

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

3'2023

Том 63

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: 20 ЛЕТ СПУСТЯ.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА,
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
С СОХРАНЕННОЙ ФВЛЖ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ
ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ПАЦИЕНТОВ
С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХСН

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ
С СИНДРОМОМ ТАКОЦУБО

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОГО
ПОДХОДА В КАТЕТЕРНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖТ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ГРУДНОЙ
АОРТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
МИНИ-СТЕРНОТОМИИ

ОПОСРЕДОВАННАЯ ФАКТОРОМ ФОН
ВИЛЛЕБРАНДА АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

IS THE NAPLES PROGNOSTIC SCORE USEFUL
FOR PREDICTING HEART FAILURE MORTALITY

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СНФВ

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ
МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ
КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный

Махачкала



Омск

24-25 марта	Саратов	Региональный конгресс РКО
15 апреля	Махачкала	Региональный конгресс ОССН
20-22 апреля	Санкт-Петербург	Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»
26-27 мая	Тюмень	Региональный конгресс РКО
01 июня	Казань	Региональный конгресс ОССН
15-16 сентября	Омск	Региональный конгресс РКО
21-23 сентября	Москва	Российский национальный конгресс кардиологов 2023
Ноябрь 2023	Грозный	Региональный конгресс РКО
08-09 декабря	Москва	Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

3'2023

Том 63

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru
Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлинМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардасhev А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Sappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.03.2023. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя
Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения
сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ
Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов
с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности
Исламова М.Р., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Ефимова В.П. 13
- Дисфункция эндотелия у больных с синдромом такоцубо
и ее роль в остром и отдаленном периодах заболевания
Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Ермолов С.Ю., Гайковская Л.Б. 21
- Отсутствие влияния варианта р.Arg230His (rs749628307) в гене VCL
на течение гипертрофической кардиомиопатии в русской семье носителей
патогенного варианта р.Gln1233Ter (rs397516037) в гене MYBPC3
Филатова Е.В., Крылова Н.С., Класс А.А., Ковалевская Е.А.,
Маслова М.Ю., Шадрин М.И., Потешкина Н.Г., Сломинский П.А. 28
- Непосредственная эффективность и безопасность
нефлюороскопического подхода в катетерном лечении
желудочковых тахикардий
Гусейнли Э.Г., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Ардус Д.Ф.,
Хачиров М.Р., Гришин И.Р., Черкашин Д.И., Саидова М.А.,
Стукалова О.В., Шлевков Н.Б., Ускач Т.М., Акчурун Р.С. 36
- Качество жизни и болевой синдром при операциях
на грудной аорте с использованием мини-стернотомии
Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Неизвестных Д.П., Чакал Д.А., Белов Ю.В. 46
- Опосредованная фактором фон Виллебранда адгезия тромбоцитов
у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца
Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С.,
Гурия К.Г., Shang-Rong Ji, Wu Yi, Габбасов З.А. 55
- Is the Naples prognostic score useful for predicting heart failure mortality
Oğuz Kılıç, Hakan Süygün, Mehmet Muştu, Fatma Ozpamuk Karadeniz,
Sümeyye Fatma Ozer, Hande Senol, Derya Kaya, Ipek Büber, Ahmet Karakurt 61

ОБЗОРЫ

- Фармакотерапия сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса:
препараты базовой терапии сердечной недостаточности и эпизод декомпенсации
Кобалава Ж.Д., Назаров И.С. 66
- Современные математические методы моделирования
коронарного кровотока: история вопроса и клиническое значение
Суюндукова А.Т., Демкин В.П., Мочула А.В., Гуля М.О., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. 77

Агеев Ф.Т.¹, Овчинников А.Г.^{1,2}¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: 20 ЛЕТ СПУСТЯ.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФВ ЛЖ

Обзор посвящен анализу результатов исследований эпидемиологии, механизмов развития, методов диагностики и лечения больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), выполненных за последнее десятилетие. Как и предполагалось, продолжается рост распространенности СНсФВ, что связано с увеличением вклада в структуру причин сердечной недостаточности (ХСН) коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, с постарением населения и уменьшением вклада ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Сопутствующие заболевания являются источником низкоинтенсивного микрососудистого воспаления, которому по современным представлениям отводится роль пускового механизма, приводящего в итоге к энергодефициту, нарушению расслабительных свойств кардиомиоцита и диффузному фиброзу миокарда. Оба процесса приводят к повышению ригидности сердечной мышцы и патологическому росту давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ), которое сопровождается развитием венозного легочного застоя и ухудшением альвеолярной оксигенации крови – источником клинической картины СНсФВ. Выявление высокого ДЗЛЖ с помощью тканевой доплер эхокардиографии по показателю E/e' стало инструментальной основой диагностики СНсФВ. Признание воспаления и фиброза ключевыми факторами патогенеза обозначило основной вектор современной терапии больных СНсФВ (противовоспалительный и антифибротический), лучшая реализация которого стала возможна с появлением в арсенале врачей препаратов из класса ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера типа 2, антагонистов альдостерона. Однако эффективность такого лечения прослеживается лишь при фракции выброса ЛЖ ниже 60–65%, а выше – существенно снижается. Данное ограничение может быть обусловлено гетерогенной природой заболевания и требует применения более совершенных методов верификации клинических фенотипов СНсФВ. Среди таковых рассматриваются транскриптомный, метаболомный и протеомный подходы, которые при использовании возможностей «машинного обучения» и искусственного интеллекта могут стать новым рубежом в исследованиях, представляя собой важный шаг на пути к персонализированной медицине для больных СНсФВ.

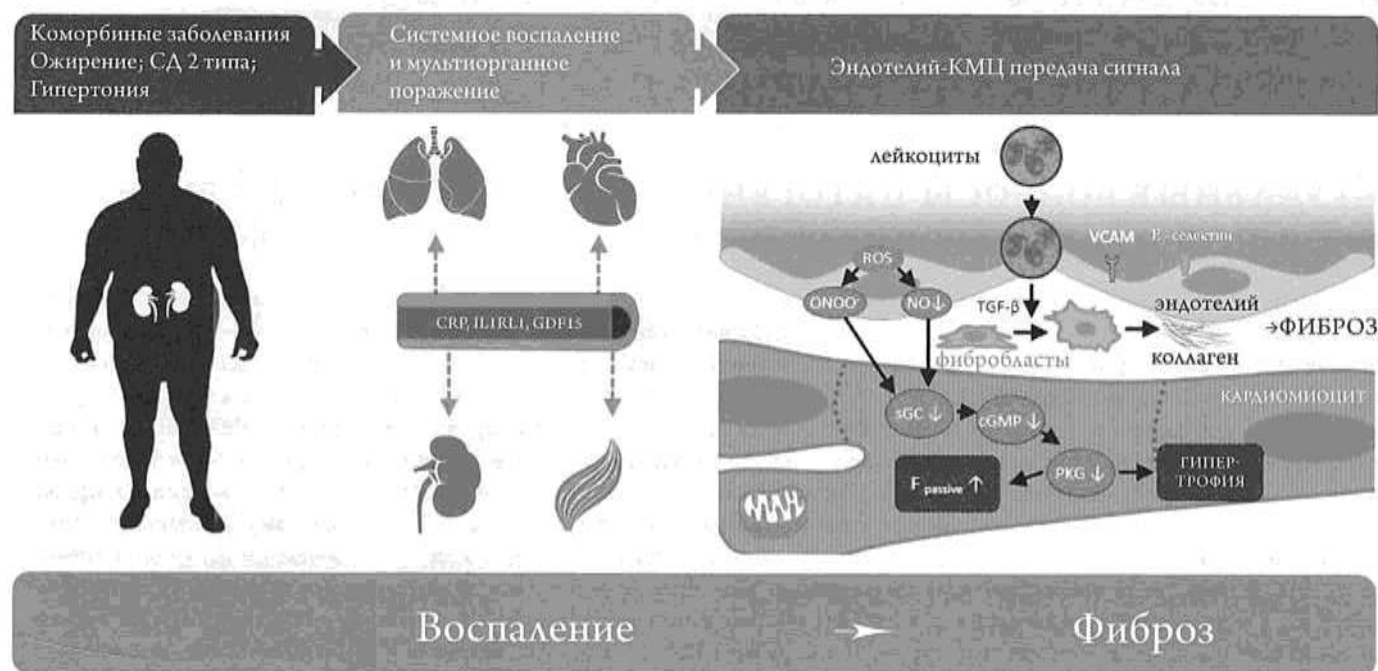
Ключевые слова	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ); микрососудистое воспаление; фиброз миокарда; АРНИ; иНГЛТ2
Для цитирования	Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):3–12. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):3–12].
Автор для переписки	Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Прошло чуть больше 20 лет с момента выхода в нашем журнале статьи «Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность» [1] и 10 лет после публикации в 2010 году статьи «Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства» [2], которая заканчивалась вопросами: «Какая новая трансформация ждет сердечную недостаточность? Как скоро будет решена проблема сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ)? Будут ли они (новые препараты) эффективны?» Действительно, прошедшая декада ознаменовалась революционными изменениями в наших представлениях о том, что из себя представляет эта форма хронической сердечной недостаточности (ХСН), каковы ее патогенез, способы диагностики и лечения, основанные на новом понимании механизмов ее развития.

Определение

Для описания этой формы был «законодательно» принят единый термин – «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ)», который фиксирует главную разграничительную характеристику данного фенотипа ХСН – фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$. Другие предлагаемые ранее термины «сохраненная систолическая функция ЛЖ» и «диастолическая сердечная недостаточность» перестали применяться, поскольку не отражают в полной мере суть этого фенотипа ХСН и даже могут вводить в заблуждение. Очевидно, поскольку ФВ ЛЖ лишь косвенно и очень грубо отражает сократительную способность миокарда и его систолическую функцию, то и говорить о «сохраненной

Рисунок 1. Низкоинтенсивное системное микрососудистое воспаление – универсальный вклад в развитие СНсФВ



CRP – С-реактивный белок; IL1RL1 – интерлейкин подобный 1 рецептор 1; GDF15 – фактор дифференциации роста; КМЦ – кардиомиоцит; ROS – активные формы кислорода; ONOO⁻ – пероксинитрит; NO – оксид азота; sGC – растворимая гуанилатциклаза; cGMP – циклический гуанилмонофосфат; PKG – протеинкиназа G; TGF-β – трансформирующий фактор роста; VCAM – молекула адгезии сосудистых клеток; F_{passive} – пассивная жесткость КМЦ.

систолической функции» только лишь на основании ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ошибочно. Оценка сократимости миокарда и его систолической функции с помощью более чувствительных методик, например, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или определения глобального продольного стрейна левого желудочка (GLS) при двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), показывает, что снижение сократимости миокарда у больных ХСН наблюдается при любой ФВ ЛЖ. То есть величина ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ в классификации ХСН выполняет исключительно «разграничительную» функцию для разных фенотипов ХСН, но никак не является продольным показателем сократимости миокарда. Более того, в настоящее время ведется серьезная дискуссия относительно определения величины «нормальной» ФВ ЛЖ и ее уровень $\geq 50\%$ не всеми экспертами признается, как «нормальный», а значит и «сохранный» [3].

Термин «диастолическая сердечная недостаточность» также не получил официального признания, поскольку признаки нарушения диастолического наполнения сердца могут наблюдаться у пациентов без очевидной клиники сердечной недостаточности, например, у лиц пожилого и старческого возраста, а расстройства диастолы являются практически обязательным компонентом любого фенотипа сердечной недостаточности, в том числе фенотипа с преобладанием систолической дисфункции.

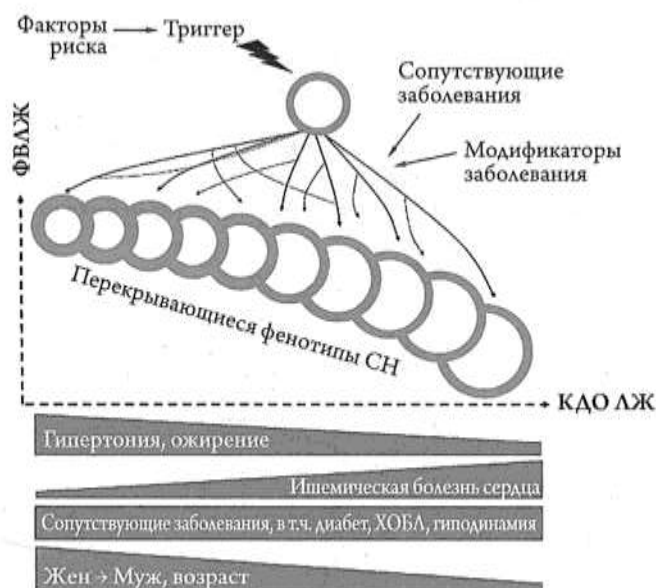
Эпидемиология, клиническая картина, прогноз

Последнее десятилетие не внесло каких-либо принципиальных изменений в наши представления относительно эпидемиологии, клинической картины или прогноза больных СНсФВ. Как и предполагалось, распространенность СНсФВ среди всех больных ХСН из года в год увеличивается и, по данным разных авторов, уже превышает 50% [4]. Эта тенденция ожидаемо обусловлена нарастающим вкладом в перечень причин ХСН таких заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), ожирение, сахарный диабет типа 2 (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), и, с другой стороны, уменьшением вклада ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Оценка клинической картины и прогноза при СНсФВ также не претерпела существенных изменений. Выживаемость больных СНсФВ несколько лучше, чем больных со сниженной ФВ ЛЖ, однако эта разница не видится принципиальной [5].

Взгляд на патогенез СНсФВ

Ключевые изменения коснулись понимания механизмов развития СНсФВ. На сегодняшний день рассматриваются две основные концепции. Первая: СНсФВ – это самостоятельное заболевание, отличное от СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ), и первопричиной СНсФВ является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное провоспалительное состояние (рис. 1). Вторая: ХСН – это единое одномодалное заболевание

Рисунок 2. ХСН – это спектр различных фенотипов на разных траекториях единого процесса, адаптировано из Filippou Triposkiadis et al. [7]



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СН – сердечная недостаточность, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

с множеством траекторий развития от СНсФВ до СНнФВ (рис. 2).

Концепция самостоятельной провоспалительной модели развития СНсФВ основана на том представлении, что сопутствующие заболевания, такие как, в первую очередь, ожирение и АГ, а также СД, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ХБП, анемия, сопровождаются системным низкоинтенсивным воспалением на уровне эндотелия коронарных микрососудов. Эндотелиальное воспаление приводит к образованию активных форм кислорода и снижает биодоступность NO, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня циклического гуанозинмонофосфата и снижению активности протеинкиназы G. Низкая активность этого фермента увеличивает напряжение покоя (пассивное напряжение) кардиомиоцитов (КМЦ) из-за гипофосфорилирования титина и снимает торможение про-гипертрофических стимулов, вызывающих гипертрофию КМЦ.

