 5 000 МЕ нефракционированного гепарина. С целью антибиотикопрофилактики вводили внутривенно 2,0 г цефазолина. В условиях операционной под спинальной анестезией (0,5% раствором бупивакаина) из продольного разреза в верхней трети бедра последовательно вы-

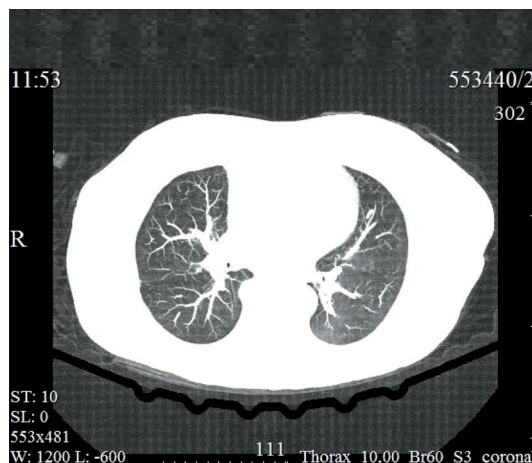


Рисунок 1.
КТ-визуализация
при поступлении:
двусторонняя
полисегментарная
вирусная
COVID-19-пневмония

Figure 1.
CT imaging on admission:
bilateral multisegmental
viral COVID-19 pneumonia

делялись общая, поверхностная и глубокая бедренные артерии (ОБА, ПБА и ГБА соответственно): при пальпации плотные, с участками атерокальциноза, не пульсировали. Над бифуркацией в поперечном направлении пересекалась передняя стенка ОБА, в просвете которой обнаруживались тромботические массы темно-вишневого цвета мягко-эластической консистенции. Последние извлекали из дистального и проксимального артериальных сегментов при помощи катетера Фогарти для эмболектomie 4-5F/80 см (рис. 2). Во всех наблюдениях удалось получить пульсирующий центральный кровоток и только у 8 пациентов – удовлетворительный ретроградный кровоток из ПБА и ГБА. После наложения на артериотомическое отверстие непрерывного шва полипропиленовой нитью USP 6/0 кровообращение в конечности было восстановлено. После завершения хирургической реваскуляризации время капиллярного наполнения на стопе составляло 1-2 секунды. В послеоперационном периоде в условиях сосудистого стационара пациенты получали парентеральную терапевтическую антикоагуляцию далтепарином натрия или нефракционированным гепарином.



Рисунок 2.
Тромботические массы,
извлеченные
из просвета
артериального
подвздошно-бедренного
сегмента

Figure 2.
Removed thrombi
from the lumen
of the arterial iliofemoral
segment

Результаты

В восьми (57%) наблюдениях ближайший послеоперационный период протекал благоприятно, эффект от первичной артериальной тромбэктомии оказался удовлетворительным и через 5 суток после ангиохирургического вмешательства пациенты были направлены на поликлинический этап лечения.

В 6 (42%) случаях через 3–5 часов после тромбэктомии был диагностирован ретромбоз соответствующего артериального сегмента, который потребовал выполнения неотложной тромбэктомии. В пяти (36%) наблюдениях повторная хирургическая реваскуляризация эффекта не имела – у пациентов в течение первых суток развилась декомпенсированная ишемия в стадии необратимых изменений (III степени по Rutherford), в связи с чем была произведена «высокая» ампутация (выше уровня коленного сустава) нижней конечности. В послеоперационном периоде на фоне нарастания явлений дыхательной и полиорганной недостаточности умерло 3 пациента; показатель 30-дневной летальности составил 21%. Выписка выживших пациентов на амбулаторное лечение зависела от характера заживления послеоперационной раны в области ампутационной культи и осуществлялась в различные сроки – от 2 недель до 1 месяца.

Шестому пациенту, в возрасте 60 лет, тромбэктомия выполнялась трижды, причем после первой операции ретромбоз наступил через 4 суток, в то время как, два последующих тромбоза развились через 8 и 3 часа после повторных реваскуляризаций. Для определения возможности осуществления реконструктивной операции на артериях левой нижней конечности выполнялась рентгеновская ангиография с контрастированием, по результатам которой была выявлена окклюзия начальных отделов задней большеберцовой артерии (ЗББА) и дистальных сегментов передней большеберцовой и межостной

артерий. Четвертая реваскуляризация заключалась в бедренно-ЗББА аутовенозном шунтировании реверсированной большой подкожной веной (рис. 3). Проксимальный анастомоз был сформирован с ОБА, дистальный анастомоз – в верхней трети голени с ЗББА. В течение первых суток после операции восстановилась чувствительность конечности, уменьшилась интенсивность болевого синдрома, однако вследствие ишемической нейропатии движения в голеностопном суставе практически отсутствовали. Кроме того, наблюдалось положительная динамика показателей рабдомиолиза в биохимическом анализе крови: снижение уровней миоглобина (с 1254 до 97 мкг/л), печеночных трансаминаз (АСТ с 440 до 35 Е/л, АЛТ с 320 до 29 Е/л), мочевины (с 10,7 до 5,5 ммоль/л) и С-реактивного белка (с 55,34 до 3,8 мг/л).

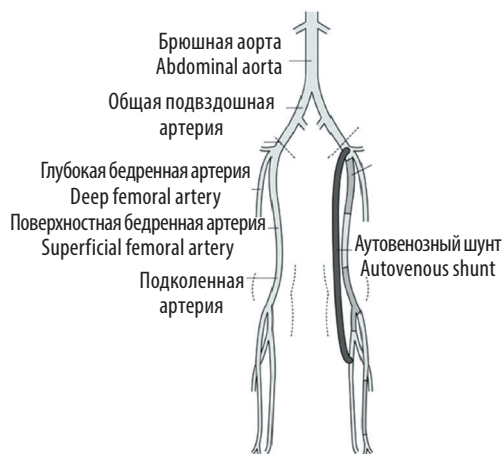
Пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет позволили отнести 8 пациентов в группу повышенного риска событий MACE [22]. Кроме того, острая ишемия нижней конечности (IIb степени по классификации Rutherford), выраженный атерокальциноз и открытая реваскуляризация подвздошно-бедренного артериального сегмента свидетельствовали о высоком риске ампутации [23]. С учетом отсутствия эпизодов кровотечения в прошлом и с целью снижения рисков развития MACE и MALE была инициирована антитромботическая терапия «сосудистой» дозой ривароксабана дважды в день в дополнение к суточному приему 75 мг ацетилсалициловой кислоты.

Обсуждение

Коронавирусная болезнь 2019 относится к вирусным респираторным инфекциям и является причиной возникновения острого тяжелого респираторного синдрома, а также predisposing фактором для развития венозных и артериальных тромбоэмболических событий вследствие выраженного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и замедления кровотока [24]. Массивное высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкина [ИЛ]-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, интерферон-γ индуцируемого белка 10 kD, моноцитарного хемотаксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1-α, фактора некроза опухоли-α) приводит к повреждению эндотелия, которое индуцирует тромбоз периферических артерий и становится причиной острой артериальной ишемии. Тромбоз магистральных артерий вероятнее всего ассоциирован с прогрессированием тромбофи-

Рисунок 3.
Схема артериальной реконструкции: бедренно-большеберцовое аутовенозное шунтирование

Figure 3.
Arterial reconstruction scheme: femoral and tibial autovenous bypass



ческого поражения микроциркуляторного русла (артериол, капилляров), поскольку практически в половине наблюдений после успешной тромбэктомии наступает ранний ретромбоз [15]. По мнению других специалистов, предположительной причиной повторных тромботических событий после реваскуляризации может быть более высокая распространенность резистентности к гепарину у «критических» пациентов с COVID-19, а также длительная дисфункция эндотелия и сохранение протромботического статуса [5].

В ряде недавних публикаций сообщается о высокой частоте венозных и артериальных тромботических событий у пациентов с тяжелым течением COVID-19 даже на фоне фармакологической профилактики (рис. 4) [5, 8]. Это объясняется выраженной гипоксемией, длительным постельным режимом, катетеризацией центральных сосудов, искусственной вентиляцией легких, присоединением суперинфекции, а также присутствием дополнительных факторов риска тромбоэмболии [6, 15, 25]. Госпитализированные пациенты с COVID-19, у которых значительно повышен уровень D-димера ($>1\,000$ мкг/л), имеют неблагоприятный клинический прогноз, высокий риск развития тромботических осложнений и респираторного дистресс-синдрома [21, 26]. Вместе с тем, в отношении амбулаторных пациентов с COVID-19 подобная информация отсутствует.

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о возникновении тромботических событий в группе пациентов с различными клиническими формами инфекции SARS-CoV-2. Вероятно, коронавирус оказывает прямое повреждающее воздействие на клетки эндотелия, провоцируя развитие апоптоза и эндотелиита с активацией макрофагов, гранулоцитов, тромбоцитов и факторов свертывания [15, 17]. Таким образом, создаются необходимые предпосылки для реализации механизмов локального тромбообразования, которые, вероятно, зависят не только от степени тяжести инфекционного процесса и факторов риска, связанных с нахождением пациента в стационаре (рис. 5) [8]. Собственные наблюдения подтверждают указанное предположение и усиливает доводы в пользу необходимости оценки риска тромботических осложнений, в том числе у коморбидных пациентов с легким или среднетяжелым течением коронавирусной инфекции.

Отличительной особенностью так называемых «COVID-19-тромбов» является наличие в их составе клеток-участников воспаления: полиморфонуклеаров, Т-лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов и многоядерных гигантских клеток [27]. В стенках тромбированных артерий отмечаются пролиферация

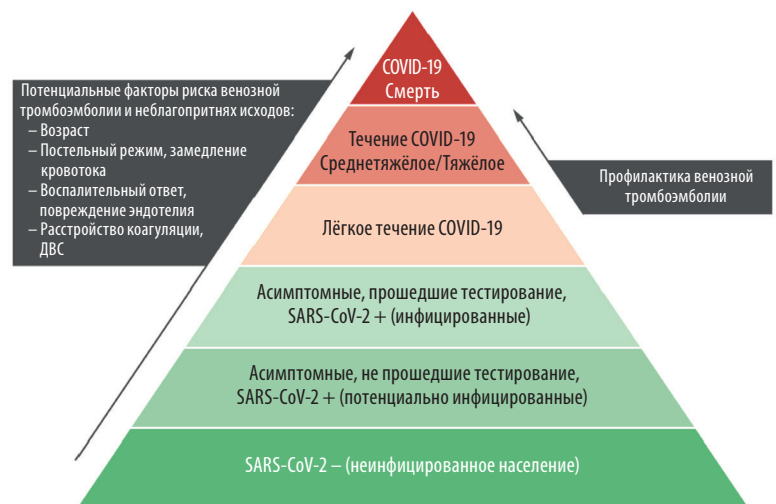


Рисунок 4. Эпидемиологические данные, свидетельствующие о популяционной вариативности частоты встречаемости COVID-19-ассоциированных тромботических событий на фоне фармакологической тромбопрофилактики [8]

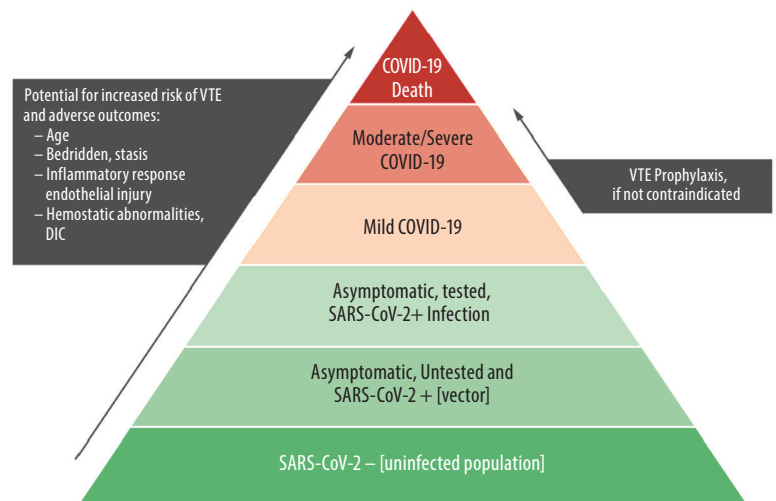


Figure 4. Epidemiological evidence of population variability in the incidence of COVID-19-associated thrombotic events on pharmacological thromboprophylaxis [8]

эндотелия и миофибробластов, депонирование коллагена и явления ангиогенеза. При этом формирование кровяных сгустков часто наблюдается в просвете здоровых артерий (без признаков атеросклероза), либо в отсутствие значимых окклюзионно-стенотических поражений [28], что подчеркивает особый протромботический статус пациентов с COVID-19.