Помимо этого, микровоспаление в эндотелиальных клетках сопровождается экспрессией молекул адгезии (VCAM и E-селектина), что способствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство. Эти моноциты высвобождают трансформирующий фактор роста (TGF- β), стимулирующий превращение фибробластов в миофибробласты, которые в избыточном количестве откладывают коллаген в интерстициальном пространстве с развитием клинически значимого фиброза миокарда.

Изменение диастолических свойств КМЦ в сочетании с избыточным коллагеновым матриксом (фиброзом) усиливают диастолическую дисфункцию (ДД) и качественно повышают ригидность (камерную жесткость) желудочков. Нарастающая ДД и высокая камерная жесткость затрудняют диастолическое заполнение ЛЖ. Это затруднение вначале компенсируется усилением левопредсердной (ЛП) подкачки, а после истощения компенсаторного ресурса ЛП адекватное заполнение ЛЖ проходит за счет увеличения градиента давления между ЛП и ЛЖ (давление заполнения ЛЖ – ДЗАЖ). Именно повышение величины ДЗАЖ является главной гемодинамической константой, определяющей факт наличия ДД, как возможной причины клиники ХСН. Механизм трансформации высокого ДЗАЖ в клинику ХСН (одышка в покое или при нагрузке, слабость, утомляемость) реализуется через ухудшение оттока крови из легочных вен в перегруженное ЛП и развитие вначале венозной, а затем смешанной (реактивной) легочной гипертензии (ЛГ). Венозная ЛГ сопровождается затруднением лимфодренажа легочной ткани, отеком стенок альвеол с ухудшением их транзиторных свойств и неизбежным в этой ситуации падением оксигенации крови. Гипоксия и связанная с ней клиника (одышка, слабость и т. д.) наиболее ярко проявляет себя при физической нагрузке, даже незначительной, поскольку жесткий коллагеновый матрикс не дает возможности полноценной реализации механизма Франка–Старлинга: не происходит увеличения сердечного выброса (СВ) для обеспечения нагрузки из-за невозможности КМЦ дополнительно «растянуться» в диастолу для усиления систолического сокращения. Последующее присоединение артериальной (реактивной) к венозной ЛГ запускает механизм правожелудочковой недостаточности с развитием застойных явлений по большому кругу кровообращения и подключением почечного компонента ХСН.

Очевидно, что механизмы формирования ДД более многообразны и не ограничиваются только микросудистыми воспалительными процессами и фиброзом миокарда. В этом ряду рассматривается тахи-частотная составляющая, влияние правого желудочка, состояние перикарда, экстракардиальное окружение, инфильтративные процессы в миокарде и ряд других. Тем не менее воспалительный механизм развития СНсФВ рассматривается как приоритетный и наиболее распространенный, что подтверждается положительными результатами клинических исследований у таких больных с препаратами, обладающими в том числе противовоспалительными и антифибротическими свойствами – статинами, валсартаном+сакубитрилом и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ2) [6].

Провоспалительная/фибротическая концепция патогенеза объясняет, почему при схожести клинической кар-

тины с «классической» формой ХСН с низкой ФВЛЖ, СНсФВ может рассматриваться как самостоятельное заболевание. Главное отличие – пусковой механизм (табл. 1): при СНсФВ – это микрососудистое низкоинтенсивное воспаление; при СНнФВ – гибель КМЦ в условиях ишемии миокарда (чаще всего при остром инфаркте миокарда, реже – при хронической ишемии или токсическом воздействии). Морфофункциональные отличия: при СНсФВ – утолщение стенок ЛЖ при его не увеличенном объеме (концентрическое ремоделирование), высокая жесткость миокарда и сохраненная ФВЛЖ; при СНнФВ – дилатация полости ЛЖ при неизменной толщине стенок (эксцентрическое ремоделирование), снижение ФВЛЖ без повышения жесткости его стенок. Фиброз миокарда имеет место при обоих механизмах развития ХСН, однако при СНсФВ он носит диффузный (интерстициальный) характер, а при СНнФВ – чаще фокальный, заместительный характер (например, в зоне ишемического повреждения). Принципиальным является отличие нейрогормональной реакции на воздействие. При СНнФВ, вызванной гибелью части работоспособных КМЦ, для поддержания прежнего уровня сердечного выброса (СВ) включается механизм стимуляции оставшихся в «живых» КМЦ путем активации симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). При СНсФВ все КМЦ «живы» и не нуждаются в стимуляции, поэтому существенной активации САС и РААС при этой форме ХСН не происходит. Первый фенотип можно обозначить как «сердечное расстройство с системным проявлением», второй – как «системное расстройство с сердечным проявлением». Различие механизмов развития этих двух фенотипов ХСН объясняет разность реакции больных на нейрогуморальные модуляторы: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы эффективны при СНнФВ и малоэффективны при СНсФВ.

Вторая концепция развития ХСН – концепция единого заболевания, но с множеством траекторий развития. По мнению F. Triposkiadis et al. [7], ХСН – это спектр различных фенотипов (рис. 2) на разных траекториях единого процесса. Каждый фенотип является результатом специфической для конкретного пациента траектории, при которой его сердце перестраивается или в сторону концентрической гипертрофии (начало траектории), или эксцентрической гипертрофии (финал траектории), или комбинации того и другого (середина траектории). Начало процесса и последующая траектория зависят от фактора(-ов) риска пациента, сопутствующей патологии и модификаторов заболевания. Факторы риска – это заболевания, которые всегда предшествуют развитию СН: чем больше факторов риска, тем выше частота развития СН. Сопутствующие заболевания (как правило, 2 и более) могут предшествовать СН или развивать-

Таблица 1. Основные отличия механизмов развития, активности гормонов и характера фиброза при сердечной недостаточности с сохраненной и с низкой фракцией выброса левого желудочка

Параметр	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ)	Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ)
Патогенетический пусковой механизм	Микрососудистое воспаление	Гибель кардиомиоцита
Структура/функция ЛЖ		
Объем ЛЖ	↔	↑
Толщина стенок	↑	↔
Ремоделирование	Концентрическое	Эксцентрическое
ФВ ЛЖ	↔	↓
Жесткость ЛЖ	↑	↓
Активация гормонов		
Ренин-ангиотензиновая система	+/-	+++
Симпатoadреналовая система	+/-	+++
Альдостерон	++	+++
Фиброз	Интерстициальный/реактивный	Фокальный/заместительный

ЛЖ – левый желудочек;

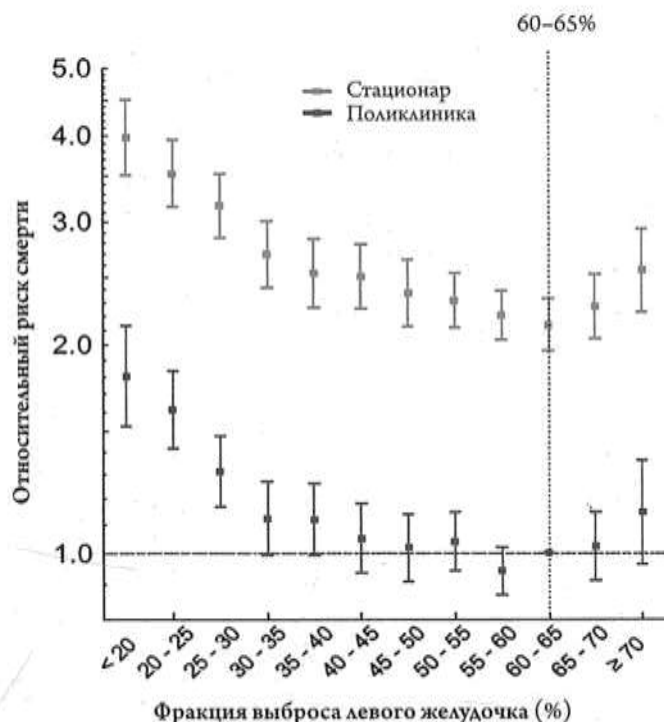
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ся на ее фоне, сосуществовать с ней. Наконец, модификаторы – это специфические характеристики пациента, которые способствуют развитию начального фенотипа и продвижению СН в ту или иную сторону траектории. Гипертония, ожирение, как и женский пол, а также продвинутый возраст склоняют траекторию в сторону концентрического типа ремоделирования, а ишемическая болезнь сердца – в сторону эксцентрического. Модификация траектории в сторону эксцентрического ремоделирования происходит на фоне острого повреждения или перегрузки (ОИМ, токсическое воздействие), а в сторону концентрического – на фоне или при присоединении АГ, СД, ожирения, гипотиреоза. Несмотря на количественные различия между крайне левой и правой сторонами спектра, существует важное совпадение между фенотипами по всему спектру. Любое разделение спектра по одному любому критерию (например, по величине ФВ ЛЖ) является искусственным.

Какую величину ФВ ЛЖ следует считать «сохраненной» («нормальной»), а какую – «сниженной»?

Традиционный взгляд на ФВ ЛЖ, как на главный определяющий фактор систолической функции ЛЖ и как на фактор, разделяющий ХСН на систолическую и диастолическую, в последнее время подвергается обо-

Рисунок 3. Взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и выживаемостью больных в гетерогенной клинической когорте*



* – адаптировано из Gregory J. Wehner et al. [11]

снованной критике. Шестьдесят лет назад R. Folse и E. Braunwald [8] сообщили о радиоизотопном методе определения доли конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ), выбрасываемого во время сердечного цикла. Их работа заложила основу для использования ФВЛЖ в клинической практике и сформировала десятилетия последующих сердечно-сосудистых исследований. По сей день ФВЛЖ остается доминирующим в сознании врачей показателем сократимости желудочков, передающим информацию, имеющую отношение к диагностике, лечению и прогнозу почти всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Выбор величины 50%, как точки отсечения между «нормальной» и «сниженной» величиной ФВЛЖ, был сделан на основании базы данных 7 крупнейших американских популяционных исследований, выполненных с учетом ЭхоКГ показателей [9]. Медиана величины ФВЛЖ в здоровой (без АГ, СД, ХБП) популяции вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и роста/веса составила 62% с разбросом в 2 стандартных отклонения (2σ): от 52 до 72% для мужчин и 64% с разбросом 54-74%, соответственно, для женщин, которые при одномодальном распределении охватывают 95% всего здорового населения. Поэтому выбор ФВЛЖ 50% практически гарантирует, что любая ФВЛЖ ниже этой величины будет «сниженной», а ФВЛЖ ≥50% – сохраненной. Именно эта цифра лег-

ла в основу принятого деления больных ХСН на подгруппы с низкой (<40%), умеренно низкой (41–49%) и сохраненной (≥50%) ФВЛЖ. Казалось бы, очевидно, что смертность больных ХСН будет тем выше, чем ниже уровень ФВЛЖ. Однако исследования последних лет с привязкой прогноза сердечно-сосудистых больных к величине ФВЛЖ во всем ее диапазоне (а не только при ФВЛЖ <50%), показали, что «точкой перелома» (наadir смертности) является ФВЛЖ 60–65%, а не 50% [10, 11]. Больные ХСН с так называемой «сверхнормальной» ФВЛЖ ≥60–65% также демонстрируют нарастающее увеличение смертности, как и те, кто имеет ФВЛЖ <60% (рис. 3). Сравнительное исследование больных СНсФВ с ФВЛЖ 50%–60% и с ФВЛЖ >60% показали их разнородность, что проявлялось существенными отличиями друг от друга по основным гемодинамическим и морфологическим показателям [12–14]. То, что когорта больных ХСН с ФВЛЖ ≥50% является разнородной «по форме и содержанию», подтверждается разной реакцией на одну и ту же терапию: при ФВЛЖ от 50% и до примерно 60%, терапия валсартаном+сакубитрилом или ингибиторами АПФ (АПФ) демонстрирует положительный результат, а при ФВЛЖ >60% этот положительный эффект ослабевает [15, 16]. Единственным разумным выводом из этого феномена является то, что объединение всех больных ХСН в одну группу по признаку ФВЛЖ ≥50% не является верным, а сама величина ФВЛЖ ≥50% не может служить критерием «нормальности» или «сохраненности» ФВЛЖ и требует переосмысления ее порога в сторону повышения до уровня 60–65% [14, 17].

Лечение больных с СНсФВ: революционные изменения

Главные события последнего десятилетия были связаны с разработкой новых лекарственных подходов для эффективного лечения больных СНсФВ. После относительно неудачного завершения рандомизированных клинических исследований (РКИ) с ингибиторами АПФ (PER-CHF) и сартанами (I-PRESERVE, CHARM-preserve) [18–20] прошло еще несколько испытаний «нейрогуморального воздействия» с помощью ритмоурежающего препарата ивабрадина [21], препарата алагериума, действие которого направлено против конечных продуктов гликации [22], и ряда других. Однако ни один из них не показал удовлетворительного эффекта. Большие ожидания связывались с антагонистом минералкортикоидных рецепторов спиронолактоном в мега-проекте TOPCAT, но и в этом исследовании результат оказался «нейтральным», хотя post hoc анализ показал достоверное улучшение первичной точки у больных с исходным уровнем NT-proBNP >360 пг/мл [23].

В 2019 году завершилось на тот момент наиболее близкое к теме СНсФВ мультицентровое, рандомизированное,

Таблица 2. Клинические фенотипы СНсФВ и варианты их терапии, адаптировано из Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. [31]

	Фенотип	Особенности	Уровень NTproBNP	Предпочтительная терапия
1	Синдром «дефицита МНП»	АГ + ГЛЖ ± фиброз (± ИБС, ХОБЛ, ХБП, ожирение)	от ↔ до ↑	В+С* ± спиронолактон*
2	Кардиометаболический синдром	Ожирение, СД (± ИБС, АГ, ХОБЛ, ХБП)	↑↑	иНГЛТ2* (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) + статины
3	Со смешанной АГ и недостаточностью ПЖ ± кардио-ренальным синдромом	↑ ЦВД, застойные явления по большому кругу кровообращения, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., тяжелое течение	чаще ↑↑↑	Силендафил**, торасемид***
4	Амилондоз сердца (чаще ТТКМП)	Чаще мужчины 60 лет и старше, с ФВ 60% и выше	чаще ↑↑↑	Стабилизаторы транстретина

* – комбинация В+С, иНГЛТ2 и спиронолактона может быть рассмотрена при 1, 2 и 3 фенотипах;

** – при наличии доказанной инвазивно смешанной легочной гипертензии; *** – при застойных явлениях предпочтителен торасемид.

МНП – мозговой натрийуретический пептид, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, В+С – валсартан+сакубитрил, иНГЛТ2 – ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера типа 2, СД – сахарный диабет, АГ – легочная гипертензия, ПЖ – правый желудочек, ЦВД – центральное венозное давление, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТТКМП – транстретининовая кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса.

двойное слепое исследование III фазы PARAGON-HF, в котором препарат валсартан+сакубитрил сравнивался с активным валсартаном у больных с ФВЛЖ ≥ 45% и повышенным уровнем NT-proBNP [15]. Хотя результат также не достиг статистической значимости (отношение шансов развития первичной комбинированной точки (ПКТ) сердечно-сосудистой смерти или СН-госпитализация составило 0,87, $p=0,059$), последующий post hoc анализ показал достоверное положительное влияние терапии в подгруппе больных с ФВЛЖ 45–57%, что стало своеобразной «предтечей» последующего изменения взгляда на возможности эффективного лечения больных СНсФВ.