Неизвестной составляющей антитромботической стратегии у пациентов, перенесших артериальный COVID-19-тромбоз, является оптимальная продолжительность антикоагуляции. Традиционно, всем пациентам с артериальной эмболией или тромбозом *in situ* назначается пожизненная терапия антикоагулянтами/антиагрегантами [20]. Однако, в случаях инфекции SARS-CoV-2 механизмы тромбообразования отличаются от таковых

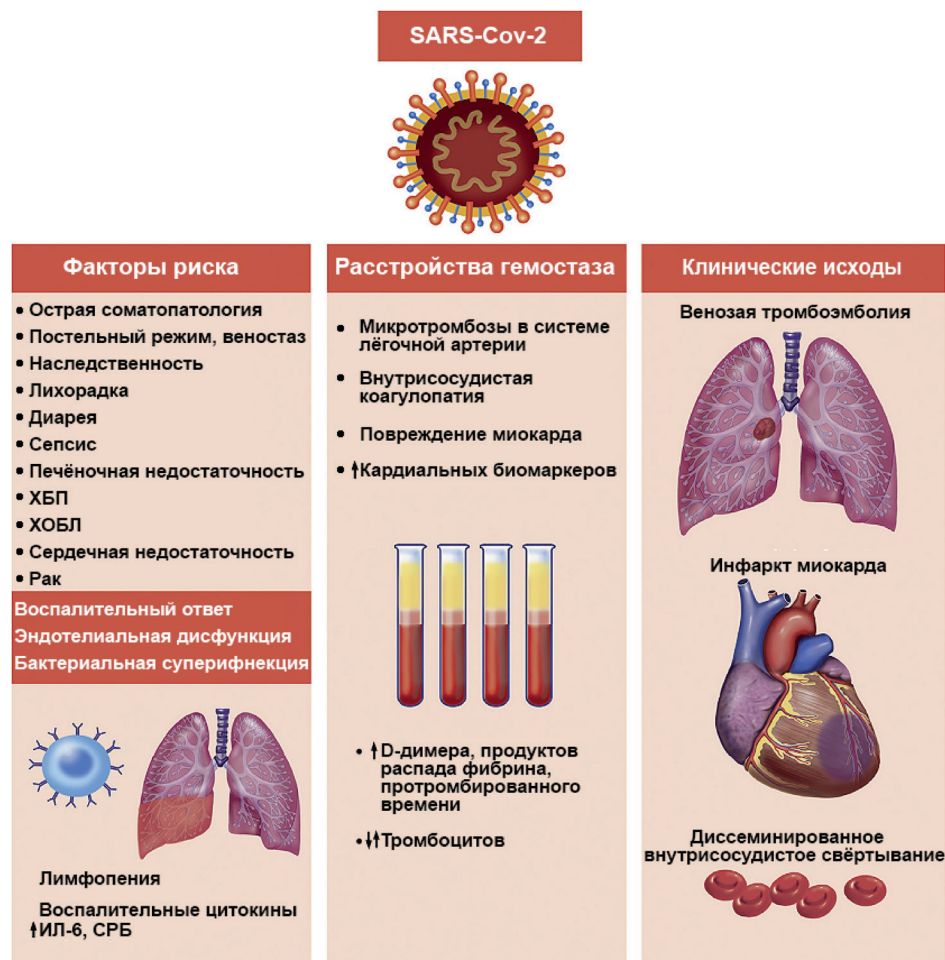


Рисунок 5. Механизм тромбообразования при коронавирусной болезни 2019 [8]

при атеротромбозе *in situ*. Поэтому до сих пор остается загадкой, следует ли проводить аналогию между COVID-19-ассоциированным артериальным тромбозом и спровоцированным тромбозом глубоких вен и придерживаться стандартной антикоагуляции в течение 3 месяцев, или назначать пожизненную антитромботическую терапию. Возможно результаты текущего исследования COVER позволят ответить на этот и многие другие вопросы, связанные с особенностями ведения пациентов сосудистого профиля в период пандемии COVID-19 [29].

В связи с описанием серии клинических наблюдений необходимо отметить, что результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) VOYAGER PAD (Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in Endovascular or surgical limb Revascularization for Peripheral Artery Disease) подтвердили эффективность и безопасность применения низкой дозы ривароксана (2,5 мг/дважды/сутки) в сочетании с аспирином у пациентов, перенесших открытую или эндоваскулярную реваскуляризацию периферических артерий [30]. Восемь оперированных пациентов соответствовали клиническим критериям РКИ VOYAGER PAD, поэтому после оценки тромботических и ге-

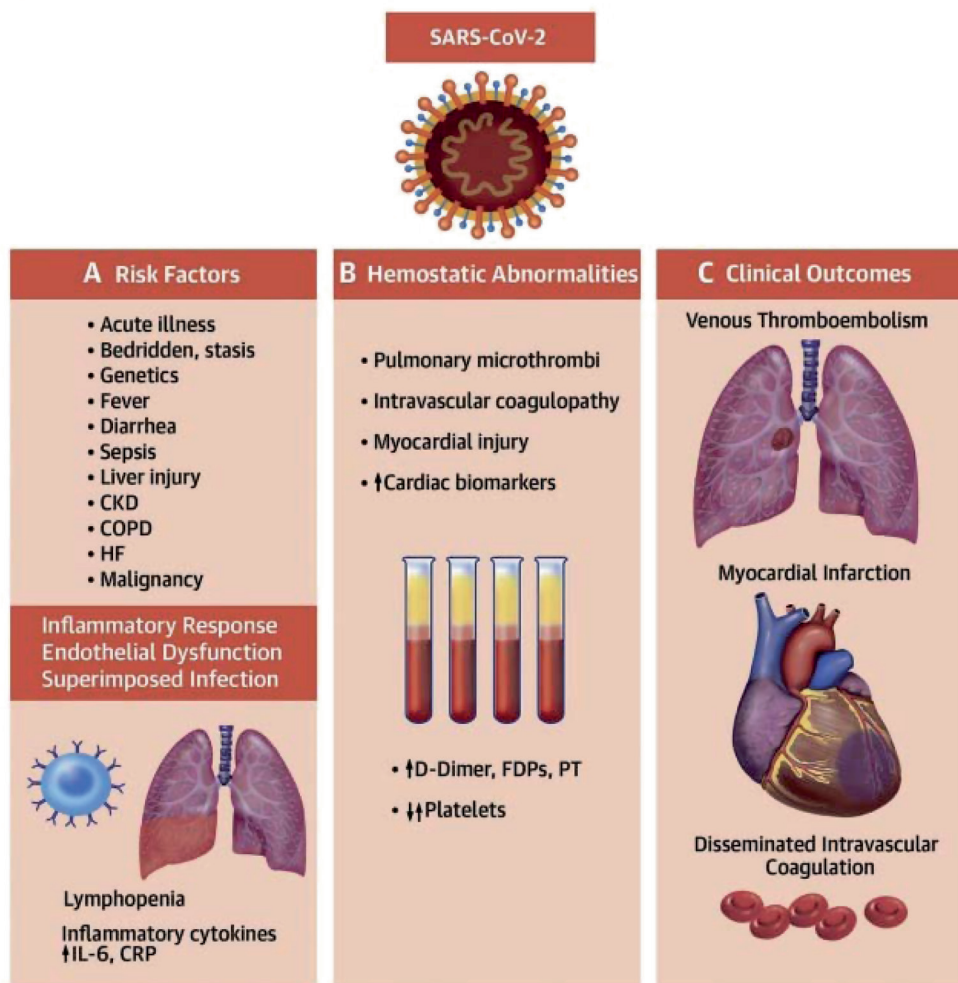
моррагических рисков им была назначена комбинированная антитромботическая терапия.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение и данные литературы свидетельствуют о высоком риске развития артериальных тромботических осложнений как при тяжелом поражении легочной паренхимы инфекцией SARS-CoV2, так и в случаях легких или среднетяжелых форм COVID-19. Вероятными причинами неэффективности тромбэктомии, стандартной парентеральной антикоагуляции и последующих ампутаций у пациентов с острой артериальной ишемией нижних конечностей являются COVID-19-ассоциированная коагулопатия, эндотелиопатия и тромботическая микроангиопатия. Необходимо продолжить исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов развития тромботических событий у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, что позволит обосновать новые «мишени» терапевтического воздействия при COVID-19-ассоциированном тромбозе периферических артерий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CENTRAL ILLUSTRATION: Postulated Mechanisms of Coagulopathy and Pathogenesis of Thrombosis in COVID-19



Bikdeli, B. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.

Figure 5.
Coronavirus disease
2019 and thrombotic risk
mechanism [8]

REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, no. 8, pp. 727-733. doi.org/10.1056/NEJMoa2001017.
- COVID-19. Public health emergency of international concern (PHEIC) – global research and innovation forum: towards a research roadmap [electronic resource]. Available at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/keyaction/Global_Research_Forum_FINAL_VERSION_for_web_14_feb_2020.pdf. (accessed 28.03.2022).
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239-1242. doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
- Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, pp. e46-e47. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*, 2020, vol. 191, pp. 148-150. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041.
- Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A Review. *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5, no. 7, pp. 831-840. doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286.
- Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 75, no. 18, pp. 2352-2371. doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 75, no. 23, pp. 2950-2973. doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Singh B., Aly R., Kaur P., Gupta S., Vasudev R., Virk H.S., Shamoos F., Bikkina M. COVID-19 Infection and Arterial Thrombosis: Report of Three Cases. *Ann Vasc Surg*, 2021, vol. 70, pp. 314-317. doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.115.
- Thompson O., Pierce D., Whang D., O'Malley M., Geise B., Malhotra U. Acute limb ischemia as sole initial manifestation of SARS-CoV-2 infection. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*, 2020, vol. 6, no. 4, pp. 511-513. doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.07.017.
- Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A., Monsarrat N., Aouifi A., Lapeze J., et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg*, 2020, vol. 69, pp. 85-88. doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.013.
- Mestres G., Puigmacià R., Blanco C., Yugueros X., Esturrica M., Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg*, 2020, vol. 72, no. 2, pp. 756-757. doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.477.

13. Vulliamy P., Jacob S., Davenport R.A. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol*, 2020, vol. 189, no. 6, pp. 1053-1054. doi.org/10.1111/bjh.16760.
14. Hasan S.A., Haque A., Nazir F. Acute Limb Ischemia: A Rare Complication of COVID-19. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 11, pp. e11488. doi.org/10.7759/cureus.11488.
15. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*, 2020, vol. 39, no. 9, pp. 2529-2543. doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1.
16. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., Feigelson H.S., Klauber M.R., McCann T.J., Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 1992, vol. 326, no. 6, pp. 381-386. doi.org/10.1056/nejm199202063260605.
17. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
18. Bellosa R., Luzzani L., Natalini G., Pegorer M.A., Attisani L., Cossu L.G., Ferrandina C., Fossati A., Conti E., Bush R.L., Piffaretti G. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*, 2020, vol. 72, no. 6, pp. 1864-1872. doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483.
19. COVID Surg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg*, 2020, vol. 107, no. 9, pp. 1097-1103. doi.org/10.1002/bjs.11646.
20. Björck M., Earnshaw J.J., Acosta S., Bastos Gonçalves F., Cochenne F., Debus E.S., Hinchliffe R., Jongkind V., Koelmay M.J.W., Menyhei G., Svetlikov A.V., Tshomba Y., Van Den Berg J.C., Esvs Guidelines Committee, de Borst G.J., Chakfé N., Kakkos S.K., Koncar I., Lindholt J.S., Tulamo R., Vega de Ceniga M., Vermassen F., Document Reviewers, Boyle J.R., Mani K., Azuma N., Choke E.T.C., Cohnert T.U., Fitridge R.A., Forbes T.L., Hamady M.S., Munoz A., Müller-Hülsbeck S., Rai K. Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, vol. 59, no. 2, pp. 173-218. doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006.
21. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 11, pp. 1061-1069. doi.org/10.1001/jama.2020.1585.
22. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., Bosch J., Neumann C., Widimsky P., Avezum A.A., Probstfield J., Cook Bruns N., Fox K.A.A., Bhatt D.L., Connolly S.J., Yusuf S. Impact of rivaroxaban plus aspirin compared with aspirin by risk level in the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 73, no. 25, pp. 3271-3280. doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.079.
23. Mahoney E.M., Wang K., Keo H.H., Duval S., Smolderen K.G., Cohen D.J., Steg G., Bhatt D.L., Hirsch A.T., Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, vol. 3, no. 6, pp. 642-651. doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.930735.
24. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., Jain S.S., Burkhoff D., Kumaraiah D., Rabbani L., Schwartz A., Uriel N. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020, vol. 141, no. 20, pp. 1648-1655. doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941.
25. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 2020, vol. 180, no. 7, pp. 934-943. doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
26. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054-1062. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
27. Gonzalez Cañas E., Gimenez Gaibar A., Rodriguez Lorenzo L., Castro Rios J.G., Martinez Toiran A., Bella Cueto M.R., Bella Burgos B., Espasa Soley M. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. *Br J Surg*, 2020, vol. 107, no. 10, pp. e444-e445. doi.org/10.1002/bjs.11904.
28. Vacirca A., Faggioli G., Pini R., Teutonico P., Pilato A., Gargiulo M. Unheralded Lower limb threatening ischemia in a COVID-19 patient. *Int J Infect Dis*, 2020, vol. 96, pp. 590-592. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.060.
29. Benson R.A. Vascular and Endovascular Research Network (VERN) Collaborators. The COVID-19 Vascular sERvice (COVER) Study: an international vascular and endovascular research network (VERN) collaborative study assessing the provision, practice, and outcomes of vascular surgery during the COVID-19 pandemic. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, vol. 60, no. 1, pp. 156-157. doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.04.039.
30. Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S., Debus E.S., Nehler M.R., Patel M.R., Fanelli F., Capell W.H., Diao L., Jaeger N., Hess C.N., Pap A.F., Kittelson J.M., Gudził, Mátyás L., Krievins D.K., Diaz R., Brodmann M., Muehlhofer E., Haskell L.P., Berkowitz S.D., Hiatt W.R. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, pp. 1994-2004. doi.org/10.1056/NEJMoa2000052.

Поступила 14.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1555>

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИИ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУТЕЙ ОТТОКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

П.Ф. Черноглаз, В.О. Кадочкин, Ю.И. Линник, К.В. Дроздовский

ГУ «РНПЦ детской хирургии», г. Минск, Беларусь

УДК 616.126.56-089.843:616.124.3-089

Ключевые слова: транскатетерная имплантация клапана легочной артерии, клапан легочной артерии, врожденный порок сердца.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. П.Ф. Черноглаз, В.О. Кадочкин, Ю.И. Линник, К.В. Дроздовский. Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии после хирургической коррекции путей оттока правого желудочка: опыт одного центра. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1555–1562.

Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии (ТИКЛА) относительно новая методика, используемая для коррекции дисфункции выносящего отдела правого желудочка (ВОПЖ) после хирургического лечения врожденных пороков сердца. С момента внедрения в 2000 году Бонхоффером методики в клиническую практику тысячи таких вмешательств выполнены в мире. На данный момент в Республике Беларусь используются клапаны двух типов: клапан Melody TPV Medtronic и клапаны

Edwards Sapien. Процедура ТИКЛА является безопасной и эффективной у большинства пациентов с дисфункцией легочных кондуитов и у части пациентов после транскатетерной пластики ВОПЖ. Низкая частота осложнений и снижение числа повторных хирургических вмешательств в течение жизни пациента являются основными преимуществами данной методики. В данном обзоре представлен анализ литературы и обобщен опыт и результаты ТИКЛА у 24 пациентов в РНПЦ детской хирургии.

TRANSCATHETER PULMONARY VALVE IMPLANTATION AFTER SURGICAL CORRECTION OF RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT: THE EXPERIENCE OF ONE CENTER

P. Charnahlaz, V. Kadochkin, Y. Linnik, K. Drozdovski

Republican Centre of Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

Key words: transcatheter pulmonary valve implantation, pulmonary valve, congenital heart defect.

FOR REFERENCES. P. Charnahlaz, V. Kadochkin, Y. Linnik, K. Drozdovski. Transcatheter pulmonary valve implantation after surgical correction of right ventricular outflow tract: the experience of one center. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1555–1562.

Transcatheter pulmonary valve implantation (TPVI) is a relatively new method of treating patients with right ventricular outflow tract (RVOT) dysfunction after surgical treatment of congenital heart defects. Since its introduction in 2000 by Bonhoeffer, more than ten thousand of such procedures have been performed worldwide. Currently two types of valves are available in the Republic of Belarus: Melody TPV Medtronic and Edwards Sapien.

TPVI is safe and effective in the majority of patients with RVOT dysfunction and in some selected patients with patched RVOT. The low complication rate and the reduced number of open-chest re-interventions over a patient's lifetime are among the main advantages of the procedure. The article presents a literature review, and summarizes the experience and results of TPVI performed on 24 patients in the Republican Centre of Pediatric Surgery.

Введение

В 20% случаев у новорожденных с такими сложными врожденными пороками (ВПС) как тетрада Фалло (ТФ), атрезия легочной артерии, общий артериальный ствол, транспозиция магистральных сосудов, некоторые формы двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка (ПЖ), требуется выполнение хирургической реконструкции выносящего отдела правого желудочка (ВОПЖ) с применением трансаннулярной пластики ВОПЖ, биологических протезов, аллографтов или клапан-содержащих кондуитов [1–3]. Долгосрочность результатов после хирургической коррекции зависит от возраста пациентов, типа ВПС, материалов используемых при реконструкции и вида вмешательства. У пациентов после реконструкции ВОПЖ с использованием трансаннулярной заплатки обычно практически сразу после операции определяется регургитация. Деградация биологического материала клапан-содержащих кондуитов, аллографтов приводит к прогрессированию дисфункции ВОПЖ и формированию регургитации, стеноза либо их комбинации, что требует повторных хирургических вмешательств в течение жизни пациента [4–6].

Значимость регургитации увеличивается с течением времени в связи с увеличением ударного объема ПЖ, увеличением диаметра отверстия регургитации и удлинением диастолы. После реконструкции ВОПЖ с использованием трансаннулярной заплатки, значимая регургитация определяется у 48% пациентов непосредственно сразу после вмешательства и достигает порядка 85% спустя 2 года. У пациентов с клапан-содержащими кондуитами значимая дисфункция ВОПЖ (стеноз и/или недостаточность) наблюдается в 50–55% случаях в течение 10 лет после проведения первого вмешательства и спустя 5–6 лет после повторного вмешательства [7].

На протяжении многих лет роль легочная регургитация недооценивалась так как перегрузка ПЖ объемом может хорошо переноситься на протяжении продолжительного времени. В настоящее время показано что пациенты с легочной регургитацией имеют повышенный риск развития сердечной недостаточности, аритмий и внезапной сердечной смерти. К возрасту 20 лет только порядка 6% пациентов симптомы, однако к возрасту 40 лет доля симптомных пациентов возрастает до 30%. После появления симптомов существенно возрастает риск внезапной сердечной смерти. Наличие симптомов (усталость, отеки, аритмии) указывают на срыв механизмов адаптации и необратимость изменений миокарда ПЖ. На данный момент оптимальное время коррекции дисфункции ВОПЖ остаются предметом дискуссий так как факторы, влияющие на отдаленные результаты и предикторы необратимых изменений в миокарде ПЖ все еще не определены [8–11].

Показания к ТИКЛА

На данный момент показания к ТИКЛА адаптированы из рекомендаций к хирургической коррекции клапана легочной артерии (таблица 1).

Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии

На данный момент в клинической практике в Республике Беларусь доступны клапаны для транскатетерной имплантации двух видов: MelodyMedtronic и EdwardsSapien.

Клапан Melody® TPV (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) разработан на основе прототипа, предложенного Бонхоффером [12] и изначально предназначен для импланта-

Таблица 1.
Рекомендации
к хирургической
коррекции клапана ЛА

Выраженная регургитация (фракция регургитации на клЛА $\geq 25\%$) и/или значимый стеноз клЛА (ПЖ/системное давление $> 2/3$)
Увеличение ПЖ (ИКДО ≥ 160 мл/м ² , ИКСО ≥ 80 мл/м ²)
Снижение сократительной функции ПЖ (ФВПЖ $\leq 47\%$)
Снижение конечно-диастолического объема левого желудочка (ИКДОЛЖ ≤ 65 мл/м ² и/или наличие симптоматики, особенно требующей медикаментозной коррекции
QRS > 140 мс

Примечания: клЛА – клапан легочной артерии, ИКДО индекс конечно-диастолического объема, ИКСО – индекс конечно-систолического объема, ИКДОЛЖ – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка

Table 1.
Recommendations
for surgical correction
of the pulmonary
artery valve

Pronounced regurgitation (regurgitation fraction at PV $\geq 25\%$) and/or significant stenosis of PV (RV/systemic pressure $> 2/3$)
Enlarged RV (EDVI ≥ 160 ml/m ² , ESVI ≥ 80 ml/m ²)
Decreased contractile function of RV (RVEF $\leq 47\%$)
Decreased end-diastolic volume of LV (LVEDVI ≤ 65 ml/m ² and/or the presence of symptoms, especially requiring medical correction
QRS > 140 ms

Notes: PV – pulmonic valve, EDVI – end-diastolic volume index, ESVI – end-systolic volume index, LVEDVI – left ventricular end-diastolic volume index.

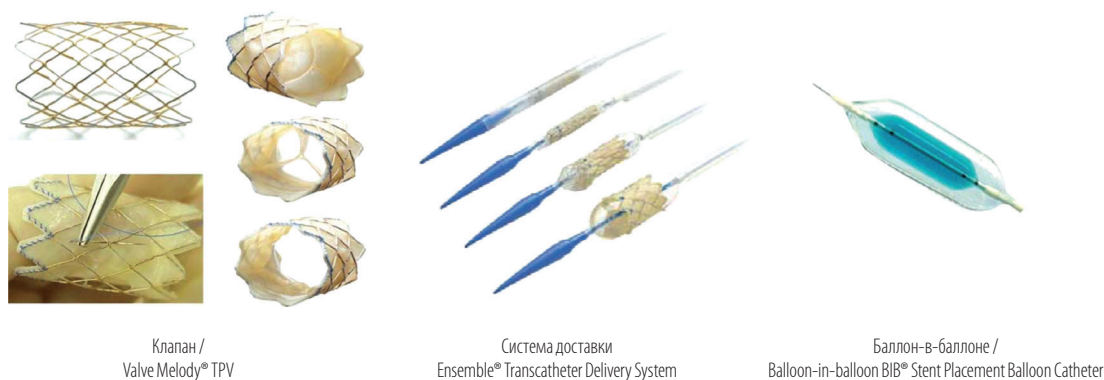


Рисунок 1

Figure 1

пии в стенозированные кондуиты в позиции ПЖ – легочная артерия и представляет собой содержащий нативный клапан сегмент бычьей югулярной вены диаметром 18 мм фиксированный с помощью швов к баллон – расширяемому стенту (CP stent, NuMED, Inc., Hopkinton, New York), выполненному из сплава платины и иридия. Начальная длина клапана составляет 28 мм, но уменьшается за счет укорочения вплоть до 24 мм в зависимости от достигнутого диаметра при имплантации. Нативная вена фиксируется в глутаровом альдегиде. Перед имплантацией клапан вручную монтируется на баллоне системы доставки Ensemble® Transcatheter Delivery System (Medtronic, Inc.) диаметром 22 френч. Система доставки представляет собой интегрированный баллон в доставляющем чехле-интродьюсере. Баллон представляет собой систему баллон-в-баллоне состоящую из двух баллонов – внешнего и внутреннего, внутренний баллон короче наружного и составляет половину его диаметра. Баллоны раздуваются последовательно, что позволяет репозиционировать при необходимости клапан после раздутия внутреннего баллона. Система доставки доступна в трех размерах 18, 20, 22 мм. Диаметр клапана определяется диаметром баллона системы доставки (рисунок 1). Основным ограничением для применения клапана Melody является относительно небольшой доступный диаметр. Фактически его применение невозможно в случае дисфункции клапана легочной артерии после трансаннулярной пластики, когда в большинстве случаев диа-

метр зоны имплантации существенно превышает 22 мм [13].

В 2006 Edwards-Cribier valve, изначально разработанный для транскатетерного протезирования аортального клапана был впервые имплантирован в позицию БОПЖ [14]. Клапан Edwards SAPIEN valves (Edwards Life sciences, Irvine, California) представляет собой трехстворчатый биологический клапан из обработанного бычьего перикарда, фиксированный швами в баллон-расширяемом стальном стенте двух диаметров 23 и 26 мм. Следующее поколение Edwards SAPIENX Tvalves получило кобальт-хромовый баллон-расширяемый стент и появился дополнительный размер 29 мм. Данный клапан одобрен для имплантации в позицию легочной артерии после трансаннулярной пластики с заплатой при условии предварительного стентирования зоны имплантации. Последняя генерация Edwards SAPIEN 3 valves имеет дополнительную внешнюю перикардальную манжету для минимизации частоты формирования парапротезных фистул (рисунок 2). Клапан с помощью специального устройства вручную монтируется на баллоне системы доставки непосредственно перед имплантацией. Система доставки представляет собой управляемый катетер с интегрированным баллоном, диаметр системы 14 френч и для клапана 29 мм 16 френч (рисунок 3). Клапан 23, 26, 29 мм в расправленном состоянии имеет длину 18, 20 и 22,5 мм соответственно.

Возможности применения ТИКЛА на данный момент в существенной мере ограничены размерным рядом доступных транскатетерных

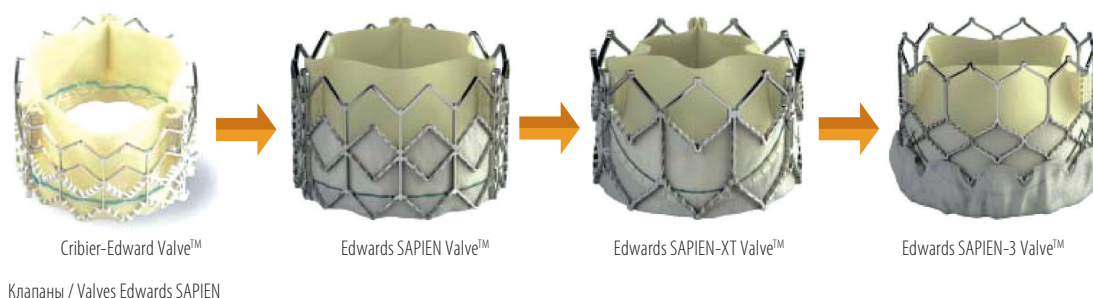


Рисунок 2

Figure 2



Рисунок 3

Figure 3

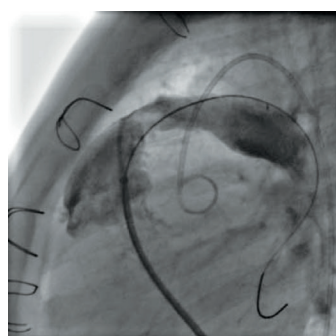
Система доставки / Delivery System Sapien 3 Ultrasystem

клапанов: до 22 мм для клапана Melody® TPV и до 29 мм для клапана Edwards SAPIEN valves. При этом у порядка 80% пациентов, имеющих клинические показания для ТИКЛА ВОПЖ имеет сложную анатомическую конфигурацию и увеличен в диаметре за счет трансаннулярной заплаты, что диктует необходимость поиска новых технологий и разработки новых устройств для расширения возможности применения данной технологии.

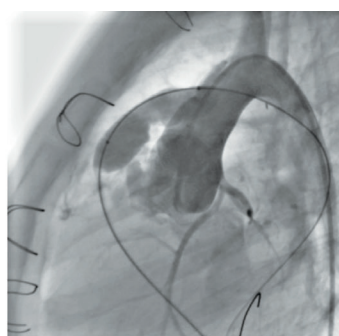
Техника проведения ТИКЛА

ТИКЛА в большинстве случаев выполняется в условиях эндотрахеального наркоза. Осуществляется артериальный и венозный

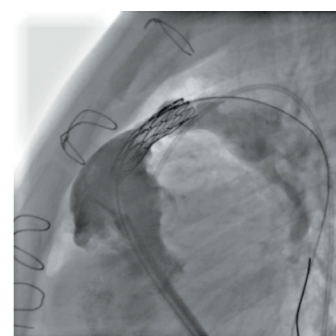
доступ. Бедренный венозный доступ является предпочтительным так как является наиболее удобным для оператора в условиях катетеризационной лаборатории. При необходимости югулярный доступ может быть также безопасно использован. Проводится стандартная периоперационная профилактика антибиотиком. Интраоперационно внутривенно вводится гепарин для достижения активированного времени свертывания крови более 200 секунд. Выполняется стандартная катеризация правых отделов сердца, определяется давление в правом предсердии, ПЖ, ВОПЖ, легочной артерии (ЛА) и ее ветвях. Инвазивный мониторинг артериального давления осуществляется на протяжении всей процедуры. Выполняется биплановая ангиокардиография из ПЖ, ВОПЖ, легочной артерии. Определяется оптимальная проекция с наилучшей экспозицией ВОПЖ, бифуркации и ветвей ЛА. Выполняются измерения с определением максимального, минимального диаметра и длины предполагаемой зоны имплантации как минимум в двух проекциях. Выполняется базовая коронарография в нескольких проекциях. Для точного измерения размеров нативного ВОПЖ, либо кондуита выполняется баллонный тест. В зоне предполагаемой имплантации в случае стенозированного и кальцинированного кондуита, аллогraftа раздувается полу-ком-



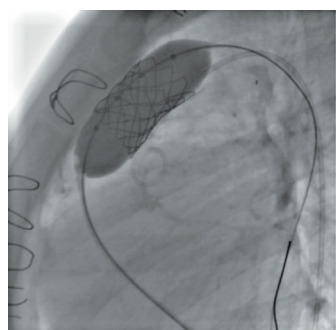
Исходная ангиограмма выраженный стеноз кондуита / Primary angiogram pronounced tract stenosis



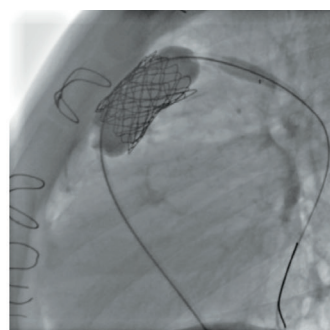
Баллонный тест: проходимость коронарных артерий сохранена / Balloon test: the patency of the coronary arteries is preserved