Определенное продвижение в этом вопросе произошло в 2021 году после завершения исследования EMPEROR-preserved с эмпаглифлозином [16], в котором снижение риска ПКТ составило 21% ($p<0,001$) и было высоко достоверным в диапазоне ФВЛЖ от 40 до 60%. Годом позже завершилось исследование DELIVER с другим представителем класса иНГЛТ2 – дапаглифлозином, результаты которого еще больше укрепили доверие к глифлозинам: снижение риска ПКТ достигло 18% ($p=0,0008$) и было достоверным в подгруппах больных с ФВЛЖ больше и меньше 60% [24]. Результаты этой серии исследований со спиронолактоном, АРНИ, иНГЛТ2 породили широко обсуждаемую концепцию эффективности лечения больных ХСН «на всем протяжении» ФВЛЖ или «без учета» ФВЛЖ, убедительную, хотя и не безупречную, поскольку вопросы к эффективности лечения больных со «сверхнормальной» ФВЛЖ ≥ 60–65% по-прежнему остаются без однозначного решения [25, 26]. Тем не менее в современных регистрационных документах применительно к валсартан+сакубитрилу, эмпаглифлозину и в перспективе к дапаглифлозину заявлено о возможности применения этих

препаратов при сердечной недостаточности вне зависимости от величины ФВЛЖ.

Еще одним результатом этих РКИ стало наглядное подтверждение концепции гетерогенности больных, проходящих «под флагом СНсФВ»: при всем сходстве симптомов и признаков сердечной недостаточности такие больные представляют собой крайне разнородную группу с различными этиологическими и патогенетическими механизмами развития заболевания. В этой связи попытки лечить всех пациентов с СНсФВ «под одну гребенку», то есть без учета их индивидуальных особенностей, обречены на неудачу. Нельзя не согласиться с мнением Shah S., согласно которому на примере СНсФВ наиболее ярко прослеживается современная тенденция к персонализированному подходу лечения сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Подобный персонализированный подход основан на выделении четко очерченных фенотипов СНсФВ, каждый из которых обладает специфическим набором демографических, патогенетических и клинических характеристик [28–30]. На сегодняшний день с уверенностью можно выделить несколько фенотипов СНсФВ (табл. 2) [31], наиболее распространенными из которых являются «фенотип дефицита мозгового натрийуретического пептида (МНП)», который чаще наблюдается у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка, и «кардиометаболический фенотип», преобладающий у больных с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом, СД. При этом следует признать, что те или иные черты разных фенотипов пересекаются между собой и могут модифицироваться по мере прогрессирования заболевания. Такое понимание механизмов развития заболевания делает обоснованной необходимость комбинированной терапии больных СНсФВ с акцентированным применением иНГЛТ2 и валсартана+сакубитрила, дополненным ан-

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ – артериальная гипертония; СН – хроническая сердечная недостаточность; САО – симпатно-адреналиновая система; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; НУП – натрийуретические пептиды

1. Messeri FN, et al. JACC: Heart Fail. 2019; 5(8):543-551. 2. Фоминов В. Российский кардиологический журнал. 2019; 8 (135): 7-13. 3. Riegel VL, et al. JAMA. 2004;292(3):344-350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://csm.minkod.ru/81/recommend/134>. 5. Braunwald E. JACC. 2010;55:3029-41. 6. Brewster JC, et al. Am J Med Sci. 2003;325(1):19-24. 7. Pandey KN. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1;2(4):210-226. 8. Харманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3-25

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новartis Фарма»

ООО «Новartis Фарма» 125315, г. Москва, Пензенский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
502325/GenMed/AM/0022/1

тагонистами минералкортикоидных рецепторов. Именно сочетание этих трех классов препаратов представляется наиболее перспективным подходом для лечения большинства больных СНсФВ [32].

Диагностика СНсФВ: готовы ли мы?

Привычка ориентироваться на ФВЛЖ, как на определяющий критерий сердечной недостаточности, долгое время мешала адекватно диагностировать СНсФВ. Так, в некоторых регистрах и эпидемиологических исследованиях привязка диагноза СНсФВ исключительно к наличию клиники и величине ФВЛЖ $> 50\%$ неизбежно приводила к гипо- или гипердиагностике СНсФВ [33, 34]. Поэтому важнейшими достижениями последнего десятилетия стали понимание главного механизма развития СНсФВ и работа по внедрению методов оценки этого механизма в рутинную практику.

Основным гемодинамическим механизмом, определяющим наличие СНсФВ, является повышение давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ) и именно высокое ДЗЛЖ играет ключевую роль в диагностическом алгоритме СНсФВ, являясь неким аналогом сниженной ФВЛЖ для систолической формы СН. ДЗЛЖ можно напрямую измерить при зондировании сердца, и это исследование до сих пор является «золотым стандартом» диагностики СНсФВ, однако зондирование не подходит для повседневной клинической практики. Сегодня важное место в диагностике СНсФВ занимает тканевая доплер ЭхоКГ с определением величины E/e' – «ключевого» неинвазивного параметра, который тесно коррелирует с ДЗЛЖ и позволяет быстро и достаточно точно оценить ДЗЛЖ [35]. Неинвазивная оценка ДЗЛЖ по величине E/e' заявлена во всех современных алгоритмах распознавания СНсФВ, разработанных специалистами Европейского общества кардиологов (HFA – REFF алгоритм) и американскими экспертами (алгоритм H2FPEF) [36, 37].

Возвращаясь к проблеме верификации диагноза СНсФВ в нынешних российских условиях, следует признать, что пока альтернативы полноценному оснащению больниц и поликлиник современными ультразвуковыми приборами с функцией тканевого доплера с обучением врачей современным алгоритмам диагностики СНсФВ нет [38].

Заключение: что дальше?

Объясняя причины неутешительных результатов исследования I-PRESERVE, M. Packer в 2008 году сказал: «...возможно, мы должны понять, что мы изучаем; мы не понимаем этого заболевания (СНсФВ – прим. автора) вообще...» [39]. Последующие 15 лет целенаправленного изучения позволили «понять» и сформулировать глав-

ную рабочую концепцию заболевания: СНсФВ является следствием системного полиорганного низкоинтенсивного микрососудистого воспаления, сопровождающегося в сердце нарушением энергообеспечения кардиомиоцита и ухудшением его расслабительных свойств, а также усилением межклеточного фиброобразования. Неизбежное при объединении этих процессов повышение ригидности миокарда компенсируется патологическим повышением давления заполнения ЛЖ, обнаружение чего в покое или при нагрузке является ключевым диагностическим критерием СНсФВ. Неинвазивное определение величины ДЗЛЖ с помощью тканевой доплер ЭхоКГ по величине E/e' в совокупности с другими клиническими и биохимическими признаками позволяет просто, с высокими чувствительностью и специфичностью верифицировать диагноз СНсФВ.

Механизмы формирования АД не ограничиваются только микрососудистыми воспалительными процессами и фиброзом миокарда и включают в себя сложную мозаику кардиальных и некардиальных составляющих, что делает необходимым формирование очерченных фенотипов заболевания, каждый из которых характеризуется набором преобладающих характеристик и чувствителен к определенной терапии.

Основанный на таком понимании выбор терапии уже показал свою состоятельность: применение АРНИ, иНГЛТ2, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и их комбинации при фенотипах больных СНсФВ с преобладанием АГ, гипертрофии ЛЖ, ожирения, СД позволило впервые добиться успеха – снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН, по крайней мере в пределах ФВЛЖ до 60%.

Но самое главное заключается в другом. Отсутствие убедительного эффекта этой терапии у больных с ФВЛЖ $> 60\text{--}65\%$ лишний раз напоминает о гетерогенной природе заболевания и требует применения более совершенных методов верификации фенотипов, таких как транскриптомный, метаболомный и протеомный методы анализа, которые могут стать новым рубежом в исследованиях СНсФВ, представляя собой важный шаг на пути к персонализированной медицине [40]. Уже первые пилотные исследования по выделению «ответственных белков» в когорте больных СНсФВ [41] показали наличие устойчивых сетей определенных групп воспалительных белков с показателями гемодинамики, а также различную экспрессию небольшой группы циркулирующих внутриклеточных белков, которые способствуют усилению аутофагических процессов, предотвращают окислительный стресс и воспаление, а также способствуют восстановлению и обновлению клеток в сердце и почках [42]. Эти данные открывают новые горизонты в фенотипировании СНсФВ и персонализированном подходе к выбору лечения.

Итак, в каком направлении будет дальше развиваться наука и практика СНсФВ? Очевидно, ближайшее время следует посвятить внедрению полученных знаний в реальную клиническую практику. Довести до сознания врачей, что СНсФВ, по сути, является самостоятельным заболеванием, которое, несмотря на схожесть клинической картины, развивается по своим, отличным от СНнФВ, патофизиологическим законам. Ускоренными темпами следует добиваться внедрения в рутинную практику диагностических алгоритмов СНсФВ, основанных на доступном определении уровня ДЗЛЖ, в частности, исполнения протокола ЭхоКГ исследования с оценкой величины E/e' . Уже сегодня в практике лечения больных СНсФВ следует реализовать то, что было доказано в ходе РКИ и зафиксировано в Рекомендациях [43] – использование комплекса препаратов, лучшими из которых на данный момент показали себя АРНИ, иНГЛГ2, спиронолактон.

Учитывая гетерогенность патогенеза СНсФВ, эффективность лечения этих больных будет зависеть от точно-

сти определения их клинического фенотипа (персонализация), а повышение этой точности возможно лишь с внедрением в практику более производительных и многофакторных методов, таких как транскриптомные, метаболомные и протеомные методы анализа. Резкий рост числа анализируемых параметров, который обеспечивают эти новые методики, потребует изменений всего аналитического аппарата и использования новой системы обработки массива данных – т.н. «машинного обучения» [44]. Очевидным подспорьем врачу в этой ситуации должно стать использование «искусственного интеллекта», что, вероятно, станет главным направлением исследований СНсФВ на ближайшие годы.

Так это будет или нет, по сложившейся традиции мы обсудим на страницах нашего журнала через 10 лет.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu. Meet: Diastolic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2000;1(2):40–4. [Russian: Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Журнал Сердечная Недостаточность. 2000;1(2):40–4]
2. Ageev F.T. Diastolic heart failure: 10 years of knowledge. Russian Heart Failure Journal. 2010;11(1):69–76. [Russian: Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(1):69–76]
3. Khan MS, Shahid I, Fonarow GC, Greene SJ. Classifying heart failure based on ejection fraction: imperfect but enduring. European Journal of Heart Failure. 2022;24(7):1154–7. DOI: 10.1002/ehf.2470
4. Haq MA ul, Wong C, Hare DL. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Insight Into Its Prevalence, Predictors, and Implications of Early Detection. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2015;16(1):20–7. DOI: 10.3909/ricm0725
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologia. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
6. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Acta Naturae. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
7. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. European Heart Journal. 2019;40(26):2155–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz158
8. Folse R, Braunwald E. Determination of Fraction of Left Ventricular Volume Ejected per Beat and of Ventricular End-Diastolic and Residual Volumes: Experimental and Clinical Observations with a Precordial Dilution Technic. Circulation. 1962;25(4):674–85. DOI: 10.1161/01.CIR.25.4.674
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
10. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. European Journal of Heart Failure. 2021;23(3):406–16. DOI: 10.1002/ehf.2047
11. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? European Heart Journal. 2020;41(12):1249–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz550
12. Van Essen BJ, Tromp J, ter Maaten JM, Greenberg BH, Gimpelewicz C, Felker GM et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2023;25(1):35–42. DOI: 10.1002/ehf.2695
13. Rosch S, Kresoja K-P, Besler C, Fengler K, Schöber AR, von Roeder M et al. Characteristics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. Circulation. 2022;146(7):506–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059280
14. Brener MI, Borlaug BA, Burkhoff D. HF?EF: The Mysterious Relationship Between Heart Failure and Ejection Fraction Continues. Circulation. 2022;146(7):519–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060540
15. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
17. Ferreira JP, Packer M, Butler J, Zannad F. Reconsidering the ejection fraction centric view of pharmacologic treatment for heart failure. European Journal of Heart Failure. 2022;24(7):1148–53. DOI: 10.1002/ehf.2457

18. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(3):211–7. DOI: 10.1016/S1388-9842(99)00039-2
19. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
20. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
21. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495–503. DOI: 10.1002/ejhf.876
22. Hartog JW, Willemsen S, van Veldhuisen DJ, Posma JL, van Wijk LM, Hummel YM et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(8):899–908. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr067
23. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
24. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
25. Böhm M, Bewander Y, Kindermann I. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? *European Heart Journal*. 2020;41(25):2363–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa281
26. Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL, Packer M, Widimsky J, Seferovic P et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *European Heart Journal*. 2020;41(25):2356–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa184
27. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
28. Shah SJ. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2017;10(3):233–44. DOI: 10.1007/s12265-017-9756-y
29. Zhu K, Ma T, Su Y, Pan X, Huang R, Zhang F et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: Every Coin Has Two Sides. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:683418. DOI: 10.3389/fcvm.2021.683418
30. Uijl A, Savarese G, Vaartjes J, Dahlström U, Brugs J, Linssen GCM et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):973–82. DOI: 10.1002/ejhf.2169
31. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):1–10. [Russian: Ageev F.T., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):1–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
32. Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;145(23):1741–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058929
33. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ejhf.442
34. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатылкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–8]
35. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галевич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
36. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
37. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
38. Ageev F.T., Yarovaia E.B., Ovchinnikov A.G. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. *Kardiologiya*. 2022;62(12):4–10. [Russian: Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики СНсФВ в условиях реальной российской клинической практики. *Кардиология*. 2022;62(12):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2280
39. Stiles S. AHA 2008: I-PRESERVE: Strike Three for RAAS Inhibition in Preserved-LVEF Heart Failure. 2008. [Internet] Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/583414>
40. González A, Richards AM, de Boer RA, Thum T, Arfsten H, Hülsmann M et al. Cardiac remodelling – Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(6):927–43. DOI: 10.1002/ejhf.2493
41. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A et al. Proteomic Evaluation of the Comorbidity-Inflammation Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation*. 2020;142(21):2029–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045810
42. Zannad F, Ferreira JP, Butler J, Filippatos G, Januzzi JL, Sumin M et al. Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights into the EMPEROR programme. *European Heart Journal*. 2022;43(48):4991–5002. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac495
43. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
44. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884

Исламова М. Р.¹, Сафарова А. Ф.¹, Кобалава Ж. Д.¹, Ефимова В. П.²¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Цель	Определить частоту и прогностическое значение дисфункции правого желудочка (ДПЖ) в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ДХСН).
Материал и методы	В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включен 171 пациент старше 18 лет с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, госпитализированный с ДХСН. Пациентам при поступлении выполнялась стандартная и расширенная эхокардиография (ЭхоКГ) в двухмерном и трехмерном режимах. Дополнительно оценивались функциональные характеристики правого желудочка (ПЖ) в трехмерном режиме с последующей обработкой с помощью станции EchoPac (США) в автоматическом режиме. За дисфункцию ПЖ (ДПЖ) принимали нарушение 2 показателей функции ПЖ и более по данным двухмерной или снижение деформации свободной стенки ПЖ по данным двухмерной спекл-трекинг ЭхоКГ или снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ по данным трехмерной ЭхоКГ. Статистический анализ выполнен в программе SPSS Statistics, версия 26.0.
Результаты	Частота развития ДПЖ в общей популяции пациентов с ДХСН составила 75,4% (n=129). Более высокая распространенность ДПЖ отмечалась у пациентов с ХСН с низкой ФВ левого желудочка – ЛЖ (90,1%). Пациенты с ДПЖ были с более тяжелым клиническим статусом (имели статистически значимо более высокий ФК и высокие балльные оценки по шкале оценок клинического состояния – ШОКС), чаще встречалась фибрилляция предсердий (ФП), отмечались более высокие уровни мочевого кислоты и общего билирубина. Выявлена достоверная взаимосвязь ДПЖ с мужским полом (отношение шансов – ОШ 2,05; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–4,19; p=0,046) и ФП (ОШ 3,52; 95% ДИ 1,71–7,26; p<0,001). У пациентов с ДПЖ обнаружены более низкие значения изучаемых показателей функции как ЛЖ, так и ПЖ. Выявлено, что низкая ФВ ЛЖ и ФП увеличивают шанс развития ДПЖ в 1,06 раза (95% ДИ 0,90–0,98; p=0,001) и в 2,63 раза (95% ДИ 1,08–6,40; p=0,001) соответственно. При оценке прогностического значения изучаемых параметров функции ПЖ по данным двух- и трехмерной ЭхоКГ показано влияние только ФВ ПЖ (2D) и глобальной продольной деформации (GLS) ПЖ (3D) на госпитализацию по поводу всех причин. ДПЖ, оцененная согласно принятым критериям, не влияла на неблагоприятные исходы.
Заключение	Установленные частота, ассоциации и прогностическое значение ДПЖ у пациентов с ДХСН свидетельствуют о целесообразности оценки функции ПЖ, что необходимо для оптимизации их ведения независимо от фенотипа ХСН.
Ключевые слова	Правый желудочек; декомпенсация хронической сердечной недостаточности; дисфункция правого желудочка
Для цитирования	Islamova M.R., Safarova A.F., Kobalava Zh.D., Efimova V.P. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Decompensated Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2022;63(3):13–20. [Russian: Исламова М.Р., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Ефимова В.П. Прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):13–20].
Автор для переписки	Исламова Мадина Рахметовна. E-mail: imr09@mail.ru

Дисфункция правого желудочка (ДПЖ) развивается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) как с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Распространенность ДПЖ у пациентов с ХСН составляет от 21 до 75% [1, 2]. Оценке функции правого желудочка (ПЖ) у пациентов с ХСН долгое время не при-

давали должного значения ввиду сложившегося мнения о недостаточном его вкладе в сердечный выброс, сложного анатомического строения и отсутствия доступных неинвазивных методов исследования [3, 4]. В российской популяции ДПЖ изучалась при ХСН и остром инфаркте миокарда [5], при ХСН у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [6].

Таблица 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов с ДХСН (n=171)

Показатель	Значение
Пол, n (%)	
• мужчины	88 (51,5)
• женщины	83 (48,5)
Возраст, годы	70 [62; 80]
Индекс массы тела, кг/м ²	36,9 [32; 39,7]
Курение, n (%)	35 (20,6)
ФК ХСН по классификации NYHA, n (%)	
• II	14 (8,2)
• III	88 (51,4)
• IV	69 (40,4)
ЧСС, уд/мин	80 [70; 97]
САД, мм рт. ст.	133±24
ДАД, мм рт. ст.	76±13
ШОКС, баллы	7 [6; 9]
ФВ ЛЖ, %	44 [30; 55]
ФВ ЛЖ, n (%)	
• <40%	71 (41,5)
• 40–50%	37 (21,6)
• >50%	63 (36,8)
Сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия, n (%)	159 (93)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	99 (58,2)
Инфаркт миокарда, n (%)	68 (39,8)
ОНМК в анамнезе, n (%)	20 (11,7)
Сахарный диабет, n (%)	63 (36,8)
Фибрилляция предсердий, n (%)	108 (63,2)
Хроническая болезнь почек, n (%)	111 (65,7)
Дислипидемия, n (%)	90 (52,6)
Лабораторные показатели	
Креатинин, мкмоль/л	105,0 [86,0; 126,4]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54,2 [44,1; 67,8]
Мочевая кислота, мкмоль/л	456±164
Глюкоза, ммоль/л	6,4±2,2
АлАТ, ед/л	21,0 [14,9; 34,4]
АсАТ, ед/л	25,5 [19,3; 36,0]
Общий билирубин, мкмоль/л	18,4 [11,7; 28,2]
NT-proBNP, пг/мл	1683 [830; 2944]
Общий холестерин, ммоль/л	3,85±1,12

Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q1; Q3] или среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (M±SD). ДХСН – декомпенсация хронической сердечной недостаточности; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида.

В исследованиях, посвященных изучению функции ПЖ и его взаимодействию с системой легочной артерии, установлено, что ДПЖ является не только предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН как с низкой, так и сохраненной ФВ ЛЖ, но и показателем, ассоциированным с более тяжелым клиническим статусом пациентов [7, 8].

Таблица 2. Эхокардиографическая характеристика пациентов с ДХСН

Показатель	Значение
Двухмерная эхокардиография (ЛП, ЛЖ; n=171)	
КДО ЛЖ, мл	129,6±65,8
КСО ЛЖ, мл	70 [46; 116]
ФВ ЛЖ, %	44 [30; 55]
ИММЛЖ, г/м ²	128,3 [100,3; 151,5]
ИОЛП, мл/м ²	44,9 [36,3; 57]
GLS ЛЖ, %	-7,6 [-13,0; -4,4]
E/e'	9,5±4,9
Трехмерная эхокардиография (ЛЖ; n=171)	
GLS ЛЖ, %	-8,8±5,7
Двухмерная эхокардиография (ПЖ,ПП; n=171)	
TAPSE, см	1,54±0,47
S', см/с	10,4±3,6
ФИП ПЖ	0,29±0,11
Индекс миокардиальной сократимости (ТД)	0,52 [0,38; 0,66]
Деформация свободной стенки ПЖ, %	-14,3±6,8
GLS ПЖ, %	-11,5±5,7
КДО ПЖ, мл	51 [35; 73]
ФВ ПЖ, %	42,68±14,36
ПЖ, базальный размер, см	4,20±0,81
ПЖ, срединный размер, см	3,09±0,78
ПП, поперечный размер, см	4,67±0,94
ПП, продольный размер, см	5,6 [5,2; 6,4]
Объем правого предсердия, мл	83,8±40,4
Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	20 [10; 20]
Толщина ПЖ, см	0,6 [0,5; 0,6]
СДЛА, мм рт. ст.	51,2±17,3
E/e'	5,0 [3,3; 7,8]
Трехмерная эхокардиография (ПЖ; n=121)	
КДО ПЖ, мл	87 [62; 114]
КСО ПЖ, мл	51 [33; 72]
ФВ ПЖ, %	40,05±12,72
GLS ПЖ, %	-11,1±6,3

ДХСН – декомпенсация хронической сердечной недостаточности; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; GLS – глобальная продольная деформация; E/e' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального (транстрикуспидального) кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального (трикуспидального) кольца; TAPSE – амплитуда систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; S' – пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка; ТД – тканевая доплерография; ПП – правое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; GLS ПЖ – глобальная продольная деформация правого желудочка.

«Золотым стандартом» оценки функции ПЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Однако ее проведение ограничено в клинической практике у пациентов с тяжелой ХСН. В связи с этим перспективным представляется применение трехмерной эхокардиографии (3D-ЭхоКГ) у пациентов данной категории. Объемы ПЖ, полученные по данным

3D-ЭхоКГ, тесно коррелируют с показателями МРТ [9, 10]. В недавнем метаанализе, в котором изучалась точность изображений различных методов исследования (2D-ЭхоКГ, 3D-ЭхоКГ, радионуклидная вентрикулография, компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) для оценки ФВ ПЖ с использованием МРТ в качестве эталонного, 3D-ЭхоКГ оказалась наиболее достоверным методом. ФВ ПЖ по данным 3D-ЭхоКГ превышала ФВ ПЖ по данным МРТ всего лишь на 1,16% [11, 12]. Существует два основных документа, в которых представлены рекомендации по эхокардиографической оценке функции ПЖ [13, 14].

Остается открытым вопрос о факторах, приводящих к развитию ДПЖ у пациентов с ХСН. Предполагается, что существует целый спектр клинических фенотипов, эволюционирующих от изолированной дисфункции ЛЖ с нормальным давлением в легочной артерии до прогрессирующих состояний, при которых ДПЖ является ключевым фактором прогноза [15, 16].

Определение ассоциированных факторов и предикторов ДПЖ имеет значение для лучшего понимания патофизиологии нарушения его функции, разработки более эффективной профилактики и терапевтической стратегии у пациентов с ХСН и ДПЖ, улучшение прогноза.

Цель

Определить частоту и прогностическое значение ДПЖ в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ДХСН).

Материал и методы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включен 171 пациент старше 18 лет с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA,

госпитализированных с ДХСН в Центр сердечной недостаточности на базе ГКБ им. В. В. Виноградова (табл. 1).

Критерии исключения: заболевания легких, тяжелые соматические заболевания, острый коронарный синдром, тяжелые клапанные пороки, иммобилизация пациентов.

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

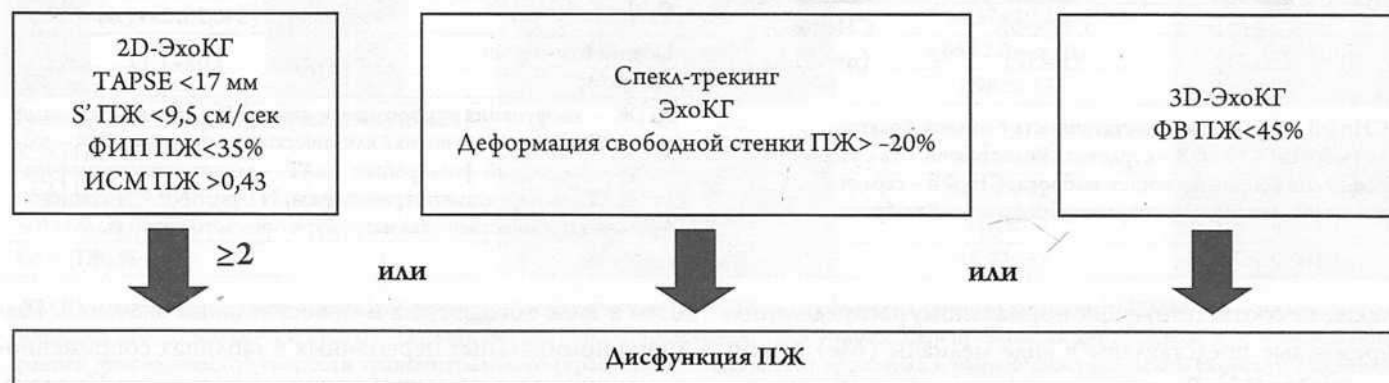
Всем пациентам при поступлении выполняли стандартную и расширенную ЭхоКГ (VIVID E90, GE Healthcare) в двух- и трехмерном режиме. Дополнительно оценивали функциональные характеристики ПЖ в трехмерном режиме с последующей обработкой с помощью станции EchoPac (США) в автономном режиме (табл. 2). В результате автоматического очерчивания контуров эндокарда в конце систолы и диастолы выстраивалась трехмерная модель ПЖ с возможностью коррекции вручную. По полученной модели автоматически определялись конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ПЖ и ФВ ПЖ.

Критерии дисфункции ПЖ представлены на рис. 1. За ДПЖ принимали нарушение 2 показателей функции ПЖ (2D) и более или снижение глобальной продольной деформации (GLS) ПЖ (2D), или снижение ФВ ПЖ (3D) [13, 14].

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ДПЖ.

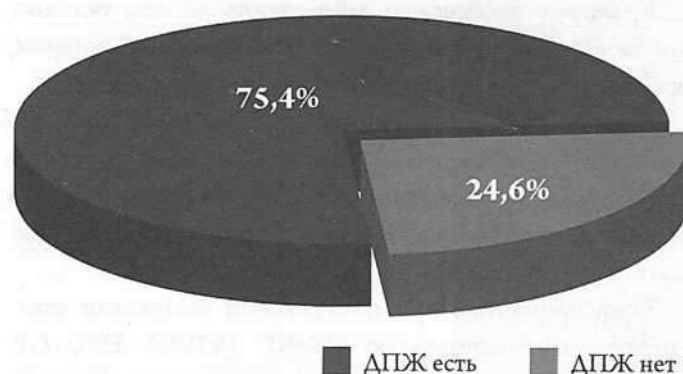
Статистический анализ выполнен в программе SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия W Шапиро–Уилка, анализа эксцесса и асимметрии. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD). Ранговые,

Рисунок 1. Критерии дисфункции ПЖ



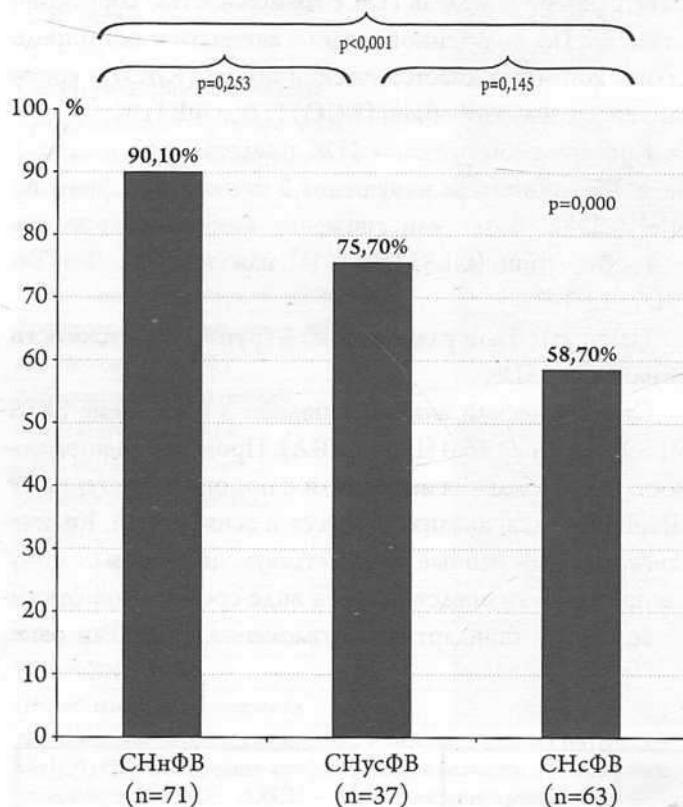
TAPSE – амплитуда систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; S' – пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка; ИСМ ПЖ – индекс сократимости миокарда правого желудочка.