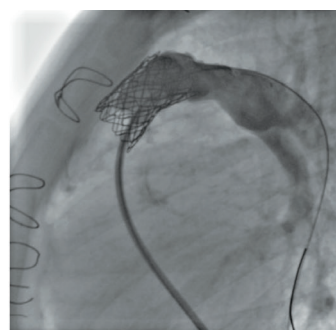
Позиционирование стента / Positioning of the stent



Имплантация стента / Implantation of the stent



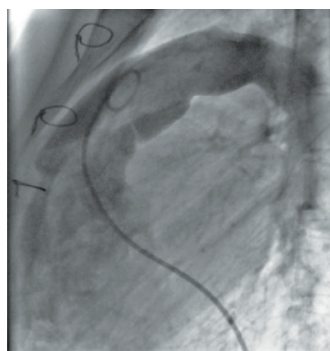
Имплантация клапана / Implantation of the valve



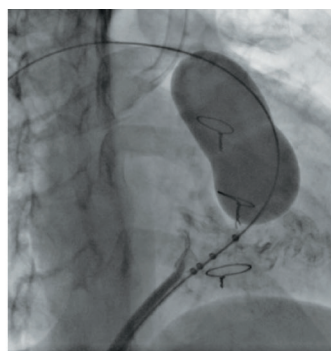
Финальная ангиограмма: регургитация на клапане отсутствует / Final angiogram: no regurgitation on the valve

Рисунок 4.
Этапы имплантации
клапана Melody

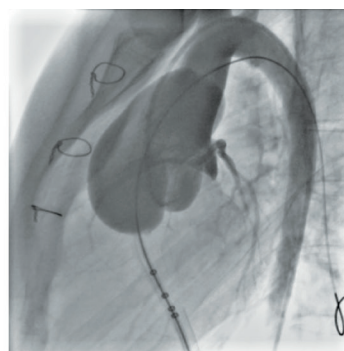
Figure 4.
Stages of the implantation
of a Melody valve



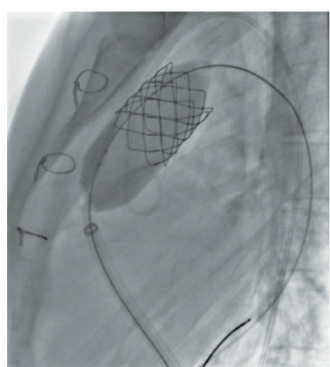
Исходная ангиограмма: ствол ЛА расширен, выраженная регургитация / Initial angiogram: the PA trunk is enlarged, pronounced regurgitation



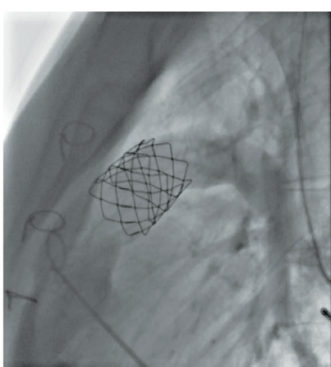
Баллонный тест с одномоментной ангиографией из ПЖ (контраст дистальнее не поступает) / Balloon test with simultaneous angiography from the RV (contrast cannot enter more distally)



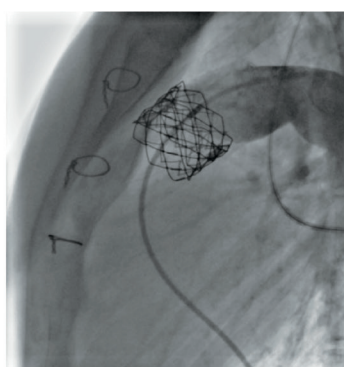
Баллонный тест: проходимость коронарных артерий сохранена / Balloon test: patency of coronary arteries is preserved



Имплантация стента / Implantation of the stent



Стент в стволе ЛА / The stent inside the PA trunk



Финальная ангиограмма: регургитация на клапане отсутствует / Final angiogram: no regurgitation on the valve

Рисунок 5.
Этапы имплантации
клапана Sapien

Figure 5.
The stages
of the implantation
of a Sapien valve

плайентный баллон либо баллон высокого давления целевого диаметра с целью определить дилатируемость зоны имплантации, при этом в момент максимального раздутия баллона выполняется коронарография с целью исключения компрессии коронарных артерий. В случае предполагаемой имплантации клапана в нативный ВОПЖ выполняется раздутие комплаентного баллона с целью определения максимального диаметра в зоне имплантации и также с целью исключения компрессии коронарных артерий. После раздутия баллона выполняется ангиокардиография из ПЖ для подтверждения полного перекрытия ВОПЖ и отсутствия прохождения контраста дистальнее. После принятия решения о возможности ТИКЛА выполняется стентирование зоны имплантации, что позволяет создать адекватную надежную площадку для фиксации клапана, а также создает дополнительный каркас, что в свою очередь минимизирует риски переломов структур каркаса клапана в отдаленном периоде [15, 16]. При наличии выраженного стеноза, массивного кальциноза, признаков дегенерации кондуита, необходимости агрессивной пре- и постдилатации предпочтение отдается баллон-расширяемым покрытым стентам, что минимизирует

риски диссекции и разрывов. При сомнении в надежной фиксации стента после имплантации стента в случае имплантации в нативный ВОПЖ пограничных размеров процедура ТИКЛА откладывается на 2 месяца с целью достижения надежной фиксации стента за гиперплазии окружающих тканей (технология ingrowth). Этапы выполнения процедур представлены на рисунках 4–5.

Опыт ТИКЛА в РНПЦ детской хирургии

В период с мая 2018 года по март 2022 года было прооперировано 24 пациента в возрасте 11–35 лет ($17,7 \pm 5,6$) с дисфункцией ВОПЖ после хирургических коррекций ВПС. Наиболее частым диагнозом ВПС были ТФ (39%), врожденная патология аортального клапана (операция Росса) (29%), ТМС со стенозом ЛА (12%), ТМС 8%, ОАС 8%. Последними хирургическими вмешательствами перед индексной процедурой были наложение кондуита между ПЖ и ЛА 19 пациентов (клапан содержащий конduit Contegra – 10, ксенографт – 2, криосохраненный аллогraft – 7) и в 5 случаях использована трансаннулярная заплатка (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов

Количество пациентов	24
Пол (м/ж)	13/11
Возраст на момент ТИКЛА, лет	17,7±5,6
ВПС	
ТФ	9 (39%)
ТМС, стеноз ЛА	3 (12%)
ДОМС, стеноз ЛА	2 (8%)
ОАС	2 (8%)
Врожденный порок аортального клапана (операция Росса)	7 (29%)
Перерыв дуги аорты, стеноз выходного отдела ЛЖ,	1 (4%)
Вариант коррекции ВОПЖ перед ТИКЛА	
Трансаннулярная заплата	5
Криосохраненный аллогraft	7
Клапан содержащий кондуит	10
Ксенографт	2
Дисфункция ВОПЖ	
Преобладание стеноза	12 (50%)
Преобладание регургитации	7 (29%)
Комбинированное поражение	5 (21%)
Данные ЭХОКГ	
Градиент ВОПЖ	48,2±22,7
Выраженный стеноз, пиковый градиент > 64 мм.рт.ст	7 (29%)
Умеренный стеноз пиковый градиент > 35 мм.рт.ст	12 (50%)
Незначимый/отсутствует	5 (21%)
Регургитация ВОПЖ	
Незначимая/отсутствует	5 (21%)
Умеренная	8 (33%)
Выраженная	11(46%)

Table 2. Patient Profile

Number of patients	24
Sex (m/f)	13/11
Age at the time of TPVI, years	17.7±5.6
CHD	
TF	9 (39%)
TGV, PA stenosis	3 (12%)
DTGV, PA stenosis	2 (8%)
CAT	2 (8%)
Congenital aortic valve defect (Ross surgery)	7 (29%)
Aortic arch break, LV outlet stenosis	1 (4%)
RVOT repair option before TPVI	
Transannular patch	5
Cryosaved allograft	7
Conduit containing valve	10
Xenograft	2
RVOT dysfunction	
Predominance of stenosis	12 (50%)
Predominance of regurgitation	7 (29%)
Combined lesion	5 (21%)
EchoCG data	
RVOT gradient	48.2±22.7
Pronounced stenosis, peak gradient > 64 mm Hg	7 (29%)
Moderate stenosis, peak gradient > 35 mm Hg	12 (50%)
Insignificant/absent	5 (21%)
Regurgitation of RVOT	
Insignificant/absent	5 (21%)
Moderate	8 (33%)
Pronounced	11(46%)

Показания для выполнения ТИКЛА были основаны на Европейском руководстве по лечению ВПС [17-20]. Выраженный пиковый градиент (> 64 мм.рт.ст.) выявлен у 7 пациентов, умеренный пиковый градиент (> 35 мм.рт.ст.) у 12 пациентов, градиент был незначимым у 5 пациентов. Предоперационное обследование включало клиническое обследование, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенограмма органов грудной клетки, ЭХО КГ, МСКТ с контрастным усилением. Все процедуры выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Для проведения системы доставки во всех случаях использовался бедренный венозный доступ. Во всех случаях катетеризировалась бедренная артерия. Гемодинамический мониторинг включал определение давления в правых отделах сердца (правое предсердие, правый желудочек, легочная артерия), определение градиента давления в ВОПЖ, давления в аорте. Во всех случаях выполнялась базовая коронарная ангиография. После проведения ангиокардиографии выполнялось измерение диаметров в зоне предполагаемой имплантации клапана. Во всех случаях выполнялось проведение баллонного теста: в зоне предполагаемой имплантации клапана раздувался измерительный баллон либо баллон для преддилатации для определения диаметра и уточнения анатомии зоны имплантации. При максимальном раздутии баллона выполнялась одномоментная коронарография для исключения компрессии коронарных артерий после имплантации клапана. Всем пациентам выполнено предстентирование зоны имплантации: в 2 случаях использовался баллонрасширяемый стент (CP стент, NuMED, Канада) в 22 случаях использовался баллонрасширяемый стентграфт (covered CP стент, NuMED, Канада). В шести случаях при пограничных диаметрах ВОПЖ либо при сомнении в надежной фиксации стента после имплантации стента процедура ТИКЛА откладывалась на 2 и более месяца с целью достижения надежной фиксации стента за счет гиперплазии окружающих тканей (технология ingrowth). Выбор клапана определялся в зависимости от диаметра зоны имплантации. У пациентов с узким ВОПЖ имплантировался клапан Melody (Minneapolis, США), клапан доступен в трех диаметрах 18, 20, 22 мм и конечный диаметр определяется диаметром баллона системы доставки. В случаях, когда диаметр зоны имплантации превышал 22 мм имплантировался клапан Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3), клапан доступен в диаметрах 23, 26, 29 мм. Характеристика вмешательств представлена в таблице 2.

После имплантации клапана выполнялась ангиокардиография и оценка гемодинамических параметров. Гемостаз венозного доступа осуществлялся наложением одного Z-образ-

ного шва. Технический успех составил 100%, время процедуры составило 202 ± 48 минут. В одном случае при пограничных размерах ВОПЖ (трансаннулярная заплата) произошло частичное смещение стента, который успешно репозиционирован и корректно имплантирован в целевую зону. Ни в одном из случаев не было конверсии на открытое хирургическое вмешательство. Ни в одном из случаев не было значимых осложнений со стороны сосудистого доступа (таблица 3).

После ТИКЛА градиент в зоне имплантации снизился с $48,2 \pm 22,7$ до $26,3 \pm 9,9$ мм.рт.ст. У семи пациентов с выраженным стенозом ВОПЖ градиент снизился с $74,4 \pm 8,3$ до $35 \pm 8,7$ мм.рт.ст. У всех пациентов устранена легочная регургитация (после имплантации клапана регургитация отсутствовала либо была незначительной). При дальнейшем наблюдении не определялось существенных изменений градиента и степени регургитации в зоне имплантации клапана (таблица 4). Одному пациенту выполнена баллонная дилатация клапана спустя 10 месяцев в связи с неоптимальным результатом.

У одного пациента спустя 2 года после ТИКЛА развился инфекционный эндокардит. Пациент успешно прооперирован.

Заключение

ТИКЛА является эффективной и безопасной процедурой для коррекции дисфункции ВОПЖ после хирургической лечения ВПС, позволяет достичь значимого снижения градиента на ВОПЖ и устранения легочной регургитации, не сопровождается развитием значимых негативных событий как непосредственно при проведении процедуры, так и в раннем послеоперационном периоде. Основным ограничением для широкого применения данной методики является ограниченный размерный ряд доступных транскатетерных клапанов и сложная анатомия зоны имплантации в особенности в группе пациентов после трансаннулярной пластики ВОПЖ.

Конфликт интересов: отсутствует.