Рисунок 2. Частота развития ДПЖ в общей популяции пациентов (n=171)



ДПЖ – дисфункция правого желудочка.

Рисунок 3. Частота дисфункции ПЖ в зависимости от ФВ ЛЖ



СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНусФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 3. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика в зависимости от функции ПЖ

Показатель	С ДПЖ (n=129)	Без ДПЖ (n=42)	P
Пол, n (%)			
• мужчины	72 (55,8)	16 (38,1)	0,046
• женщины	57 (44,2)	26 (61,9)	
Возраст, годы	69 [62; 79]	76 [62; 82]	0,196
Курение, n (%)	25 (19,5)	10 (23,8)	0,552
Длительность ХСН, годы	2 [0; 5]	1 [0; 3]	0,163
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
• II	6 (4,7)	8 (19,0)	0,027
• III	63 (48,8)	25 (59,5)	0,229
• IV	60 (46,5)	9 (21,4)	0,005
ЧСС, уд./мин	84 [72; 101]	75 [64; 81,5]	<0,001
САД, мм рт. ст.	130±24	142±24	0,005
ДАД, мм рт. ст.	77±13	76±13	0,701
ШОКС, баллы	7 [6; 9]	6 [4; 8]	0,034
Сопутствующие заболевания			
Артериальная гипертензия, n (%)	118 (91,5)	41 (97,6)	0,176
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	76 (59,4)	23 (54,8)	0,599
Инфаркт миокарда, n (%)	53 (41,1)	15 (35,7)	0,537
Сахарный диабет, n (%)	45 (34,9)	18 (42,9)	0,352
Фибрилляция предсердий, n (%)	91 (70,5)	17 (40,5)	<0,001
Хроническая болезнь почек, n (%)	84 (65,6)	27 (65,9)	0,979
Лабораторные показатели			
Креатинин, мкмоль/л	107 [87; 125]	100 [84; 137]	0,660
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54,16 [45,58; 66,38]	55,02 [41,09; 69,00]	0,884
Мочевая кислота, мкмоль/л	479±163	326±96	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,2±1,9	6,9±3,1	0,183
АлАТ, ед/л	22 [16; 36]	18 [13; 29]	0,032
АсАТ, ед/л	26 [21; 36]	22 [17; 39]	0,114
Общий билирубин, мкмоль/л	20,5 [12,9; 30,0]	11,2 [7,9; 18,2]	0,004
NT-proBNP, пг/мл	1743 [993; 2944]	1397,5 [240,25; 2917,5]	0,209
Общий холестерин, ммоль/л	3,78±1,11	4,08±1,14	0,179

ДПЖ – дисфункция правого желудочка; ФК – функциональный класс; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида.

а также не соответствующие нормальному распределению переменные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Различия между количественными переменными оценивались с помощью критерия t Стьюдента или критерия U Манна-Уитни в зависимости от вида распределения переменных. Номинальные данные представ-

лены в виде абсолютных и относительных значений. Различия номинальных переменных в таблицах сопряженности оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Построение прогностической модели выполняли с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании

статистики Вальда. Анализ выживаемости выполнен с помощью построения кривых Каплана–Мейера и оценкой различий с применением лог-рангового критерием. Влияние независимых предикторов на исход оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Критический уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Результаты

Частота развития ДПЖ в общей популяции пациентов с ДХСН составила 75,4% ($n=129$; рис. 2). Более вы-

сокая распространенность ДПЖ отмечалась у пациентов с ХСН с низкой ФВ (90,1%; рис. 3).

Сравнительная характеристика пациентов с ДХСН в зависимости от ДПЖ представлена в табл. 3.

Пациенты с ДПЖ были с более тяжелым клиническим статусом (имели статистически значимо более высокий ФК ХСН и высокие балльные оценки по шкале оценки клинического состояния – ШОКС), у них чаще встречалась фибрилляция предсердий (ФП), были более высокие уровни мочевой кислоты и общего билирубина. Выявля-

Таблица 4. Эхокардиографическая характеристика пациентов с ДХСН в зависимости от функции ПЖ

Показатель	С ДПЖ ($n=129$)	Без ДПЖ ($n=42$)	p
Двухмерная эхокардиография (АП, АЖ; $n=171$)			
КДО АЖ, мл	133,46±66,52	117,49±62,73	0,177
КСО АЖ, мл	74,5 [48; 127]	50 [37; 89]	0,011
ФВ АЖ, %	40 [29; 52]	53 [44; 57]	<0,001
ИММАЖ, г/м ²	132,1 [100,4; 155,4]	115,1 [88,0; 149,7]	0,173
ИОЛП, мл/м ²	46,2 [38,0; 62,8]	38,5 [30,2; 48,3]	0,017
GLS, %	-6,6 [-10,9; -3,0]	-13,0 [-16,9; -10,0]	<0,001
E/e'	9,54±4,82	9,35±5,10	0,874
Трехмерная эхокардиография (АЖ; $n=171$)			
GLS, %	-7,66±5,58	-12,50±4,29	<0,001
Двухмерная эхокардиография (ПЖ, ПП; $n=171$)			
TAPSE, см	1,38±0,37	2,02±0,42	<0,001
S', см/с	9,36±2,84	14,77±3,32	<0,001
ФИП ПЖ	0,26±0,10	0,42±0,10	<0,001
Индекс сократимости миокарда ПЖ (ТД)	0,52 [0,39; 0,64]	0,52 [0,37; 0,73]	0,828
Деформация св.ст. ПЖ, %	-12,57±5,24	-21,03±7,96	<0,001
GLS, %	-9,87±4,24	-18,28±6,25	<0,001
КДО ПЖ, мл	56 [38; 77]	41 [27; 56]	0,001
КСО ПЖ, мл	17 [12,25; 23]	33 [21; 47]	0,000
ФВ АЖ, %	38,7±12,9	54,8±11,5	<0,001
ПЖ, базальный размер, см	4,34±0,76	3,60±0,73	<0,001
ПЖ, срединный размер, см	3,19±0,78	2,67±0,65	0,001
ПП, поперечный размер, см	4,87±0,93	4,05±0,68	<0,001
ПП, продольный размер, см	5,95 [5,4; 6,6]	5,1 [4,6; 5,4]	<0,001
Объем правого предсердия, мл	91,44±39,07	48,13±24,89	<0,001
Давление в ПП, мм рт. ст.	20 [20; 20]	10 [5; 20]	<0,001
Толщина ПЖ, см	0,55 [0,50; 0,60]	0,60 [0,50; 0,60]	0,735
СДАА, мм рт. ст.	53,46±15,74	44,37±20,24	0,011
E/e'	5,38 [3,80; 8,20]	4,65 [2,65; 6,40]	0,137
Диаметр НПВ, см	2,40±0,47	1,98±0,43	<0,001
Трехмерная эхокардиография (ПЖ; $n=121$)			
КДО ПЖ, мл	94 [69; 122]	64 [58; 99]	0,007
КСО ПЖ, мл	59,5 [38; 80]	30 [27; 42]	<0,001
ФВ ПЖ, %	36,8±11,9	52,4±7,2	<0,001
GLS ПЖ, %	-9,32±5,11	-17,92±5,67	<0,001

ДХСН – декомпенсация хронической сердечной недостаточности; ДПЖ – дисфункция правого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; GLS – глобальная продольная деформация; E/e' – отношение ранней диастолической скорости трансмитрального (транстрикуспидального) кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального (трикуспидального) кольца; TAPSE – амплитуда систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; S' – пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка; ТД – тканевая доплерография; ПП – правое предсердие; СДАА – систолическое давление в легочной артерии; НПВ – нижняя полая вена; GLS ПЖ – глобальная продольная деформация правого желудочка.

Таблица 5. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Предиктор	B	SE	p	ОШ	95% ДИ
Константа	3,674	1,072	0,033	–	–
ФП	0,968	0,453	0,001	2,63	1,08–6,40
ФВ ЛЖ	–0,063	0,019	0,001	0,94	0,90–0,98

ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 6. Многофакторный регрессионный анализ Кокса

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Exp (B)	95% ДИ
ФВ ПЖ (2D-ЭхоКГ), %	0,046	0,019	0,018	1,047	1,008–1,087
GLS ПЖ (3D-ЭхоКГ), %	0,128	0,049	0,009	1,137	1,032–1,253

Включенные переменные: фракция выброса левого желудочка; глобальная продольная деформация левого желудочка; индекс объема левого предсердия, все показатели функции и размеров правого предсердия и правого желудочка по данным эхокардиографии, систолическое давление в легочной артерии.

ДИ – доверительный интервал; GLS ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; GLS ПЖ – глобальная продольная деформация правого желудочка; 2D-ЭхоКГ – двухмерная эхокардиография; 3D-ЭхоКГ – трехмерная эхокардиография.

на достоверная взаимосвязь ДПЖ с мужским полом (отношение шансов – ОШ 2,05; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–4,19; $p=0,046$) и ФП (ОШ 3,52; 95% ДИ 1,71–7,26; $p<0,001$).

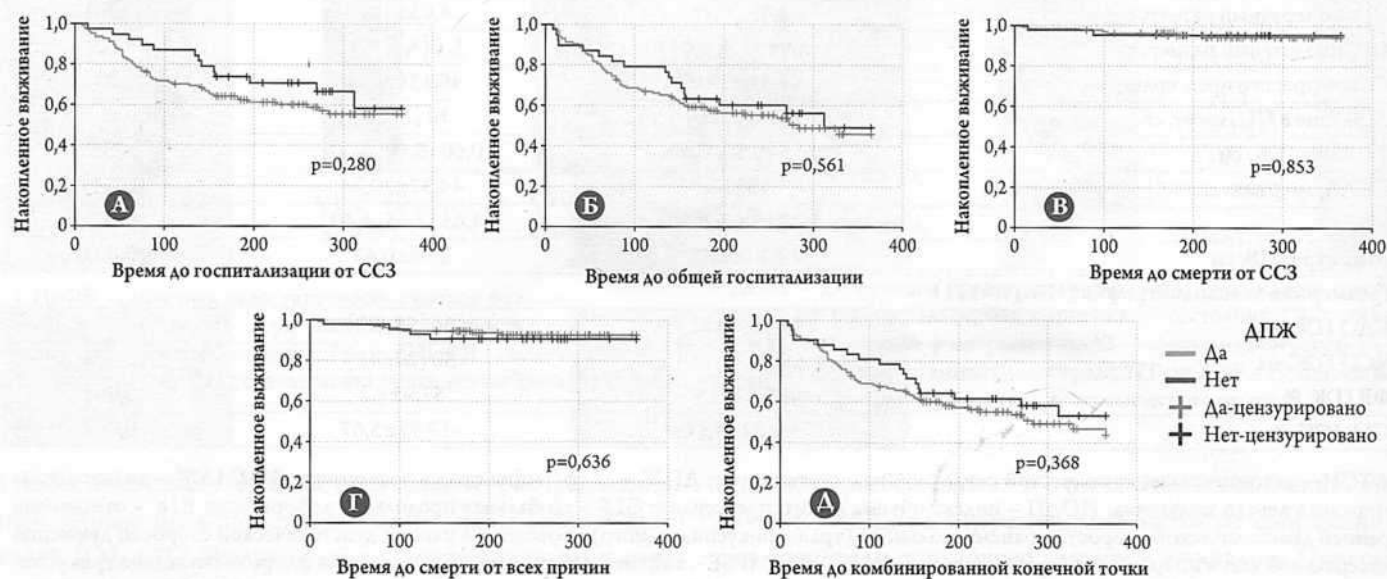
При анализе показателей ЭхоКГ у пациентов с ДПЖ обнаружены более низкие значения изучаемых показателей функции как ЛЖ, так и ПЖ (табл. 4).

С целью определения совместного влияния факторов на вероятность ДПЖ выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ, включавший следующие переменные: возраст, пол, ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, анемия, ФП, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дислипидемия, индекс массы тела, конечный систолический

размер ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, объем левого предсердия (АП), систолическое давление в легочной артерии. Выявлено, что низкая ФВ ЛЖ и ФП увеличивают шанс развития ДПЖ в 1,06 (95% ДИ 0,90–0,98; $p=0,001$) и в 2,63 (95% ДИ 1,08–6,40; $p=0,001$) раза соответственно (табл. 5).

При оценке прогностического значения изучаемых параметров функции ПЖ по данным двух- и трехмерной ЭхоКГ получено влияние только ФВ ПЖ (2D) и GLS ПЖ (3D) на госпитализацию по поводу всех причин (табл. 6). ДПЖ, оцененная согласно принятым критериям, не влияла на неблагоприятные исходы (рис. 4).

Рисунок 4. Анализ неблагоприятных исходов. Кривые Каплана–Мейера



А – повторная госпитализация по поводу ССЗ; Б – повторная госпитализация по поводу всех причин; В – смерть от ССЗ; Г – смерть от всех причин; Д – комбинированная точка.

Обсуждение

По данным нашего исследования, выявлена высокая частота выявления ДПЖ (75,4%) в общей группе пациентов независимо от фенотипа ХСН. Распространенность ДПЖ в изучаемой группе пациентов была несколько выше, чем в исследованиях зарубежных авторов, что, вероятно, связано с оценкой ПЖ при поступлении в состоянии ДХСН и с иным подходом к оценке ДПЖ. В исследовании L. Bosch и соавт. [17] за критерий ДПЖ принималось нарушение одного из перечисленных показателей: GLS ПЖ, TAPSE, S' ПЖ или фракционное изменение площади ПЖ (ФИП ПЖ). ДПЖ согласно критериям определялась у 30–40% пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) и у 60% с ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) [17].

В нашем исследовании ДПЖ у пациентов с ДХСН ассоциировалась с мужским полом и ФП. Пациенты характеризовались более высокими оценками по шкале ШОКС, более высоким ФК по классификации NYHA.

В литературе представлены в основном данные о ДПЖ у пациентов с СНсФВ, преимущественно компенсированной. В исследовании P. Kanagala и соавт. [18], включавшем 183 пациента с СНсФВ, у 19% выявлена ДПЖ по данным МРТ. У пациентов с ДПЖ чаще определялись более низкое систолическое артериальное давление (АД), ФП, признаки застоя в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки и повышенный кардиоторакальный индекс. ДПЖ ассоциировалась с более расширенными ПЖ и ЛП, снижением ФВ (независимо от ритма). Статистически значимых различий в зависимости от ДПЖ по данным показателей биохимического анализа крови, ФК ХСН не получено [18].