Предварительное стентирование, n (%)	24 (100%)
Баллон расширяемый стент-графт, n	22
Непокрытый баллон расширяемый стент, n	2
Двухэтапная процедура, n	6
Melody, n	2
Sapien Edwards, n	4
Клапан	
Melody Medtronic, n	17
18 мм	1
20 мм	7
22 мм	9
Sapien Edwards, n	7
23 мм	1
26 мм	4
29 мм	2
Тип клапана Sapien Edwards	
Sapien XT	4
Sapien 3	3
Время процедуры, минут	202 ± 48
Процедуральный успех, n (%)	24 (100%)

Таблица 3.
Характеристика
вмешательств

Pre-stenting, n (%)	24 (100%)
Expandable stent graft balloon, n	22
Uncovered balloon expandable stent, n	2
Two-step procedure, n	6
Melody, n	2
Sapien Edwards, n	4
Valve	
Melody Medtronic, n	17
18 mm	1
20 mm	7
22 mm	9
Sapien Edwards, n	7
23 mm	1
26 mm	4
29 mm	2
Valve type: Sapien Edwards	
Sapien XT	4
Sapien 3	3
Time of procedure, minutes	202 ± 48
Successful outcome, n (%)	24 (100%)

Table 3.
Intervention description

	Исходно	После ТИКЛА	Через 6 месяцев	Через 1 год	Через 2 года
Пиковый градиент мм.рт.ст.	$48,2 \pm 22,7$	$26,3 \pm 9,9$	$30,6 \pm 13,1$	$34,5 \pm 11,2$	$37,6 \pm 8,7$
P		< 0,0001	0,152	0,2	0,286
Количество пациентов	24	24	18	12	5

Таблица 4.
Данные ЭХОКГ
показателей после
ТИКЛА

	Initially	Upon TPVI	In 6 months	In 1 year	In 2 years
Peak gradient mm Hg	48.2 ± 22.7	26.3 ± 9.9	30.6 ± 13.1	34.5 ± 11.2	37.6 ± 8.7
P		< 0.0001	0.152	0.2	0.286
No. of patients	24	24	18	12	5

Table 4.
EchoCG data after TPVI

REFERENCES

1. Verheugt C.L., Uiterwaal C., van der Velde E.T., Meijboom F.J., Pieper P.G., van Dijk A.P., Vliegen H.W., Grobbee D.E., Mulder B.J. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 10, pp. 1220–1229.
2. Giugno L., Faccini A., Carminati M. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Korean Circ J*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 302–316. doi.org/10.4070/kcj.2019.0291.
3. Chernogla P.F. Tetrad Fallo – «Staryj» porok v XXI veke – nereshennye voprosy etapnoj hirurgicheskoj korrekcii [Fallo's Tetrad – “Old” Malformation in the XXI century – Unresolved Issues of Staged Surgical Correction]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1210–1216. (in Russian).
4. Homann M., Haehnel J.C., Mendler N., Paek S.U., Holper K., Meisner H., Lange R. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, vol. 17, no. 6, pp. 624–630.
5. Dearani J.A., Danielson G.K., Puga F.J., Schaff H.V., Warnes C.W., Driscoll D.J., Schleck C.D., Ilstrup D.M. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg*, 2003, vol. 75, no. 2, pp. 399–410.
6. Boethig D., Goerler H., Westhoff-Bleck M., et al. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, vol. 32, pp. 133–141.
7. Lindberg H.L., Saatvedt K., Seem E., Hoel T., Birkeland S. Single-center 50 years' experience with surgical management of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. 538–542.
8. Bouzas B., Kilner P.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur Heart J*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 433–439.
9. Shin Y.R., Jung J.W., Kim N.K., Choi J.Y., Kim Y.J., Shin H.J., Park Y.H., Park H.K. Factors associated with progression of right ventricular enlargement and dysfunction after repair of tetralogy of Fallot based on serial cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, vol. 50, no. 3, pp. 464–469.
10. Tretter J.T., Friedberg M.K., Wald R.M., McElhinney D.B. Defining and re-fining indications for transcatheter pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of Fallot: contributions from anatomical and functional imaging. *Int J Cardiol*, 2016, vol. 221, pp. 916–925.
11. Geva T. Indications for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of fallot the quest continues. *Circulation*, 2013, vol. 128, no. 17, pp. 1855–1857.
12. Bonhoeffer P., Boudjemline Y., Saliba Z., Merckx J., Aggoun Y., Bonnet D., Acar P., Le Bidois J., Sidi D. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9239, pp. 1403–1405.
13. Medtronic Inc. Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events: MelodyVR Transcatheter Pulmonary Valve and EnsembleVR Transcatheter Delivery System. Medtronic, Inc. International Section, 2009 [electronic resource]. Available at: http://www.medtronic.com/intl/melody/melody_warn.html. (accessed 16.03.2022).
14. Garay F., Webb J., Hijazi Z.M. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, vol. 67, pp. 659–662.
15. Demkow M., Biernacka E.K., Spiewak M., Kowalski M., Siudalska H., Wolski P., Sondergaard L., Miško J., Hoffman P., Rużyło W. Percutaneous pulmonary valve implantation preceded by routine presenting with a bare metal stent. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, vol. 77, no. 3, pp. 381–389.
16. Cardoso R., Ansari M., Garcia D., Sandhu S., Brinster D., Piazza N. Pretesting for prevention of melody valve stent fractures: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, vol. 87, no. 3, pp. 534–539.
17. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot M.S., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N., Gatzoulis M.A., Gohlke-Baerwolf C., Kaemmerer H., Kilner P., Meijboom F., Mulder B.J., Oechslin E., Oliver J.M., Serraf A., Szatmari A., Thaulow E., Vouhe P.R., Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 2010, vol. 31, no. 23, pp. 2915–2957.
18. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P., Lung B., Kluijn J., Lang I.M., Meijboom F., Moons P., Mulder B.J.M., Oechslin E., Roos-Hesselink J.W., Schwerzmann M., Sondergaard L., Zeppenfeld K. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 6, pp. 563–645. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
19. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., Bozkurt B., Broberg C.S., Colman J.M., Crumb S.R., Dearani J.A., Fuller S., Gurvitz M., Khairy P., Landzberg M.J., Saito A., Valente A.M., Van Hare G.F. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 2019, vol. 139, no. 14, pp. e637–e800.
20. Silversides C.K., Marelli A., Beaulieu L., Dore A., Kiess M., Salehian O., Bradley T., Colman J., Connelly M., Harris L., Khairy P., Mital S., Niwa K., Oechslin E., Poirier N., Schwerzmann M., Taylor D., Vonder Muhll I., Baumgartner H., Benson L., Celermajer D., Greutmann M., Horlick E., Landzberg M., Meijboom F., Mulder B., Warnes C., Webb G., Therrien J. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: executive summary. *Can J Cardiol*, 2010, vol. 26, no. 3, pp. 143–150.

Поступила 25.02.2022

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1563>

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО КОНСЕНСУСА КОМИТЕТА ПО ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ AAST ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РАБДОМИОЛИЗОМ

А. Д. Титова¹, М. А. Теренин², И. И. Довгалеви¹, С. И. Мотуз², А. М. Мищенко³

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь¹

УЗ «6-ая городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь²

УЗ «Чаусская центральная районная больница», Могилевская область, Беларусь³

УДК 616.74-009.54-08-039.74

Ключевые слова: рабдомиолиз, острое повреждение почек, почечно-заместительная терапия, креатинфосфокиназа.

для ЦИТИРОВАНИЯ. А. Д. Титова, М. А. Теренин, И. И. Довгалеви¹, С. И. Мотуз, А. М. Мищенко. Обзор клинического консенсуса комитета по интенсивной терапии AAST по ведению пациентов с рабдомиолизом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1563–1571

Рабдомиолиз – это состояние, характеризующееся первичным (механическим) или вторичным (метаболическим) повреждением скелетных мышц, что приводит к гибели клеток и массовому выбросу потенциально токсичных веществ в общий кровоток. Настороженность по поводу этого сложного патологического состояния у врачей первичного звена низкая. Наиболее часто с клинической картиной рабдомиолиза сталкиваются травматологи-ортопеды и реаниматологи, однако при углубленном анализе данных литературы по этиопатогенезу этого процесса определяется весьма широкий спектр специальностей, для которых знания по клинической картине

развития рабдомиолиза и особенностям терапии и профилактики являются необходимыми для работы с этим специфическим контингентом пациентов. В конце 2021 года состоялся клинический консенсус комитета по интенсивной терапии American Association for the Surgery of Trauma (AAST) по результатам которого были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с рабдомиолизом. В документе рассмотрены и скомпилированы знания по причинам распада мышечных волокон, особенностям диагностики, лечения, а также исходам острого рабдомиолиза у пациентов в критическом состоянии.

REVIEW OF THE AAGT INTENSIVE CARE COMMITTEE CLINICAL CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS

A. Titova¹, M. Terenin², I. Dovgalevich¹, S. Motuz², A. Mishchenko³

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹

6th City Clinical Hospital, Minsk Belarus²

Chauskaya Central District Hospital, Chausy, Mogilev region, Belarus³

Key words: rhabdomyolysis, acute kidney injury, renal replacement therapy, creatine kinase.

FOR REFERENCES. A. Titova, M. Terenin, I. Dovgalevich, S. Motuz, A. Mishchenko. Review of the AAGT intensive care committee clinical consensus on the management of patients with rhabdomyolysis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 0000–0000.

Rhabdomyolysis is a condition characterized by the primary (mechanical) or the secondary (metabolic) damage to skeletal muscles, resulting in cell death and massive release of potentially toxic substances into the general circulation. Alertness to this complex pathological condition is very low among primary care physicians. Most often, traumatologists-orthopedists and resuscitators deal with the clinical picture of rhabdomyolysis. However, an in-depth analysis of literature data on the etiopathogenesis of this process implies a wide range of specialties, who

need knowledge of the clinical picture of the development of rhabdomyolysis as well as of therapeutic specifics and prevention to manage this specific contingent patient. At the end of 2021, the clinical consensus of the intensive care committee of the American Association for the Surgery of Trauma (AAST) took place, which resulted in the formulation of recommendations for the management of patients with rhabdomyolysis. The document reviews and compiles knowledge of the causes of muscle fiber breakdown, diagnosis, treatment, and outcomes of acute rhabdomyolysis in critically ill patients.

Рабдомиолиз – это состояние, характеризующееся первичным (механическим) или вторичным (метаболическим) повреждением скелетных мышц, что приводит к гибели клеток и выбросу потенциально токсичных веществ в общий кровоток [1]. Ведение таких пациентов часто сосредоточено на профилактике или лечении основного осложнения состояния, острого почечного повреждения (ОПП). В конце 2021 года состоялся клинический консенсус комитета по интенсивной терапии American Association for the Surgery of Trauma (AAST) по результатам которого были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с рабдомиолизом. В документе рассмотрены и скомпилированы знания по причинам распада мышечных волокон, особенностям диагностики, лечения, а также исходам острого рабдомиолиза у пациентов в критическом состоянии.

Обсуждение

Этиология и патогенез

Рабдомиолиз является результатом разрушения скелетных мышц с выбросом в кровоток потенциально токсичных веществ (электролиты, миоглобин и саркоплазматические белки) для человеческого организма. Патопатология, лежащая в основе всех случаев этой патологии, заключается в разрушении клеточной мембраны миоцитов и попадании клеточного содержимого в системный кровоток [2]. Это может быть следствием прямого повреждения мышечных клеток, связанного с травмой, или метаболических нарушений, влияющих на снабжение аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ) внутри миоцитов [3]. Поэтому данную патологию следует подозревать у пациентов с тяжелой травмой, затрагивающей мышечную ткань, особенно у пациентов с размождением конечностей или обширной отслойкой мягких тканей, а также с гематомами больших размеров. Пациенты с повреждением сосудов или ишемией мышц с последующей реперфузией и с острым футлярным синдромом также подвержены более высокому риску развития рабдомиолиза.

Травматические повреждения являются частой причиной рабдомиолиза. Одно исследование показало некоторую степень биохимических признаков рабдомиолиза (аномальная креатинфосфокиназа (КФК)) среди 85% пациентов с критическими травмами, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), хотя только у 10% развилась почечное повреждение и только 5% по-

требовалась почечно-заместительная терапия (ПЗТ) [4].

Наибольшему риску подвержены пациенты с сочетанной травмой, разможением конечностей или туловища, а также пациенты с компартмент синдромом одной или нескольких конечностей. Другие независимые факторы риска развития рабдомиолиза у пациентов с травмами включают [5]:

- возраст старше 55 лет;
- тяжелая сочетанная травма;
- травма с повреждением магистральных сосудов;
- тяжелую травму конечностей;
- мужской пол;
- индекс массы тела более 30 кг/м² [2, 4, 6].

Пациенты, упавшие с последующим длительным обездвиживанием, также подвергаются более высокому риску рабдомиолиза, особенно если их конечности сдавливаются головой или туловищем в течение значительного периода времени, что приводит к мышечной гипоксии. Состояния, приводящие к ишемии скелетных мышц, такие как синдром прямой компрессии или сдавливания, могут привести к необратимому повреждению мышц; большая часть повреждений может фактически возникнуть при реперфузии в дополнение к повреждениям, полученным в период ишемии [7].

Травма является частой причиной рабдомиолиза, но считается, что менее 20% всех случаев рабдомиолиза связаны с прямой травмой; метаболические или медицинские причины встречаются чаще [8].

Метаболическая этиология рабдомиолиза очень широка. Любой процесс, нарушающий выработку АТФ скелетными мышцами, и любое состояние, при котором энергетические потребности скелетных мышц превышают доступный АТФ, могут привести к рабдомиолизу. При истощении АТФ активные транспортные насосы больше не могут поддерживать низкий уровень внутриклеточного кальция; нерегулируемое увеличение внутриклеточного кальция приводит к активации кальций-зависимых ферментов с возможным разрушением мышечной клетки. Этиопатогенетические факторы развития рабдомиолиза, связанные с повышенными метаболическими потребностями миоцитов в АТФ, состоят в экстремальных нагрузках на скелетные мышцы, экзогенных агентах в виде токсинов и лекарственных препаратов, а также генетических дефектов и миопатий.

Физические причины рабдомиолиза могут включать экстремальные и длительные физические нагрузки или судорожную активность (например, эпилептический статус) [9].

Чаще всего воздействие токсинов или определенных лекарственных средств к при-

водят к рабдомиолизу. Злоупотребление алкоголем или алкогольная зависимость могут быть наиболее распространенным фактором риска развития рабдомиолиза; этанол оказывает прямое неблагоприятное воздействие на метаболизм мышечной ткани и целостность клеток, включая ингибирование активных транспортных насосов. Другие запрещенные вещества, такие как кокаин, героин и фенциклидин, также могут быть связаны с развитием рабдомиолиза [10].

Гиполипидемические препараты, особенно статины, являются частой причиной рабдомиолиза у пациентов с сопутствующей почечной или печеночной недостаточностью [11].

Инфекции, вызванные вирусом гриппа или Эпштейна-Барра, *Streptococcus pyogenes* или *Staphylococcus aureus*, редко могут приводить к рабдомиолизу [1].

Генетические заболевания, включая нарушения гликолиза или гликогенолиза, дефекты метаболизма липидов или митохондриальные нарушения, являются редкими причинами рабдомиолиза [1].

Наконец, рабдомиолиз может наблюдаться у пациентов с резкими изменениями температуры тела из-за таких состояний, как злокачественная гипертермия, тепловой удар или злокачественный нейролептический синдром [12].