Предикторами ДПЖ в исследуемой группе пациентов были ФП и низкая ФВ ЛЖ, что согласуется с данными зарубежных авторов. В исследовании V. Melenovsky и соавт. [19], включавшем пациентов с ХСНсФВ в компенсированном состоянии, предикторами ДПЖ оказались мужской пол, высокое давление в легочной артерии, ФП, низкая ФВ ЛЖ, ИБС, низкое системное АД. За ДПЖ принимали значение ФИП ПЖ менее 35%.

В нашем исследовании ДПЖ, определенная согласно принятым критериям, не оказала статистически значимого влияния на достижение таких конечных точек, как госпитализация и смерть по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и всех причин в течение 1 года. Однако выявлено влияние нарушения отдельных показателей функции ПЖ, таких как ФВ ПЖ (2D) и GLS (3D), на частоту госпитализаций по поводу всех причин в течение 1 года наблюдения.

В исследовании S. Guendouz и соавт. [20], включавшем 118 пациентов с ХСН, продемонстрировано про-

гностическое значение GLS ПЖ в развитии таких неблагоприятных исходов, как смерть, экстренная трансплантация сердца, экстренная имплантация устройств механической поддержки кровообращения, ДХСН.

В пилотном исследовании K. Cenkerova и соавт. [21] продемонстрировано, что пациенты с ХСНсФВ и систолической ДПЖ по сравнению с пациентами без ДПЖ имели значительно более высокую годовую смертность от всех причин (41,7 и 4,8% соответственно; $p=0,004$) и от ССЗ (33,3% и 0 соответственно; $p=0,002$). Та же тенденция обнаружена при ХСНнФВ (33,3 и 5,9% соответственно; $p=0,057$; 20,8% и 0 соответственно; $p=0,06$). Авторы определяли ДПЖ как пиковую систолическую скорость фиброзного кольца трикуспидального клапана (S') $<10,8$ см/с. Таким образом, ДПЖ была единственным независимым предиктором годичной смертности от всех причин у пациентов с ХСНсФВ (относительный риск 11,5; 95% ДИ 2,2–59,5; $p=0,004$).

По данным нашего исследования установлено потенциальное прогностическое влияние ФВ ПЖ (2D) и GLS (3D) на повторную госпитализацию по поводу всех причин в течение 1 года. Однако учитывая небольшую выборку пациентов и длительность наблюдения, необходимо проведение крупного проспективного клинического исследования для изучения влияния параметров ДПЖ на неблагоприятные исходы в долгосрочном периоде.

С учетом прогностического значения ДПЖ, по данным мировой литературы и нашего исследования, ее вклад в клинический статус пациентов, представляется перспективной оценка ДПЖ с помощью двух- и трехмерной эхокардиографии у пациентов с ДХСН в клинической практике.

Ограничения исследования

Связаны с относительно небольшой выборкой пациентов ввиду снижения визуализации сердца, особенно правых отделов, при ЭхоКГ у пациентов с ожирением, узкими межреберными промежутками, а также сложностью проведения исследования в положении лежа, с задержкой дыхания для трехмерной реконструкции сердца у пациентов с ДХСН. Длительность наблюдения была относительно непродолжительной, в течение 1 года.

Заключение

Установленные частота, ассоциации и прогностическое значение дисфункции правого желудочка у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности свидетельствуют о целесообразности оценки функции правого желудочка. Это необходимо с целью оптимизации ведения таких пациентов, независимо от фенотипа хронической сердечной недостаточности. Использование предложенных критериев дис-

функции правого желудочка наряду со стандартной эхокардиографией позволит дополнить диагностический алгоритм и персонализировать тактику ведения таких пациентов для предотвращения осложнений и улучшения их прогноза.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Motiejunaite J, Celutkienė J, Mebazaa A. The right ventricle drives the progression of heart failure: The right ventricle drives the progression of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1737–1737. DOI: 10.1002/ehf.981
- Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(3):226–41. DOI: 10.1002/ehf.478
- Santiago-Vacas E, Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Gual-Capllonch F, Antonio M, Domingo M et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in heart failure: prognosis and 15-year prospective longitudinal trajectories in survivors. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(7):1214–25. DOI: 10.1002/ehf.1862
- Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clinical Cardiology*. 2017;40(8):542–8. DOI: 10.1002/clc.22694
- Sergeyeva L.I., Kozhura V.L., Churlyayev Yu.A. Development of Right Ventricular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction and Chronic Heart Failure. *General Reanimatology*. 2007;3(2):57–60. [Russian: Сергеева Л.И., Кожура В.Л., Чурляев Ю.А. Формирование дисфункции правого желудочка при остром инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2007;3(2):57–60]
- Poteshkina N.G., Demkina A.E., Krylova N.S., Kovalevskaya E.A., Khashieva F.M. Impact of the right ventricle dysfunction on chronic heart failure presentation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):53–7. [Russian: Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., Хашиева Ф.М. Вклад дисфункции правого желудочка в картину хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):53–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-53-57
- Islamova M.R., Lazarev P.V., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. The Value of Right Ventricular Dysfunction and Right Ventricular-Pulmonary Artery Coupling in Chronic Heart Failure: The Role of Echocardiography. *Kardiologiya*. 2018;58(5):82–90. [Russian: Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии. *Кардиология*. 2018;58(5):82–90]. DOI: 10.18087/cardio.2018.5.10124
- Raina A, Meeran T. Right Ventricular Dysfunction and Its Contribution to Morbidity and Mortality in Left Ventricular Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2018;15(2):94–105. DOI: 10.1007/s11897-018-0378-8
- Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, Romeo G, Aruta P, Ermacora D et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1279–89. DOI: 10.1093/ehj-ci/jev309
- Zhang QB, Sun JP, Gao RF, Lee AP-W, Feng YL, Liu XR et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography for quantification of right ventricular volume: Validation by cardiac magnetic resonance imaging. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(4):3991–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.088
- Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(8):848–52. DOI: 10.1093/ehjci/jeu313
- Surkova E.A., Kovács A. Comprehensive Echocardiographic Assessment of the Right Ventricular Performance: beyond TAPSE and Fractional Area Change. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):24–34. [Russian: Суркова Е.А., Ковач А. Современные эхокардиографические подходы к комплексной оценке функции правого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):24–34]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4067
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
- Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkienė J, Coats AJS et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):16–37. DOI: 10.1002/ehf.1029
- Vachieri J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Suppl):D100–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033
- Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction: RV function in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(7):873–9. DOI: 10.1002/ehf.664
- Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1664–71. DOI: 10.1002/ehf.873
- Kanagala P, Arnold JR, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Gupta P et al. Prevalence of right ventricular dysfunction and prognostic significance in heart failure with preserved ejection fraction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(1):255–66. DOI: 10.1007/s10554-020-01953-y
- Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
- Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé J-L, Guéret P, Monin J-L et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(1):127–36. PMID: 22033348
- Cenkerova K, Dubrava J, Pokorna V, Kaluzay J, Jurkovicova O. Right ventricular systolic dysfunction and its prognostic value in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2015;70(4):387–93. DOI: 10.1080/ac.70.4.3094646

Евдокимов Д. С., Феоктистова В. С., Болдуева С. А., Ермолов С. Ю., Гайковая Л. Б.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ТАКОЦУБО И ЕЕ РОЛЬ В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цель	Оценка функциональной активности эндотелия при помощи аппарата Endo-PAT2000 до и после ментальных стресс-проб у больных с синдромом такоцубо (СТ) в остром и отдаленном периодах заболевания и сопоставление полученных данных с лабораторными маркерами дисфункции эндотелия (ДЭ).
Материал и методы	В исследование включены 45 пациентов с СТ (средний возраст $63,5 \pm 13,7$ года) и 40 здоровых добровольцев (контрольная группа – КГ). Всем пациентам основной группы в остром (первые 7–14 дней) и в отдаленном периодах заболевания (через 1 и 2 года) и лицам из КГ проводилось исследование функции эндотелия на аппарате Endo-PAT 2000 с определением индекса реактивной гиперемии (RHI) до и после ментальных стресс-проб. Кроме того, пациентам с СТ через 2 года наблюдения и лицам из КГ определяли уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК).
Результаты	В остром периоде заболевания у всех больных с СТ ($n=45$) выявлялась дисфункция эндотелия (ДЭ): RHI был ниже порогового уровня 1,67, при этом у 42 (93,3%) человек после ментального стресса сохранялся сниженный RHI. Через год ($n=40$) ДЭ в покое была выявлена у 16 (40%) человек, и достоверно вырос средний RHI. На фоне ментального стресса через год у 28 (70%) больных с СТ в анамнезе определялась ДЭ. Через 2 года ($n=44$) RHI в покое был ниже нормы у 19 (43,2%) человек. На фоне ментальных стресс-проб через 2 года у 29 (65,9%) больных воспроизводилась ДЭ ($RHI \leq 1,67$). В КГ только у 10% обследованных RHI был ниже нормы, что было достоверно меньше, чем в основной группе больных с СТ в остром и отдаленном периодах ($p < 0,05$). Средние значения лабораторных маркеров ДЭ также статистически значимо различались между пациентами с СТ в отдаленном периоде заболевания ($n=41$) и КГ ($n=40$; $p < 0,01$).
Заключение	У пациентов с СТ в большинстве случаев в остром и отдаленном периодах заболевания наблюдается аномальная сосудистая реактивность как в покое, так и при ментальном стрессе. Лабораторные маркеры дисфункции эндотелия – ЭТ-1 и ЦЭК – могут быть использованы в клинической практике для оценки риска возникновения СТ.
Ключевые слова	Синдром такоцубо; дисфункция эндотелия; микроциркуляция; ментальный стресс
Для цитирования	Evdokimov D.S., Feoktistova V.S., Boldueva S.A., Ermolov S.Yu., Gaykovaya L.B. Endothelial Dysfunction in Patients With Takotsubo Syndrome and its Role in Acute and Long Terms Of the Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):21–27. [Russian: Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Ермолов С.Ю., Гайковая Л.Б. Дисфункция эндотелия у больных с синдромом такоцубо и ее роль в остром и отдаленном периодах заболевания. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):21–27].
Автор для переписки	Феоктистова Валерия Сергеевна. E-mail: lerissima@yandex.ru

Синдром такоцубо (СТ) представляет собой форму острой и, как правило, обратимой сердечной недостаточности, провоцируемой у большинства пациентов различными стрессорными факторами, протекающей с транзиторной дисфункцией преимущественно левого желудочка (ЛЖ), клинически и электрокардиографически напоминающей острый коронарный синдром [1].

Патофизиология СТ сложна и до конца не изучена; механизмы, которые лежат в основе заболевания, продолжают исследоваться, но ведущими в настоящее время считаются прямое кардиотоксическое действие катехоламинов, выделяющихся с избытком в ответ на физический или эмоциональный стресс, а также дисфункция коронарных микрососудов, включающая спазм микрососудов за счет чрезмерной стимуляции катехоламина-

ми альфа-адренорецепторов. Ведущим фактором, способствующим возникновению дисфункции коронарных микрососудов и вазоконстрикции, является дисфункция эндотелия (ДЭ), сопровождающаяся повышением синтеза эндотелийзависимых сосудосуживающих факторов, в частности, эндотелина-1 (ЭТ-1) [2].

Значение ДЭ в развитии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы общеизвестно. Однако исследований на эту тему при СТ немного, тем не менее роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе СТ подтверждена разными методами. В остром периоде заболевания у больных с СТ выявлено снижение резерва коронарного кровотока при трансторакальной доплерографии и позитронно-эмиссионном томографическом сканировании [2]. Кроме того, в острой

фазе СТ обнаружен феномен «замедленного кровотока», выявляемый при выполнении коронарографии, который объясняют дисфункцией коронарных микрососудов [2]. Наконец, по данным биопсии миокарда, у пациентов с СТ наблюдался индуцированный катехоламинами апоптоз эндотелиальных клеток микрососудистого русла [2].

Однако остаются открытыми ряд вопросов: сохраняется ли ДЭ после нормализации уровня катехоламинов в крови и восстановления сократимости ЛЖ или она носит транзиторный характер, является ли нарушение функциональной активности эндотелия причиной или следствием перенесенного заболевания и связано ли последнее с лабораторными маркерами ДЭ.

Цель

Оценка функциональной активности эндотелия при помощи аппарата Endo-PAT2000 до и после ментальных стресс-проб у больных с СТ в остром и отдаленном периодах заболевания и сопоставление полученных данных с лабораторными маркерами ДЭ.

Материал и методы

Проведено контролируемое проспективное исследование на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерием включения в основную группу был верифицированный на основании международных критериев interTAK (согласительный документ ЕОК 2018 г.) диагноз СТ [1]. Контрольную группу (КГ) составили лица, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту, не имеющие острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением умеренной артериальной гипертензии (I стадия и I-я степень).

В основную группу включены 45 пациентов с СТ, из них 40 (88,9%) женщин, средний возраст составил $63,5 \pm 13,7$ года. В КГ вошли 40 человек, из них 39 (97,5%) женщин, средний возраст $66,6 \pm 10,4$ года (табл. 1). Все участники подписали добровольное информирование согласие.

Всем обследуемым в основной группе в остром (первые 7–14 дней от начала заболевания) и в отдаленном периодах (через 1 год – 1-й визит и через 2 года – 2-й визит) и лицам из КГ исследовали функцию эндотелия на аппарате Endo-PAT 2000 с определением индекса реактивной гиперемии – RHI. Кроме того, пациентам с СТ на 2-м визите и лицам из КГ определяли уровень ЭТ-1 и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) из расчета на 3×10^5 лейкоцитов.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (СТ; n=45)	Контрольная группа (n=40)	p
Женщины, n (%)	40 (88,9)	39 (97,5)	на
Возраст, годы	$63,5 \pm 13,7$	$66,6 \pm 10,4$	на
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	21 (46,7)	21 (52,5)	на
Курение, n (%)	7 (15,6)	6 (15)	на
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (71,1)	25 (62,5)	на
Фибрилляция/трепетание предсердий, пароксизмальная форма, n (%)	6 (13,3)	0	$< 0,05$
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	2 (4,4)	0	на
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	12 (26,7)	0	$< 0,05$
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (4,4)	0	на
Сахарный диабет, n (%)	4 (8,9)	1 (2,5)	на
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	36 (80)	25 (62,5)	на

СТ – синдром такоцубо; ИМТ – индекс массы тела; на – недостаточно.

Подсчет количества ЦЭК в периферической крови осуществлялся на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC 500 с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток: CD 146-PE (фикоэритрин) в качестве метки для ЦЭК и CD 45-PC 5 (фикоэритрин + цианин 5) как панлейкоцитарного маркера. Для исследования использовали цельную венозную кровь, собранную натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, содержащие 100 мкл 0,5 М этилендиаминтетраацетата (pH 8,0) в качестве антикоагулянта.

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи фотометра для микропланшет 680, с использованием реагентов ELISA Kit для ЭТ-1. Сбор крови осуществляли натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, на стенки которых для ускорения свертывания крови нанесен активатор образования сгустка (диоксид кремния).

Инструментальную оценку функции эндотелия при помощи аппарата EndoPAT 2000 проводили по стандартной методике [3]. Значение RHI ранжировали на 2 группы: RHI 1,67 и ниже свидетельствовал о ДЭ, RHI в диапазоне 1,68–3,0 считался критерием нормальной функции эндотелия [3].

Для воспроизведения ментального стресса в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов, согласно протоколу, предложенному Д. Ю. Алексеевой и соавт. [4]: ментальный стресс-тест Струпа (МТС), тест

на арифметический счет (АС), проба воспроизведения/возврата гнева (ВГ), проба «разговор о болезни» (РБ). Данные тесты достаточно просты для выполнения у людей разного возраста и уровня образования.

Экспериментальный протокол влияния стресс-проб на функциональную активность эндотелия включал 3 этапа:

1. Исследование функции эндотелия при помощи аппарата EndoPAT 2000 в покое (15 мин);
2. Последовательное выполнение комплекса ментальных стресс-тестов (МТС, ВГ, АС, РБ);
3. Определение наличия ДЭ на аппарате EndoPAT 2000 после ментальных стресс-тестов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 10. Средние величины описаны в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), за исключением ЭТ-1 и ЦЭК, значения которых представлены в виде медианы и квартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Для сопоставления частот в группах применяли критерий хи-квадрат. Статистическую значимость различий оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполняли при помощи ранговой корреляции Спирмена. Для определения пороговых концентраций ЭТ-1 и ЦЭК в крови и оценки их диагностической эффективности использовали ROC-кривые. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании функциональной активности эндотелия в покое на аппарате EndoPAT 2000 в остром периоде заболевания у всех больных с СТ индекс реактивной гиперемии RHI был ниже порогового значения 1,67, при этом после ментального стресса в этот период наблюдалось статистически значимое прогрессирование ДЭ (табл. 2).

Через год по сравнению с острым периодом заболевания уменьшилось число пациентов с низким RHI ($p < 0,001$): ДЭ ($RHI \leq 1,67$) в покое была выявлена только у 16 (40%) человек, и достоверно вырос средний RHI (см. табл. 2). Однако после ментальных стресс-тестов в под-

группе пациентов с исходно нормальным RHI ($n=24$) у 13 (54,2%) пациентов была выявлена ДЭ, при этом в подгруппе с исходно низким RHI ($n=16$) у 1 человека отмечался прирост RHI до нормальных значений, а у остальных сохранялась ДЭ.

Таким образом, на фоне эмоционального стресса через год от момента возникновения заболевания у 70% ($n=28$) больных с СТ в анамнезе выявлялась ДЭ.

Через 2 года RHI в покое был ниже нормы у 19 (43,2%) человек, т. е. только у 50% больных по сравнению с острым периодом заболевания ($p < 0,001$), однако число пациентов с ДЭ достоверно не различалось на 1-м визите ($n=16$) и на 2-м визите ($n=19$). Вместе с тем средние значения RHI на 2-м визите достоверно отличались от таковых в острый период, но оставались на таком же уровне по сравнению с 1-м визитом (табл. 2). На фоне ментальных стресс-проб через 2 года от острого эпизода СТ ДЭ ($RHI \leq 1,67$) воспроизводилась у 29 (65,9%) больных: 17 человек с исходно сниженным RHI и 12 из числа тех, у кого до стресс-теста ДЭ не выявлена. В остальных случаях (15 пациентов) после ментального стресса RHI был $> 1,67$.

В КГ в покое только у 10% RHI был ниже нормы, что было достоверно меньше, чем в основной группе больных с СТ в остром периоде – 100% ($p < 0,001$); кроме того, на 1-м визите – 40% ($p < 0,01$) и на 2-м визите – 43,2% ($p < 0,001$). Средний RHI достоверно различался в основной группе и КГ (табл. 2).

После ментального стресса только у 1 человека в КГ без ДЭ исходно RHI снижался до уровня дисфункции $\leq 1,67$, при этом в целом в КГ отмечался прирост среднего RHI на фоне стресса (табл. 2).

При сравнении основной группы и КГ по числу лиц, у которых наблюдалось снижение RHI после стресс-тестов, были выявлены высокодостоверные различия в остром периоде ($p < 0,001$), через год ($p < 0,001$) и через 2 года ($p < 0,001$; табл. 2).

Средние значения лабораторных маркеров ДЭ статистически значимо различались между пациентами с СТ в отдаленном периоде заболевания ($n=41$) и КГ ($n=40$): ЭТ-11,25 [0,69; 2,33] и 0,95 [0,43; 1,43] пг/мл

Таблица 2. Средние значения RHI до и после ментальных стресс-проб в исследуемых группах

Параметр	Основная группа (СТ)			Контрольная группа ($n=40$)	p
	7–14 дней ($n=40$)	1 год ($n=40$)	2 года ($n=40$)		
RHI до стресс-теста	1,48 $\pm$ 0,17	1,74 $\pm$ 0,19	1,70 $\pm$ 0,21	1,88 $\pm$ 0,29	$p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,01$; $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$; p_{2-3} – нд
RHI после стресс-теста	1,42 $\pm$ 0,17	1,57 $\pm$ 0,21	1,60 $\pm$ 0,17	2,17 $\pm$ 0,49	$p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$; p_{2-3} – нд
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	–

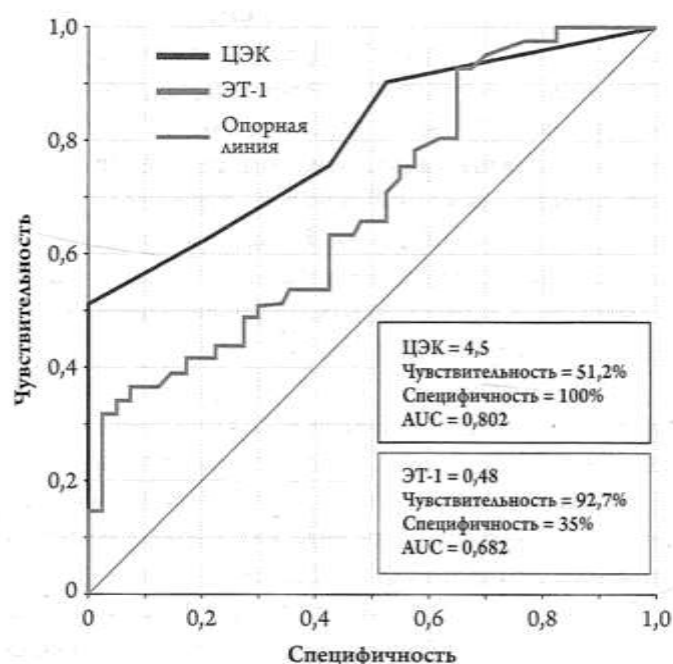
СТ – синдром такоубо; нд – недостоверно; 1 – острый период СТ (7–14 дней); 2 – первый визит, 3 – второй визит, 4 – контрольная группа.

Таблица 3. Уровень лабораторных маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от RHI в исследуемых группах

Параметр	Группа	RHI $\leq 1,67$	RHI $> 1,67$	p
ЭТ-1, пг/мл	СТ	2,42 [1,57; 6,03]	0,77 [0,51; 1,11]	$< 0,001$
	КГ	1,72 [1,62; 2,44]	0,76 [0,41; 1,22]	$< 0,01$
ЦЭК, клеток/ 3×10^5 лейкоцитов	СТ	7,0 [6,0; 15,0]	2 [1; 3]	$< 0,001$
	КГ	3,5 [3; 4]	0 [0; 2]	$< 0,01$

RHI – индекс реактивной гиперемии; ЭТ-1 – эндотелин-1; ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки; СТ – синдром такоубо; КГ – контрольная группа.

Рисунок 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности для циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и эндотелина-1 (ЭТ-1)



соответственно ($p < 0,01$), ЦЭК 5 [2; 7] и 1 [0; 2] клеток/ 3×10^5 лейкоцитов соответственно ($p < 0,0001$).

Уровень ЭТ-1 и ЦЭК был достоверно выше как в группе больных, так и в КГ среди лиц с ДЭ (RHI $\leq 1,67$) по сравнению с теми, у кого RHI был в пределах нормы (табл. 3).

При построении ROC-кривых (рис. 1) мы установили, что уровень ЭТ-1 выше 0,48 пг/мл увеличивал относительный риск – ОР возникновения СТ в 3,4 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–9,58; $p < 0,05$), а количества ЦЭК более 5 клеток/ 3×10^5 лейкоцитов – в 3 раза (95% ДИ 2,10–4,29; $p < 0,001$). Вычисленные для обоих показателей площади под кривой (AUC) составили: для ЭТ-1 0,68 (95% ДИ 0,57–0,80; $p < 0,001$) и для ЦЭК 0,80 (95% ДИ 0,71–0,90; $p < 0,001$), что в соответствии с экспертной шкалой для количественной оценки клинической значимости теста характеризует качество моделей как хорошее.

В общей группе у всех испытуемых обнаружена сильная прямая связь ($r = 0,82$) между уровнями ЭТ-1 и ЦЭК

в крови ($p < 0,05$), а также сильная обратная связь между значениями RHI и ЭТ-1 ($r = -0,91$; $p < 0,05$), RHI и ЦЭК ($r = -0,88$; $p < 0,05$). Сопоставимые данные получены и отдельно в группе пациентов с СТ: RHI и ЭТ-1 ($r = -0,92$; $p < 0,05$), RHI и ЦЭК ($r = -0,92$; $p < 0,05$), ЭТ-1 и ЦЭК ($r = 0,89$; $p < 0,05$); в КГ: RHI и ЭТ-1 ($r = -0,90$; $p < 0,05$), RHI и ЦЭК ($r = -0,86$; $p < 0,05$), ЭТ-1 и ЦЭК ($r = 0,75$; $p < 0,05$).

Полученные связи между анализируемыми лабораторно-инструментальными показателями сохранялись при разделении исследуемых на подгруппы с ДЭ и без ДЭ. В основной группе у больных с ДЭ ($n = 19$): RHI и ЭТ-1 ($r = -0,83$; $p < 0,05$); RHI и ЦЭК ($r = -0,75$; $p < 0,05$), ЦЭК и ЭТ-1 ($r = 0,87$; $p < 0,05$); у пациентов без ДЭ ($n = 22$): RHI и ЭТ-1 ($r = -0,80$; $p < 0,05$); RHI и ЦЭК ($r = -0,69$; $p < 0,05$); ЦЭК и ЭТ-1 ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящее время ДЭ рассматривается в качестве ведущего фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных исходов [5].

По результатам нашего исследования, у всех пациентов с СТ в первые 14 дней заболевания наблюдалась ДЭ, что согласуется с опубликованными ранее данными [6]. Так, R. Carbonara и соавт. [6] установили, что у больных с СТ ($n = 50$) в первые 12 ч с момента поступления в стационар имеется низкое значение FMD (Flow Mediated Dilatation – показатель, измеренный с помощью ультразвуковой доплерографии на плечевой артерии после 5-минутной ее окклюзии манжетой для определения уровня артериального давления), однако прирост его наблюдали уже через $6,38 \pm 1,65$ дня [6]. Сопоставимые данные получены коллективом отечественных авторов (Е. Васильева и соавт.), которые проводили оценку FMD у больных с СТ ($n = 4$), острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST ($n = 18$) и 26 женщин КГ в первые сутки и через 7–21 день [7]. Значение FMD в первые 24 ч заболевания у пациенток с СТ было достоверно ниже, чем в группах сравнения, однако при повторном исследовании через 1–3 нед достоверных различий между группами не выявили [7].

В настоящем исследовании для оценки ДЭ использовался хорошо себя зарекомендовавший плетизмографи-

ческий метод регистрации амплитуды периферического артериального тона при пробе с окклюзией сосуда на аппарате EndoPAT 2000, описанный выше. EndoPAT 2000 – единственный в мире комплекс для неинвазивной оценки нарушений эндотелийзависимой вазодилатации, результаты которого были сопоставимы с данными интракоронарных проб с ацетилхолином [8]. Метод с 2003 г. одобрен FDA [9], имеет европейский сертификат качества CE; методика измерения периферического артериального тонуса включена в протокол Фрамингемского исследования. Согласно данным P. Bonetti и соавт., пороговое значение RHI $\leq 1,67$, вычисленного с помощью аппарата EndoPAT 2000, свидетельствует о ДЭ с чувствительностью 82% и специфичностью 77% [10].

В работе А. С. Липуновой и соавт. [11] при использовании прибора EndoPAT 2000 у пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов, доказанной с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{82}Rb -хлоридом в условиях нагрузочных проб (холодовая проба и тест с дипиридамолом), в 91,4% случаев подтверждено наличие ДЭ (RHI $\leq 1,67$). Таким образом, с помощью EndoPAT 2000 можно неинвазивно оценивать дисфункцию коронарных микрососудов, а именно – нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, что было принципиально важным для решения поставленных нами задач у больных с СТ.

В настоящем исследовании мы впервые изучали функцию эндотелия у больных с СТ в условиях ментального стресс-теста. L. Ghiadoni и соавт. [12] одними из первых в 2000 г. описали возникновение транзиторной ДЭ в ответ на психический стресс у 10 условно здоровых мужчин и у 8 мужчин с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Механизмы стресс-индуцированной ДЭ авторы объясняют избыточной симпатической стимуляцией и локальным повышением уровня норадреналина, уменьшением синтеза оксида азота (NO) эндотелиоцитами, снижением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и увеличением секреции вазоконстриктора ЭТ-1 [13, 14]. Кроме того, психический стресс провоцирует окислительный стресс, который усугубляет ДЭ, способствуя дополнительному высвобождению ЭТ-1 и ангиотензина II, и нейтрализует действие сосудорасширяющих молекул [15].

Нами установлено, что в острой фазе СТ в покое ДЭ имела у 100% пациентов, и в 78% случаев становилась значительно более тяжелой при провокации у пациентов экспериментального психического стресса.

Следует отметить, что S. Sullivan и соавт. [16] приводят данные о том, что у женщин при воспроизведении психического стресса (возврат гнева) наблюдается более выраженная ДЭ, чем у мужчин. Оценка ДЭ в этой работе проводилась также с помощью EndoPAT, но у пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же вре-

мя V. Vaccarino и соавт. [17] при оценке RHI методом EndoPAT во время и после стресс-теста (возврат гнева) у женщин и мужчин с ИМ в анамнезе (примерно 5 мес) и в КГ отметили, что у женщин чаще наблюдается такое явление, как постстрессовая ДЭ. Таким образом, полученные нами данные о значительном снижении RHI после стресс-проб у пациентов с острой формой СТ, которая чаще встречается у женщин, являются ожидаемыми.