Точный механизм острого повреждения почек (ОПП) при рабдомиолизе является спорным и, вероятно, многофакторным. Двумя важными факторами в развитии миоглобин-индуцированной почечной токсичности являются гиповолемия и ацидурия. Ферригемат, который является продуктом распада миоглобина, в присутствии низкого pH может генерировать свободные радикалы, которые могут привести к прямому повреждению клеток почек. Кроме того, гем-белки могут потенцировать почечную вазоконстрикцию, которая может быть инициирована гиповолемией, и могут активировать цитокиновый каскад. Предполагается, что пигментные цилиндры, которые являются отличительной чертой ОПП, связанного с рабдомиолизом, возникают в результате взаимодействия между белком Тамма-Хорсфалла и миоглобином в кислой среде. Другие возможные механизмы предполагают, что преципитация гемового белка и его способность генерировать свободные радикалы при низком pH с результирующей токсичностью для канальцев – это то, что может уступить место образованию цилиндров. В конечном счете, ОПП является результатом сочетания вазоконстрикции, оксидантного повреждения и обструкции канальцев, что приводит к снижению клубочковой фильтрации.

Клинические проявления и диагностика

Рабдомиолиз может протекать бессимптомно. Наиболее часто проявляется данная патология острой мышечной слабостью, болью/болезненностью и отеком пораженной конечности или области тела [13]. Темная (цвета чая) моча может быть дополнительным маркером.

Рабдомиолиз представляет собой клинический синдром, являющийся следствием гибели клеток скелетных мышц с выбросом внутриклеточного содержимого в кровоток [13]. Возникающая в результате органная дисфункция может включать почечную (ОПП), сердечную (аритмии) и коагулопатию. Обычно задействованными группами мышц являются конечности и нижняя часть спины. Локальные зоны поверхностного давления или фликтены могут свидетельствовать о диагнозе, но не являются надежным признаком. В крайних случаях патологии компартмент-синдромы пораженных групп мышц приводят к потенциальной необходимости декомпрессии [14].

Наиболее часто при данной патологии в сыворотке крови отмечаются повышенные концентрации КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы или > 1000 МЕ/л), миоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), калия, креатинина и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Повышенный уровень миоглобина в моче является дополнительным маркером рабдомиолиза.

Уровень КФК может повышаться в течение 12 часов после травмы, достигая пика через 24–72 часа и возвращаться к норме примерно через 5 дней, в зависимости от степени травмы и соответствующей терапии. Значения КФК следует отслеживать до тех пор, пока не будет определена пиковая концентрация, и прекратить мониторинг, как только КФК начнет достоверно снижаться.

Повреждение клеточной мембраны скелетных мышц приводит к притоку кальция в цитоплазму, нарушая клеточный гомеостаз и приводя к гибели клеток. Повреждение может усугубляться образованием активных форм кислорода после восстановления притока крови к пораженной ткани (реперфузионное повреждение). В результате происходит накопление в кровотоке КФК, миоглобина, ЛДГ и калия [2]. В недавнем систематическом обзоре лабораторное определение рабдомиолиза варьировалось и включало повышенный уровень КФК > 5 раз выше верхней границы нормы или > 1000 МЕ/л, при этом подтип КФК-ММ наиболее отражал повреждение скелетных мышц [1, 2].

Миоглобин повышается в крови, когда внутрениие связывающие белки подавляют

ся. Учитывая более короткий период полувыведения (1–3 часа) по сравнению с КФК, уровень миоглобина возрастает и снижается до того, как КФК приобретет свою клиническую ценность. Миоглобин также может быть обнаружен в моче, и, хотя сообщалось о чувствительности до 100%, специфичность широко варьируется от 15% до 88% [5].

Хотя может существовать причинно-следственная связь между рабдомиолизом и повышением уровня печёночных аминотрансфераз (АСТ, аланинаминотрансаминаза (АЛТ)), ее значение неясно, поскольку оба фермента присутствуют в скелетных мышцах и могут повышаться в результате первичного мышечного повреждения [7, 8, 15, 16].

Гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия и гипермагниемия являются электролитными нарушениями, наиболее часто встречающимися при лечении рабдомиолиза. Коррекция биохимического равновесия и электролитов при рабдомиолизе должна проводиться тщательно, чтобы избежать осложнений от лечения. Гиперкалиемия – нарушение электролитного баланса, требующее своевременной коррекции для снижения риска сердечной аритмии.

Прогноз исхода и осложнения

Клиницисты должны следить за различными осложнениями, начиная от бессимптомного повышения уровня мышечных белков до накопления дисбаланса электролитов, отёка и токсических клеточных компонентов. Заболевание может проявиться рано или поздно, включая гиперкалиемию, печёночную дисфункцию, сердечную дисфункцию, ОПП, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) и компартмент-синдром. ОПП является наиболее частым системным осложнением рабдомиолиза и является причиной большого процента выхода на инвалидность и смертности.

При рабдомиолизе гиперкалиемия является наиболее значительным нарушением электролитного баланса [17]. Дисфункция печени возникает примерно у 25% пациентов с рабдомиолизом. Кардиологические симптомы могут быть вторичными по отношению к электролитным нарушениям и варьироваться от аритмии до остановки сердца [2].

Общая смертность среди стационарных пациентов с КФК > 5000 МЕ/л составляет примерно 14%. ОПП развивается у 15% больных [18]. Среди тех, кому требуется ПЗТ, смертность может достигать 59% [17]. Кроме того, высвобождение внутриклеточных продуктов может активировать каскад свертывания крови, что приводит к ДВС-синдрому

у таких пациентов. Это проявление часто протекает субклинически с выраженными коагулопатиями и тромбоцитопенией, сопровождающееся деградацией фибрина без риска возникновения кровотечения или тромбоза [18]. Компартмент-синдром может быть, как ранним проявлением, так и поздним осложнением, возникающим в результате прямого повреждения мышц или активной мышечной деятельности. Это осложнение возникает в первую очередь из-за ограниченного плотной фасцией нарастающего отека мышц. Задержка диагностики этого осложнения более чем на 6 часов может привести к необратимому повреждению мышц или смерти [19].

Риск ОПП, ПЗТ и/или внутрибольничной смертности у пациентов с рабдомиолизом можно оценить с помощью демографических, клинических и лабораторных показателей при поступлении. Оценки прогнозирования риска могут не влиять напрямую на лечение; однако они могут быть полезны для оценки прогноза и установления ожиданий.

Для выявления пациентов с высоким риском применения ПЗТ или внутрибольничной летальности применяется шкала McMahon (таблица 1). Сумма баллов ≥ 6 по данной шкале соответствует 86% чувствительности и 68% специфичности для пациентов, которым потребуется ПЗТ [3].

КФК обычно используется в качестве эталона для оценки прогноза, однако это не самый эффективный маркер [18]. McMahon с соавторами провели ретроспективное когортное исследование для разработки инструмента прогнозирования риска для выявления пациентов с наибольшим риском ПЗТ или внутрибольничной летальности. В сумме эти исходы имели место у 19,0% пациентов с рабдомиолизом. Определенными независимыми предикторами были возраст, женский пол, причина рабдомиолиза и исходные значения креатинина, креатинфосфокиназы, фосфата, кальция и бикарбоната. В контрольной когорте среди пациентов с самым низким показателем риска (10) 61,2% умерли или нуждались в ПЗТ. Rodríguez и соавт. провели ретроспективное обсервационное когортное исследование для оценки факторов риска ОПП и разработки шкалы риска для раннего прогнозирования. Переменные пика КФК, гипоальбуминемии, метаболического ацидоза и снижения протромбинового времени были независимо связаны с ОПП [20, 21].

Несколько других ретроспективных исследований выявили другие прогностические переменные для ОПП и потребности в ПЗТ. Baeza-Trinidad и соавторы обнаружили, что исходные уровни креатинина связаны

Таблица 1.
Шкала McMahon

Показатель	Балл
Возраст в годах	
> 50 < 70	1,5
> 70 < 80	2,5
> 80	3
Женский пол	1
Начальный уровень креатинина, мкмоль/л	
132-195	1,5
> 195	3
Уровень Кальция крови < 1,87 ммоль/л	2
Начальный уровень КФК > 40000 Ед/л	2
Этиология не судороги, обмороки, статины, миозит	3
Начальный уровень фосфатов ммоль/л	
1,29-1,775	1,5
> 1,775	3
Начальный уровень бикарбоната < 19 ммоль/л	2

Table 1.
McMahon Score

Variable	Score
Age, years	
> 50 < 70	1.5
> 70 < 80	2.5
> 80	3
Female	1
Initial creatinine, mg/dL	
1.4-2.2	1.5
> 2.2	3
Initial calcium < 7.5 mg/dL	2
Initial CPK (Creatine Phosphokinase) > 40 000 U/L	2
Etiology no seizures, syncope, exercise, statins, or myositis	3
Initial phosphate, mg/dL	
4.0-5.4	1.5
> 5.4	3
Initial bicarbonate < 19 mEq/L 2	2

с прогрессированием ОПП и смертностью через 30 дней. Пороговое значение креатинина 1,15 мг/дл имело наилучшее соотношение чувствительности (74,6%) и специфичности (67,4%) для прогнозирования смертности [22]. Chen и соавт. рассмотрели прогностические факторы ОПП, включая темную мочу, начальный и пиковый уровень миоглобина в сыворотке, рабдомиолиз, вызванный изменением температуры тела, и повышенный уровень калия в сыворотке. Факторами риска для начала ПЗТ были пиковые уровни BUN (Blood Urea Nitrogen, азот мочевины крови), креатинина и уровень КФК на третий день по мере развития рабдомиолиза. Начальный порог сывороточного миоглобина, связанный с развитием ОПП, составляет 600 нг/мл [23]. В неоднозначных случаях клиническое подозрение на рабдомиолиз подтверждается положительным анализом мочи или сыворотки на миоглобин. Суще-

ствует слабая корреляция между уровнями КФК и развитием ОПП, причем уровни выше 16000 МЕ/л с большей вероятностью связаны с почечной недостаточностью [18].

Лечение

Лечение направлено на коррекцию электролитных нарушений и профилактику и купирование ОПП.

Основным методом лечения таких пациентов является инфузионная терапия. Ранняя инфузионная терапия при рабдомиолизе улучшает кровоток в почечных канальцах, снижает концентрацию нефротоксинов (миоглобин и др.) в крови и обеспечивает адекватную почечную перфузию для предотвращения ОПП. Выбор кристаллоидного раствора, скорость инфузии и диурез для предотвращения ОПП при рабдомиолизе остается спорным [24].

Экспертами рекомендуется применять как раствор Рингер лактат, так и 0,9% или 0,45% раствор натрия хлорида. Последний наиболее популярен из-за отсутствия в нем калия, что снижает риск усугубления гиперкалиемии. И наоборот, инфузия больших объемов 0,9% раствора натрия хлорида может привести к метаболическому ацидозу, который контрпродуктивен, если необходимо ощелачивание мочи [25].

В единственном рандомизированном контролируемом исследовании, направленном на сравнение этих типов кристаллоидных растворов, участвовали пациенты с рабдомиолизом, индуцированным доксилиминами. Следует отметить, что в исследовании рН мочи $> 6,5$ был конечной целью. У пациентов, получавших раствор Рингер лактат, рН мочи и сыворотки был значительно выше после 12 часов инфузионной терапии со значительно меньшей потребностью во введении бикарбонатов для достижения целевого рН мочи, и не было различий между группами в уровне калия в сыворотке. Тем не менее, также не выявлено различий в среднем времени до уровня КФК в сыворотке менее 200 МЕ/л, что, возможно, является наиболее клинически значимым исходом в исследовании. Других рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивающих применение раствора Рингера с лактатом и физиологический раствор или 0,45% солевой раствор, не проводилось, и, следовательно, нет четких рекомендаций относительно того, какой тип жидкости лучше. Осторожный вывод из данных исследований – использование любого типа растворов электролитов безопасно при лечении рабдомиолиза, хотя этот вопрос безусловно, требует дальнейшего изучения.

Скорость внутривенного введения растворов при рабдомиолизе должна быть ориентирована на пациента, поскольку существует значительный риск объемной перегрузки в случае введения избыточного количества жидкости. Рекомендовано начинать инфузию со скорости 400 мл/час (с диапазоном от 200 мл/час до 1000 мл/час), при необходимости изменяя в зависимости от диуреза [26].

Диурез – традиционный метод, с помощью которого можно определить адекватность лечебных мероприятий при рабдомиолизе. Наиболее часто упоминаемые целевые показатели диуреза для внутривенной регидратации составляют от 1 мл/кг/час – 3 мл/кг/час и до 300 мл/час [26]. Однако если у пациента сохраняется анурия, несмотря на увеличение скорости инфузии, может потребоваться ПЗТ, поскольку продолжающаяся агрессивная инфузионная терапия без почечного клиренса может привести к значительной и опасной для жизни объемной перегрузке.

Клинические исследования, оценивающие эффективность применения гидрокарбоната натрия и/или диуретиков (маннитол, петлевые диуретики) для профилактики ОПП, вызванного рабдомиолизом, ограничены отсутствием соответствующих контрольных групп, стандартизированных определений, ретроспективным дизайном и низкой статистической мощностью. Учитывая эти существенные ограничения, использование гидрокарбоната натрия или диуретиков для профилактики ОПП при рабдомиолизе не рекомендуется.

По вышеупомянутым причинам было высказано предположение, что подщелачивание мочи может свести к минимуму повреждение почек при рабдомиолизе и облегчить или предотвратить ОПП. Кроме того, маннитол является потенциально привлекательным терапевтическим вариантом в этой ситуации, учитывая его способность расширять почечные сосуды, поглощать свободные радикалы и снижать давление в мышечных компартментах. Нет убедительных клинических данных, подтверждающих использование гидрокарбоната натрия и/или маннитола для предотвращения ОПП при рабдомиолизе. Рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют, и литература состоит в основном из ретроспективных исследований или небольших серий случаев. В одном из более крупных научных исследований, проведенном Brown с соавторами, было обследовано 382 пациента с рабдомиолизом, из которых 154 (40%) получали бикарбонат и маннит, а 228 (60%) не получали ни бикарбоната, ни маннита. При этом, не было различий между группами в частоте ОПП или потребности в ПЗТ [4]. Недавний всесторонний обзор роли бикарбоната и маннитола в рабдомиолизе показывает, что агрессивная ранняя терапия физиологическим раствором должна быть основным методом лечения и что использование бикарбоната и маннита не рекомендуется [27].

Клинические данные, подтверждающие использование петлевых диуретиков в этой ситуации, немногочисленны и носят ретроспективный характер. Таким образом, их нельзя интерпретировать с какой-либо уверенностью. Хотя было показано, что петлевые диуретики снижают метаболическую потребность и потребление кислорода клетками проксимальных канальцев, они также усиливают вазоконстрикцию почечных афферентных артериол, подкисляют мочу и способствуют агрегации белка Тамма-Хорсфалла в просвете канальцев. В совокупности патофизиологические последствия применения петлевых диуретиков могут усиливать преципитацию миоглобина и ухудшать обструкцию дистальных канальцев.

Кроме того, сообщалось, что гипокалиемия вследствие применения петлевых диуретиков приводит к гипокалиемической миопатии и усилению рабдомиолиза [28–30].

ПЗТ (эпизодическая или продленная) не играет никакой роли в предотвращении ОПП при рабдомиолизе. Использование данной терапии должно основываться на «традиционных» показаниях для ОПП и степени тяжести почечной недостаточности (выраженные нарушения кислотно-основного состояния, нарушения электролитного балан-

са и гиперволемиа, которые не поддаются медикаментозному лечению).

Поскольку ОПП при рабдомиолизе связано с миоглобинурией, было высказано предположение, что экстракорпоральное удаление миоглобина может быть эффективной профилактической стратегией. Несмотря на сообщения о случаях использования плазмафереза, нет доказательств, что он влияет на исход или клиренс миоглобина. Кроме того, недостаточно данных, чтобы рекомен-

Проблема	Показатели/Настороженность
Группы риска	Массивная травма мышечной ткани Повреждение магистральных сосудов/длительная ишемия Экстремальные физические нагрузки/токсины
Клинические проявления	Начальные часто бессимптомно Острая мышечная слабость Боль/болезненность/отек вовлеченной конечности
Лабораторные показатели	Уровень КФК в 5 раз превышающий норму Повышение уровня миоглобина, ЛДГ, калия, АСТ, креатинина
Инфузионная терапия	Раствор Рингера или 0,9% натрия хлорид со скоростью 400 мл/час
Диурез	от 1 мл/кг/час - 3 мл/кг/час и до 300 мл/час
Диуретики/бикарбонаты	Не рекомендованы при рабдомиолизе
Электролитные нарушения	Повышение уровня калия и фосфатов Снижение уровня кальция
Почечно-заместительная терапия	Нет доказательной базы для профилактики Нет доказательств по режимам ПЗТ
Осложнения	Острая почечная недостаточность Компартмент-синдром
Предикторы развития ОПП	Шкала McMahon

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ПЗТ – почечно-заместительная терапия, ОПП – острое почечное повреждение

Таблица 2.
Краткие результаты
консенсуса

Problem	Recommendations/findings
Populations at risk	Large burden of injury involving muscle. Vascular injury or muscle ischemia. Extreme exertional demands/toxins.
Clinical findings	May be asymptomatic. Acute muscle weakness. Pain/tender/swelling involved extremity.
Laboratory findings	Creatine kinase > 5x upper limit of normal or >1000 IU/L. Elevated myoglobin, lactate dehydrogenase, K+, creatinine and aspartate aminotransferase.
Fluid management	Lactated Ringer's solution or NaCl (0.9 or 0.45%) initiated at 400 cc/hour.
Urine output goals	1–3 cc/kg/hour Up to 300 cc/hour.
Diuretic/bicarbonate therapy	Not recommended
Electrolyte abnormalities	Elevated K+ and phosphate. Decreased calcium.
Renal replacement therapy	No role for RRT in AKI prevention No recommendation on RRT modalities.
Complications of rhabdomyolysis	Acute kidney injury Compartment syndrome
Predictors of acute kidney injury development	McMahon Score for RRT need

Note: AKI, acute kidney injury; K+, potassium; RRT, renal replacement therapy.

Table 2.
Rhabdomyolysis
consensus summary

довать ПЗТ для профилактики ОПП при разрушении мышц.

В Кокрановском обзоре оценивалась эпизодическая ПЗТ при рабдомиолизе. Авторы обзора пришли к выводу, что в целом проведенные исследования были низкого качества, и недостаточно доказательств для определения каких-либо преимуществ эпизодической ПЗТ по сравнению с «традиционной» терапией рабдомиолиза и профилактикой ОПП [31].

Нет рекомендаций относительно методов ПЗТ (фильтрация или диффузия), типа фильтра (мембраны с низкой и высокой отсечкой) или высокопоточного диализа по сравнению с низкопоточным.

Было проведено несколько исследований по изучению клиренса миоглобина с использованием различных методов диализа, фильтров и типов потока. Однако данные исследования немногочисленны и не имеют достаточных доказательств, чтобы давать какие-либо рекомендации в данном направлении [32–33].

Заключение

Рабдомиолиз – относительно редкое, но сложное заболевание, наблюдаемое у пациентов в критическом состоянии, особенно

у пациентов с травмами. Сотрудники терапевтических отделений, а также отделений интенсивной терапии должны быть знакомы с менее часто встречающимися метаболическими причинами рабдомиолиза в дополнение к хорошо известным травматическим причинам. Диагноз ставится на основании комбинации клинических и лабораторных данных и должен привести к немедленному вмешательству для предотвращения любых процессов, вызывающих повреждение мышц, а также для профилактики и лечения известных осложнений заболевания. Консенсусное резюме по диагностике и лечению рабдомиолиза представлено в таблице 2 [34]. Традиционные методы лечения всё еще используются для предотвращения ОПП, связанного с рабдомиолизом, однако, отсутствует доказательная база для применения этих методов терапии. Существует острая потребность в дальнейших качественных исследованиях по терапии рабдомиолиза с разработкой клинических протоколов лечения.

Источники финансирования. Подготовка статьи не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Bosch X., Poch E., Grau J.M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, pp. 62–72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
2. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*, 2016, vol. 20, pp. 135. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5.
3. Allison R.C., Bedsole D.L. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci*, 2003, vol. 326, pp. 79–88. doi: 10.1097/00000441-200308000-00005.
4. Brown C.V.R., Rhee P., Chan L., Evans K., Demetriades D., Velmahos G.C. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma*, 2004, vol. 56, pp. 1191–1196. doi: 10.1097/01.ta.0000130761.78627.10.
5. Oda J., Tanaka H., Yoshioka T., Iwai A., Yamamura H., Ishikawa K., Matsuoka T., Kuwagata Y., Hiraide A., Shimazu T., Sugimoto H. Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma*, 1997, vol. 42, pp. 470–476. doi: 10.1097/00005373-199703000-00015.
6. Brown C.V.R., Rhee P., Evans K., Demetriades D., Velmahos G., Velhamos G. Rhabdomyolysis after penetrating trauma. *Am Surg*, 2004, vol. 70, pp. 890–892.
7. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med*, 1991, vol. 324, pp. 1417–1422. doi: 10.1056/NEJM199105163242007.
8. Gabow P.A., Kaehny W.D., Kelleher S.P. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*, 1982, vol. 61, pp. 141–152.
9. Sinert R., Kohl L., Rainone T., Scalea T. Exercise-Induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med*, 1994, vol. 23, pp. 1301–1306. doi: 10.1016/s0196-0644(94)70356-6.
10. Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*, 2014, vol. 18, pp. 224. doi: 10.1186/cc13897.
11. Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett*, 2002, vol. 128, pp. 159–168. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00010-3.
12. Guze B.H., Baxter L.R. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med*, 1985, vol. 313, pp. 163–166. doi: 10.1056/NEJM198507183130306.
13. Stahl K., Rastelli E., Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol*, 2020, vol. 267, pp. 877–882. doi: 10.1007/s00415-019-09185-4.
14. Cabral B.M.I., Edding S.N., Portocarrero J.P., Lerma E.V. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*, 2020, vol. 66, pp. 101015. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101015.
15. Lim A.K. Abnormal liver function tests associated with severe rhabdomyolysis. *World J Gastroenterol*, 2020, vol. 26, pp. 1020–1028. doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1020.
16. Lim A.K.H., Arumuganathan C., Lau Hing Yim C., Jellie L.J., Wong E.W.W., Junkerstorff R.K. A cross-sectional study of the relationship between serum creatine kinase and liver biochemistry in patients with rhabdomyolysis. *J Clin Med*, 2019, vol. 9, pp. 81. doi: 10.3390/jcm9010081.
17. Cote D.R., Fuentes E., Elsayes A.H., Ross J.J., Quraishi S.A. A “crush” course on rhabdomyolysis: risk stratification and clinical management update for the perioperative clinician. *J Anesth*, 2020, vol. 34, pp. 585–598. doi: 10.1007/s00540-020-02792-w.
18. Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician*, 2002, vol. 65, pp. 907–912.
19. Amyot S.L., Leblanc M., Thibeault Y., Geadah D., Cardinal J. Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med*, 1999, vol. 25, pp. 1169–1172. doi: 10.1007/s001340051031.
20. McMahon G.M., Zeng X., Waikar S.S. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*, 2013, vol. 173, pp. 1821–1828. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9774.
21. Rodríguez E., Soler M.J., Rap O., Barrios C., Orfila M.A., Pascual J. Risk factors for acute kidney injury in severe rhabdomyolysis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, pp. e82992. doi: 10.1371/journal.pone.0082992.

22. Baeza-Trinidad R., Brea-Hernando A., Morera-Rodriguez S., Brito-Diaz Y., Sanchez-Hernandez S., El Bikri L., Ramalle-Gomara E., Garcia-Alvarez J.L. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J*, 2015, vol. 45, pp. 1173-1178. doi: 10.1111/imj.12815.
23. Chen C.-Y., Lin Y.-R., Zhao L.-L., Yang W.-C., Chang Y.-J., Wu H.-P. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med*, 2013, vol. 31, pp. 1062-1066. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.047.
24. Shapiro M.L., Baldea A., Luchette F.A. Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 2012, vol. 27, pp. 335-342. doi: 10.1177/0885066611402150.
25. Zimmerman J.L., Shen M.C. Rhabdomyolysis. *Chest*, 2013, vol. 144, pp. 1058-1065. doi: 10.1378/chest.12-2016.
26. Scharman E.J., Troutman W.G. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother*, 2013, vol. 47, pp. 90-105. doi: 10.1345/aph.1R215.
27. Homs E., Barreiro M.F., Orlando J.M., Higa E.M. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail*, 1997, vol. 19, pp. 283-288. doi: 10.3109/08860229709026290.
28. Kellum J.A., Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*, 2013, vol. 17, pp. 204. doi: 10.1186/cc11454.
29. Sanders P.W., Booker B.B. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*, 1992, vol. 89, pp. 630-639. doi: 10.1172/JCI115629.
30. Shintani S., Shiigai T., Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. *Eur Neurol*, 1991, vol. 31, pp. 396-398. doi: 10.1159/000116702.
31. Zeng X., Zhang L., Wu T., Fu P. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, vol. 6, pp. CD008566. doi: 10.1002/14651858.CD008566.pub2.
32. Wakabayashi Y., Kikuno T., Ohwada T., Kikawada R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med*, 1994, vol. 20, pp. 109-112. doi: 10.1007/BF01707664.
33. Peltonen S., Ahlström A., Kylävaio V., Honkanen E., Pettilä V. The effect of combining intermittent hemodiafiltration with forced alkaline diuresis on plasma myoglobin in rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, vol. 51, pp. 553-558. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01289.x.
34. Kodadek L., Carmichael S.P., Seshadri A., Pathak A., Hoth J. Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma critical care committee clinical consensus document. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2022, vol. 7, pp. e000836. doi: 10.1136/tsaco-2021-000836.

Посмунна 11.04.2022

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

Представленные требования к оформлению научных статей составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (официальная версия размещена на сайте www.ICMJE.org).

Для рассмотрения могут быть представлены статьи, нигде ранее не публиковавшиеся и не предоставленные для публикации в другие издания. Статья может быть изложена на белорусском, русском, и английском языках. Не принимаются к печати статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований». Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, включая проверку системой автоматической проверки текстов на наличие заимствований из общедоступных информационных источников «Антиплагиат». Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Порядок и очередность публикации статьи определяется в зависимости от объема публикуемых материалов и перечня разделов в конкретном выпуске. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Редакция журнала «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» принимает к рассмотрению следующие типы статей:

- 1) оригинальные научные публикации;
- 2) научные обзоры.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с 1,5 интервалом между строками в 2 экземплярах. Ширина поля слева/сверху/снизу/справа – 3 см/2,5 см/2,5 см/1 см. Шрифт – Times New Roman, кегель – 12. Цвет шрифта – черный. Ориентация – книжная. Расстановка переносов – переносов нет. Форматирование – в параметре «по ширине». Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ. Иного форматирования в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

СТРУКТУРА РУКОПИСИ

1. ОПИСАНИЕ СТАТЬИ

1. 1. Описание статьи на русском языке

1. 1. 1. УДК
1. 1. 2. Фамилия, имя отчество автора (авторов)
1. 1. 3. Название статьи
1. 1. 4. Названия учреждений, в которых работают авторы (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений)
1. 1. 5. Аннотация на русском языке (объем должен составлять от 1800 до 2500 знаков с пробелами для оригинальных исследований, не менее 1000 знаков – для обзорных статей и описаний клинических случаев). При подаче статьи в виде оригинальной научной публикации аннотация должна иметь следующие разделы: цель, методы, результаты и заключение
1. 1. 6. Ключевые слова

1. 2. Описание статьи на английском языке

1. 2. 1. Фамилия, имя отчество автора (авторов) (должны соответствовать паспорту или быть транслитерированы в системе BSI (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>)
1. 2. 2. Название статьи
1. 2. 3. Названия учреждений, в которых работают авторы (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений)

1. 2. 4. Аннотация на английском языке (от 1800 до 2500 знаков с пробелами для оригинальных исследований, не менее 1000 знаков – для обзорных статей и описаний клинических случаев). Должна быть кратким резюме большой по объему работы, имеющей научный характер. Может публиковаться самостоятельно, в отрыве от основного текста, следовательно, должна быть понятна без обращения к самой публикации.

Должна отражать суть исследования, существенные факты работы. По структуре целесообразно повторять разделы статьи (для оригинальной научной публикации: цель, методы, результаты и заключение). Однако, предмет, тема, цель, метод работы указываются в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Текст аннотации должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, лишних вводных слов, общих формулировок.

Аннотация не должна содержать ссылок на литературу. Сокращения или условные обозначения, кроме общепринятых, не используются.

Результаты работы описываются предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также

данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»), употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку технических и научных документов, избегать сложных грамматических конструкций. Аннотация на английском языке не должна являться простым переводом русскоязычной.

1. 2. 5. Ключевые слова (в соответствии с библиотекой терминов MeSH)

2. ПОЛНЫЙ ТЕКСТ СТАТЬИ

В зависимости от типа рукописи, структура полного текста может быть различной.

Объем оригинальных исследований и клинических случаев, включая рисунки, таблицы, указатель литературы и резюме не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзоров и лекций – 45 тыс. знаков с пробелами.

Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

2. 1. Оригинальные научные публикации

Оригинальные научные публикации содержат результаты оригинальных исследований.

Обязательные части оригинальной научной публикации:

- введение (не более 2-х страниц). Должно раскрывать актуальность проблемы, ставшей предметом исследования, включая ее масштаб (распространенность, заболеваемость и др.), опосредованные эффекты (социальные, экономические), а также определить решенные и нерешенные аспекты проблемы с анализом ранее опубликованных данных.
- цель исследования;
- методы (раздел должен содержать информацию о дизайне исследования, его продолжительности, способе оценки результатов исследования, проверки гипотезы исследования с описанием статистических методов и пакета для обработки результатов);
- результаты (подробное изложение содержания и результатов исследования; при необходимости данный раздел может быть разделен на подразделы);
- обсуждение (полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения новизны и сопоставлены с известными данными);
- заключение (необходимо представить в виде цельного текста);
- источник финансирования (необходимо указать источник финансирования проведенной работы);
- конфликт интересов (наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку);
- выражение благодарности.

2. 2. Научный обзор

Целью обзорной публикации должно быть обсуждение накопленного материала и представление нового взгляда автора на ранее описанные явления, переосмысление и поиск новых

подходов к их трактовке, а не простое перечисление фактов и констатация современного состояния вопроса.

Обязательные части обзорной публикации:

- введение;
- обсуждение (может быть выделено в самостоятельный раздел или проходить планомерно сквозь весь текст);
- заключение (необходимо представить в виде цельного текста);
- источник финансирования (необходимо указать источник финансирования проведенной аналитической работы);
- конфликт интересов (наличие конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку);
- выражение благодарности.

3. ЛИТЕРАТУРА

В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (не более 25 источников), использованных автором, для научных обзоров – не более 50 источников, в порядке появления ссылок. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. Библиографическое описание цитируемых работ производится в соответствии с требованиями ВАК РФ.

В соответствии с требованиями международных систем цитирования авторы статей должны представлять библиографические источники цитирования (References) на языке оригинала и в латинице (романском алфавите – транслитерация). Англоязычные источники полностью повторяются (на английском языке) в списке романского алфавита.

Примеры библиографического описания документов для References (по стандарту Harvard (Harvard reference system))

Описание книги:

1. Rips L.J. *Lines of thought: central concepts in cognitive psychology*. Oxford : Oxford Univ. Press, 2011. 441 p.
2. de Benoist B. et al., eds. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.
3. Sorokina T.S. *Istoriya meditsiny* [History of medicine]. M.: Academia, 2008, 560 p. (in Russian).
4. Izvekov V.I., Serikhin N.A., Abramov A.I. *Proektirovanie turbo-generatorov* [Design of Turbo-generators]. Moscow, MEI Publ., 2005, 440 p. (in Russian).

Описание статьи из журнала

1. George G.W. Vetrovec Hemodynamic Support Devices for Shock and High-Risk PCI: When and Which One. *Curr Cardiol Rep*. 2017, vol. 19 no. 10, pp. 100. doi: 10.1007/s11886-017-0905-3.
2. von Drygalski A., Adamson J.W. Ironing out fatigue. *Blood*, 2011, vol. 118, pp. 3191-3192.
3. Huo T.I., Lin H.C., Lee S.D. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*, 2006, vol. 69, no. 5, pp. 193-198.
4. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A.K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049-1061.

5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017, vol. 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

6. Belov Yu.V., Varaksin V.A. Strukturno-geometricheskie izmeneniya miokarda i osobennosti zentral'noy gemodinamiki pri postinfarktном remodelirovani levogo zheludochka [Structural and geometric changes in the myocardium and features of central hemodynamics in postinfarction remodeling of the left ventricle]. *Kardiologiya*. 2003, vol. 43, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).

7. Mitkovskaya N.P., Toropilov D.M. Kardiorenal'nyy sindrom pri ostroy ishemicheskoy bolezni serdca [Cardiorenal syndrome in acute coronary heart disease]. *Med. zhurnal*, 2009, no. 1, pp. 19-23. (in Russian).

8. Mitkovskaya N., Rummo O., Grigorenko E. Stratifikaziya riska vnezapnoy serdechnoy smerti u rezipientov transplantatov pecheni i pochek [Stratification of the risk of sudden cardiac death in recipients of liver and kidney transplants]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2014, vol. 3, pp. 27-33. (in Russian).

Описание статьи из сборника

1. Pavlyukovskaya E.G. Primenenie pribora spektrofotometr v stomatologicheskoy praktike [Application of the device spectrophotometer in dental practice]. *Studenty i molodye uchenye belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - meditsinskoy nauke i zdoravoochraneniyu Respubliki Belarus* : sb. nauch. tr. studentov i molodych uchenykh pod red. A. V. Sikorskogo, O. K. Doroninoy. Minsk : BGMU, 2016, pp. 317-320. (in Russian).

Описание автореферата или диссертации

1. Ponomareva M.N. *Diagnostika i medikamentoznaya korrekziya narusheniy gemodinamiki pri ishemicheskoy neyropatii zritel'nogo nerva u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Diagnosis and drug correction of hemodynamic disorders in ischemic neuropathy of the optic nerve in patients with cardiovascular diseases] : Diss. dokt. med. nauk : 14.01.07. M., 2010, 235 s. (in Russian).

Описание патента

1. Chichkan D.N., Ulaschik V.S., Mitkovskaya N.P., Mucharskaya Yu.A., Kul'chizkiy V.A. *Sposob lecheniya revmatoidnogo artrita* [A method of treating rheumatoid arthritis]. Patent BY no 10617, 2006. (in Russian).

Научно-практический журнал «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки (14.00.00). С 2019 года включен в Перечень научных изданий Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований (Распоряжение Минобрнауки России от 19 апреля 2019 г. № 101-р).

4. ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Раздел должен содержать следующее:

- фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность;
- полный почтовый адрес учреждения и электронную почту каждого автора, рабочий телефон;
- мобильный телефон (для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью - в журнале не указывается).

5. ТАБЛИЦЫ

Все таблицы должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц и подписи в них должны быть продублированы на английском языке.

6. РИСУНКИ

Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен сопровождаться нумерованной подписью. Названия рисунков и диаграмм, подписи в них также должны быть продублированы на английском языке. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Иллюстрации (графики, диаграммы, схемы, чертежи), рисованные средствами MS Office, должны быть контрастными и четкими. Иллюстрации должны быть выполнены в отдельном файле и сохранены как изображение (в формате *.jpeg, *.bmp, *.gif), и затем помещены в файл рукописи как фиксированный рисунок. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо не только вставлять в текст рукописи, но и загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx - в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением в произвольной форме.

Предоставление статьи для публикации в журнале «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски» подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.

Адрес для писем:

220006, г. Минск, ул. Ленинградская 6, кабинет 2.

Телефон: 8 (017) 328-58-92

Эл. почта: emcardio@bsmu.by

GUIDELINES FOR AUTHORS

The requirements for submitting scientific articles are based on the "Unified Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" of the International Committee of Medical Journal Editors (the official version is available on the website www.ICMJE.org).

Submission of an article implies that the work described has not been previously published or already accepted for publication in other journals. The articles are published in Belarusian, Russian, and English. The articles which do not meet the "Rules and Norms of Humane Treatment of Biological Objects of Research" are not accepted for publication. All articles submitted to the editorial office undergo multi-stage peer review, including verification by "Anti-plagiarism" system of automatic text checking for borrowings from the publicly available information sources. Comments of reviewers are sent to the author without specifying the names of reviewers. After receiving the reviews and the author's reply, the editorial board makes a decision on publication (or rejection) of the article. The editors reserve the right to reject the article without stating reasons. The order and sequence of an article publication is determined depending on the volume of published materials and the list of sections in a particular issue. Minor corrections of stylistic, nomenclature and formal character are made without the author's consent. If the article was processed by the author in the process of preparation for publication, the date of receipt is considered to be the day of the final text submission.

The Editorial Board of the journal "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" accepts the following types of articles:

- 1) original scientific materials and research data;
- 2) scientific reviews.

The electronic version of the article should be typed in Microsoft Word and printed on one side of the paper, Times New Roman font, 12. The font color is black.

size 14 and 1,5 spaced in two copies. The width of the left margin is 3 cm, top and bottom – 2,5 cm, right – 1 cm. Portrait orientation. No hyphenation. Formatting is made in the "width" parameter. Headings and subheadings are typed in bold with alignment to the left; no dot is placed at the end of the heading. No other text formatting is allowed in the article. One paragraph indent is left before the headings.

ARTICLE STRUCTURE

1. ARTICLE DESCRIPTION

1.1. Article Description (in Russian)

- 1.1.1. UDC (Universal Decimal Classification) code
- 1.1.2. Initials and surnames of the author(s)
- 1.1.3. Title of the article
- 1.1.4. Official name of the organization where the authors work (superscript Arabic numerals indicate the institution)
- 1.1.5. Abstract in Russian (the volume for original research should be from 1800 to 2500 characters with spaces; and at least 1000 characters for review articles and descriptions of clinical cases). Original scientific research articles require structured abstracts: the purpose, methods, main results and conclusions of the work.
- 1.1.6. Keywords

1.2. Article Description (in English)

- 1.2.1. Initials and surnames of the author(s) (should correspond to the passport or be transliterated in the BSI system (British Standard Institute; UK, <http://translit.ru/>))
- 1.2.2. Title of the article
- 1.2.3. Official name of the organization where the author(s) work (superscript Arabic numerals indicate the institution)
- 1.2.4. Abstract in English (the volume for original research should be from 1800 to 2500 characters with spaces and at least 1000 characters for review articles and descriptions of clinical cases). The abstract is a brief summary of a research article and may be published as a separate entity.

The abstract must outline the most important aspects of the study. Abstracts should have a structured format (for original scientific articles: purpose, methods, results and conclusions). However, the subject, topic, purpose, method of research are given if they are new or of special interest. The text of the abstract should be clear and concise without any secondary information, general statements or complicated grammar structures.

References to the literature and abbreviations (except standard ones) are not allowed.

The results are stated precisely. The main theoretical and experimental findings, actual data, discovered relationships and patterns are given. Special emphasis should be placed on the new findings and the data having potential practical implication.

The conclusions can be accompanied by recommendations, evaluations, suggestions, hypotheses, described in the article.

The abstract in English should not be a mere translation of the Russian version.

- 1.2.5. Keywords (according to MeSH)

2. ARTICLE BODY

Depending on the type of the manuscript, the structure of the full text may be different.

The volume of original research and clinical cases descriptions, including figures, tables, literature index and summary should not exceed 30 thousand characters with spaces and that of reviews and lectures – 45 thousand characters with spaces.

Abbreviations are not allowed to be used, except for the chemical and common abbreviations, mathematical values, measurements and terms. The author of the article is to use the International System of Units (SI).

2. 1. Original scientific articles

Original scientific articles contain the results of original research.

Sections of Original Scientific Article:

- Introduction (not exceeding 2 pages) should state the topicality of the problem, including its significance (prevalence, morbidity, etc.) as well as mediated effects (social, economic). The solved and unsolved aspects of the problem should be identified with the analysis of previously published data.
- Purpose of research;
- Methods (the section should contain information on the design of the study, its duration, the method for evaluating the results, testing the hypothesis with describing the statistical methods and processing the results);
- Results (description of the research content and main findings in detail; if necessary the section may be broken into subsections);
- Discussion (the obtained results should be discussed from the point of view of novelty and compared with the known data);
- Conclusion (should be presented in the form of a complete text);
- Source of financing (specify the source of funding for the work);
- Conflict of interests (presence of obvious and potential conflicts of interests, that is, conditions and facts that can influence the results of the research or their interpretation);
- Expression of gratitude.

2. 2. Scientific Review

The purpose of the review article should be a discussion of the accumulated material and the presentation of a new view of the author on previously described phenomena, a rethinking and search for new approaches to their interpretation, but not just listing the facts and stating the current state of the problem.

Sections of Scientific Reviews:

- Introduction;
- Discussion (may be presented as a separate section or run systematically through the text);
- Conclusion (should be presented in the form of a complete text);
- Source of financing (specify the source of funding for the analytical work);
- Conflict of interests (presence of conflicts of interests, i.e. conditions and facts that can affect the results of the research or their interpretation);
- Expression of gratitude.

3. REFERENCES

Bibliographic index is placed at the end of the original article and should not contain more than 25 sources cited by the author. For scientific reviews it may be of no more than 50 sources in order of mention. In the text the author makes reference to the serial Index number in square brackets. Bibliographical description of the cited references should be in accordance with the requirements of the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus.

According to the requirements of international systems of citation the authors of the articles have to present references in the original language and in Latin alphabet. English references are identical to the ones transliterated to Latin alphabet.

4. AUTHOR INFORMATION

The following elements must be included:

- full names of all authors, their academic titles and degrees;
- postal address of the institution, the e-mail of each author and phone numbers.

5. TABLES

All the tables should be titled, numbered and self-explanatory. The data presented in tables should correspond to the numbers in the text but not duplicate results described elsewhere in the article. References to tables in the text are required. The titles of the tables and descriptions should be duplicated in English.

6. ILLUSTRATIONS

The quantity of graphics should be minimal. Each illustration should have numbered picture captions. References to illustrations are required. The titles of the figures and diagrams and their descriptions should be also duplicated in English. Links to figures in the text are required.

Illustrations (graphs, charts, drawings) performed in MS Office format should be contrast and clear. Illustrations should be performed in a separate file in *.jpeg, *.bmp, *.gif formats and placed in the article as fixed images. Do not use MS WORD to apply any elements on top of the inserted image (arrows, captions) due to the high risk of missing symbols during the editing and page make-up stages.

Photos, screenshots and other images should be embedded in the main text and also provided as separate files in *.jpeg, *.bmp, *.gif formats (*.doc and *.docx – in case of additional marks). The resolution of photographic images should be >300 dpi.

Each file should be titled and correspond to the image number in the text. In the file description picture captions should be placed and correspond to the name of the image embedded in the text.

The article should be submitted to the editor in the electronic version with the signatures of the authors. The article must be accompanied by a Letter of Application written in a free form.

Submission of an article for publication to "Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks" journal implies the consent of the author (s) with the published rules.

Address for letters

E-mail: emcardio@bsmu.by