В отдаленном периоде в покое ДЭ среди наших больных с СТ наблюдалась реже: в 40% случаев через год и в 43,2% – через 2 года. Однако после воспроизведения психического стресса острая ДЭ была выявлена у 70% больных на 1-м визите и у 66% пациентов на 2-м визите. В ранее опубликованных работах мы нашли подтверждение этим данным. Так, S.M. Patel и соавт. [18] показали, что через 5 мес от дебюта СТ у 9 из 10 пациентов с восстановленной сократимостью ЛЖ при выполнении внутрикоронарных проб с ацетилхолином и аденозином были признаки дисфункции коронарных микрососудов. G. Barletta и соавт. [19] через 688 дней от момента возникновения заболевания наблюдали у пациентов с СТ (n=17) появление зон нарушения сократимости ЛЖ и снижение коронарного кровотока в ответ на холодовую пробу, оценка перфузии миокарда в этой работе проводилась с помощью эхокардиографии.

Рецидив СТ встречается в 4,7–5% случаев при наблюдении на протяжении 10 лет [20]. Предикторы развития рецидива заболевания неизвестны, однако выявленное в нашем исследовании снижение RHI как в покое, так и после ментального стресса в остром и отдаленном периодах СТ, вероятно, может свидетельствовать о повышении риска рецидива у больных данной когорты.

Следует отметить, что в настоящем исследовании мы подтвердили данные литературы о том, что у здоровых людей в ответ на психический стресс коронарный кровоток должен увеличиваться в результате расширения микрососудистого русла [21]. У практически здоровых женщин в КГ после ментального стресса наблюдался достоверный прирост среднего значения RHI (табл. 2).

В нашей работе впервые проводилось определение уровня ЭТ-1 у больных с СТ в отдаленном периоде заболевания и было показано, что он достоверно выше, чем в КГ. Ранее исследование содержания ЭТ-1 выполнялось только у пациентов с СТ в острой фазе. Так, M. Jaguszewski и соавт. [22] показали, что уровень ЭТ-1 у больных с СТ выше, чем в группе здоровых лиц, но не различается между пациентами с ОИМ с подъемом сегмента ST и СТ. Эти данные, как нам кажется, являются вполне закономерными с учетом патогенеза СТ и ОИМ.

Относительно количества ЦЭК в периферической крови у больных с СТ в отдаленном периоде до настоящего времени не было никакой информации. ЦЭК – это

зрелые дифференцированные клетки, которые отделяются от стенки эндотелия в процессе его повреждения и поэтому могут выступать прямым клеточным признаком ДЭ [23]. Количество ЦЭК в периферической крови у здоровых людей крайне мало, поскольку в отсутствие патологических состояний процесс обновления эндотелия происходит медленно, а нежизнеспособные эндотелиальные клетки быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой [23]. Однако отмечается увеличение количества ЦЭК у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [24]. Полученные нами данные о значительно более высоком уровне ЦЭК у пациентов через 2 года после перенесенного СТ свидетельствуют в пользу того, что ДЭ является скорее не следствием, а причиной возникновения СТ.

Как следовало ожидать, в группе больных с СТ и в КГ уровни ЭТ-1 и ЦЭК были достоверно более высокими у лиц с ДЭ, доказанной при помощи EndoPAT 2000. Лабораторные показатели, свидетельствующие о ДЭ, имели сильную связь между собой и со значением RHI.

В нашей работе, согласно данным ROC-анализа, диагностическую ценность в отношении риска развития СТ продемонстрировали уровни ЭТ-1 (чувствительность 92,7%; специфичность 35%) и ЦЭК (чувствительность 51,2%, специфичность 100%). Кроме того, мы выяснили, что превышение уровня ЭТ-1 0,48 пг/мл увеличивало ОР возникновения СТ в 3,4 раза (95% ДИ 1,18–9,58; $p < 0,05$), а количества ЦЭК более 5 кле-

ток/ 3×10^5 лейкоцитов – в 3 раза (95% ДИ 2,10–4,29; $p < 0,001$). Эти данные предполагают возможность использования уровня ЭТ-1 и ЦЭК в клинической практике для диагностики ДЭ и расчета вероятности возникновения СТ, что, однако, требует дальнейшего подтверждения.

Выводы

1. У пациентов с синдромом такоубо в большинстве случаев в остром и отдаленном периодах заболевания наблюдается аномальная реактивность сосудов как в покое, так и в ответ на ментальный стресс.
2. Нарушение вазомоторной реакции вследствие дисфункции эндотелия может рассматриваться в качестве фактора, способствующего развитию синдрома такоубо.
3. Лабораторные маркеры дисфункции эндотелия – эндотелин-1 и циркулирующие эндотелиальные клетки, а также результаты EndoPAT2000 могут быть использованы в клинической практике для оценки риска возникновения синдрома такоубо.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
2. Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(35):108–19. [Russian: Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(35):108–19]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
3. Itamar Medical Ltd. Endo PAT™2000 Device User Manual. Av. at: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf>.
4. Alekseeva D.Yu., Tsurinova E.A., Solntsev V.N., Mamontov O.V., Treshkur T.V. The role of the mental stress-tests examination of patients with ventricular arrhythmia. *Translational Medicine*. 2016;3(2):6–16. [Russian: Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солянцева В.Н., Мамонтов О.В., Трешкур Т.В. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией. *Трансляционная медицина*. 2016;3(2):6–16]
5. Kobzeva N.D. Features of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds. *Medical Almanac*. 2022;1(70):29–36. [Russian: Кобзева Н.Д. Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. *Медицинский альманах*. 2022;1(70):29–36]
6. Carbonara R, Giardinelli F, Pepe M, Luzzi G, Panettieri I, Vulpis V et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo. *Heart and Vessels*. 2018;33(3):291–8. DOI: 10.1007/s00380-017-1062-8
7. Vasilieva E, Vorobyeva I, Lebedeva A, Urazovskaya I, Kalinskaya A, Skrypnik D et al. Brachial Artery Flow-mediated Dilation in Patients with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(12):1176–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.033
8. Pokrovsky A.V., Kulbak V.A., Fedorov E.E. Evaluation of the index of reactive hyperemia as an indicator of the degree of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of peripheral arteries. *High-tech medicine*. 2016;3(4):5–11. [Russian: Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е. Оценка индекса реактивной гиперемии, как индикатора степени эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. *Высокотехнологическая медицина*. 2016;3(4):5–11]
9. Martin B-J, Gurtu V, Chan S, Anderson TJ. The relationship between peripheral arterial tonometry and classic measures of endothelial function. *Vascular Medicine*. 2013;18(1):13–8. DOI: 10.1177/1358863X12468194
10. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062

11. Lipunova A.S., Boldueva S.A., Leonova I.A., Kolesnichenko M.G., Ryzhkova D.V., Kecherukova A.V. et al. The role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiac syndrome X. Preventive and clinical medicine. 2013;1(46):38–42. [Russian: Липунова А.С., Болдуева С.А., Леонова И.А., Колесниченко М.Г., Рыжкова Д.В., Кечерукова А.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома Х. Профилактическая и клиническая медицина. 2013;1(46):38–42]
12. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M et al. Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation*. 2000;102(20):2473–8. DOI: 10.1161/01.CIR.102.20.2473
13. Sara JDS, Lerman LO, Lerman A. The endothelium is a key player in the vascular response to acute mental stress. *European Heart Journal*. 2021;42(39):4089–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab510
14. Sher LD, Geddie H, Olivier L, Cairns M, Truter N, Beselaar L et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms, experimental challenges, and the way ahead. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(2):H488–506. DOI: 10.1152/ajpheart.00244.2020
15. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO et al. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2022;97(5):951–90. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.02.004
16. Sullivan S, Hammad M, Al Mheid I, Wilmot K, Ramadan R, Alkholder A et al. Sex Differences in Hemodynamic and Microvascular Mechanisms of Myocardial Ischemia Induced by Mental Stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(2):473–80. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309535
17. Vaccarino V, Sullivan S, Hammad M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R et al. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction: Sex Differences and Mechanisms. *Circulation*. 2018;137(8):794–805. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849
18. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(2):147–52. DOI: 10.1177/2048872613475891
19. Barletta G, Del Pace S, Boddi M, Del Bene R, Salvadori C, Bellandi B et al. Abnormal coronary reserve and left ventricular wall motion during cold pressor test in patients with previous left ventricular ballooning syndrome. *European Heart Journal*. 2009;30(24):3007–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp325
20. Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, Vitale E, Rawish E, Stiermaier T et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 2 — Treatment and Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(3):468. DOI: 10.3390/jcm10030468
21. Ma H, Guo L, Fei H, Yin H, Wang H, Bai B et al. Assessing mental stress on myocardial perfusion and myocardial blood flow in women without obstructive coronary disease: protocol for a mechanistic clinical trial. *BMJ open*. 2020;10(12):e038362. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038362
22. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri J-R, Napp LC, Widera C, Franke J et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2014;35(15):999–1006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz392
23. Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Boldueva S.A., Gai-kovaia L.B., Leonova I.A. et al. A new approach to assessing dysfunction endothelium: determination of the number of circulating endothelial cells by flow cytometry. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015;60(4):23–39. [Russian: Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковская Л.Б., Леонова И.А. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(4):23–39]
24. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review). *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):57–64. [Russian: Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Клочева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). Артериальная гипертензия. 2018;24(1):57–64]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64

Филатова Е. В.¹, Крылова Н. С.², Класс А. Л.¹, Ковалевская Е. А.³,
Маслова М. Ю.², Шадрина М. И.¹, Потешкина Н. Г.², Сломинский П. А.¹

¹ ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Россия

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

³ ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТА p.Arg230His (rs749628307) В ГЕНЕ VCL НА ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В РУССКОЙ СЕМЬЕ НОСИТЕЛЕЙ ПАТОГЕННОГО ВАРИАНТА p.Gln1233Ter (rs397516037) В ГЕНЕ MYBPC3

Цель	Определение специфических клинических характеристик, вызванных комбинацией патогенного варианта rs397516037 в гене миозинсвязывающего белка С (MYBPC3) и полиморфного варианта rs749628307 в гене белка винкулина (VCL), в русской семье носителей и значение вклада полиморфного варианта rs749628307 в гене VCL в развитие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).
Материал и методы	Исследуемая семья включала одного здорового испытуемого и 3 пациентов с ГКМП. Осуществлен таргетный анализ экзона пробанда. Проведено структурное выравнивание обеих форм белка винкулина (VCL): канонической формы и несущей замену p.Arg230His.
Результаты	Патогенный вариант rs397516037 и потенциально патогенный вариант rs749628307 были обнаружены у пробанда и нескольких членов его семьи. Структурное выравнивание подтвердило, что вариант rs749628307 не изменяет значительно структуру белка и не может приводить к нарушению или утрате его функции.
Заключение	Результаты нашего исследования демонстрируют, что, вероятно, вариант rs749628307 в гене VCL не изменяет патогенетически значимо структуру белка, не влияет на тяжесть и форму клинических проявлений ГКМП и, следовательно, не может считаться патогенным.
Ключевые слова	Клинические показатели; генетика; гипертрофическая кардиомиопатия; миозинсвязывающий белок С; патогенетические варианты; винкулин
Для цитирования	Filatova E. V., Krylova N. S., Klass A. L., Kovalevskaya E. A., Maslova M. Yu., Shadrina M. I. et al. No Effect of the p.Arg230His Variant Of The VCL Protein on the Course of the Hypertrophic Cardiomyopathy In Russian Family Carrying The p.Gln1233Ter Pathogenic Variant In The MYBPC3 Gene. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):28–35. [Russian: Филатова Е. В., Крылова Н. С., Класс А. Л., Ковалевская Е. А., Маслова М. Ю., Шадрина М. И. и др. Отсутствие влияния варианта p.Arg230His (rs749628307) в гене VCL на течение гипертрофической кардиомиопатии в русской семье носителей патогенного варианта p.Gln1233Ter (rs397516037) в гене MYBPC3. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):28–35].
Автор для переписки	Класс Анна Лоренцовна. E-mail: annaklass@img.msk.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) традиционно характеризуется наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Оценочная распространенность патологии составляет 1 к 200 во всем мире, что делает ГКМП, вероятно, самым распространенным наследственным сердечно-сосудистым заболеванием [1]. Морфологическая картина ГКМП очень неоднородна и проявляется в форме гипертрофии миокарда различной степени, чаще всего межжелудочковой перегородки (МЖП), беспорядочного расположения кардиомиоцитов, фиброза, возможного наличия внутрижелудочковой обструкции. Клинически заболевание может проявляться одышкой, обмороками, стенокардией, плохой переносимостью физической нагрузки (ФН) и повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие желудочковых

нарушений ритма. Для пожилых пациентов с ГКМП более типичным сценарием является развитие фибрилляции предсердий с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН) и эмболическими осложнениями [2, 3]. Для ГКМП преимущественно характерны аутосомно-доминантный тип наследования [3–6], спорадические случаи, связанные с мутациями *de novo* [6, 7], а также случаи материнского наследования [8–11].

В настоящее время онлайн-база менделевского наследования у человека (OMIM) насчитывает более 30 различных генетических вариантов ГКМП (<http://omim.org/phenotypicSeries/PS192600>, последний доступ 20.04.2022); эти типы связаны с 27 мутантными генами, которые преимущественно кодируют белки саркомера.

Ген миозинсвязывающего белка С (MYBPC3) считается одним из наиболее часто вовлекаемых в развитие ГКМП. Мутации данного гена обнаруживаются у 15–25% пациентов [12–15]. Патогенный вариант rs397516037 представляет собой нонсенс-мутацию и приводит к синтезу укороченной формы белка (p.Gln1233Ter). Распространенность данной мутации у пациентов с ГКМП варьирует от 1 до 7% в разных популяциях [13, 16–22]; таким образом, данный вариант можно считать относительно частой причиной заболевания.

Несколько патогенных вариантов в гене винкулина (VCL) также могут быть связаны с развитием дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии (<https://omim.org/entry/193065>, последний доступ 20.04.2022). Однако эти единичные случаи по всему миру не подтверждены ко-сегрегационным анализом или исследованиями на клеточных или животных моделях, что усложняет описание механизма патогенеза ГКМП и сопутствующих клинических признаков, связанных с мутациями в гене VCL.

В связи с этим целью настоящей работы стало определение специфических клинических характеристик, обусловленных комбинацией варианта rs397516037 в гене MYBPC3 и варианта rs749628307 в гене VCL в исследуемой русской семье, а также роли полиморфного варианта rs749628307 в гене VCL в патогенезе ГКМП.

Материал и методы

семья включала 3 пациентов с ГКМП и одного здорового члена семьи. Все обследуемые были русскими (славянского происхождения) из Московской области. Пациенты были отобраны и обследованы согласно Европейским диагностическим критериям семейной ГКМП (т.е. толщина МЖП ≥ 15 мм в отсутствие других причин гипертрофии) в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех

пациентов и членов их семей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол №139 от 10 ноября 2014 г.).

Фенокопии ГКМП у всех пациентов были исключены [23].

Подготовка ДНК и секвенирование

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили с помощью коммерческого набора Quick-DNA Miniprep Kit согласно рекомендациям производителя. Концентрацию нуклеиновых кислот измеряли с использованием коммерческого набора Quant iT DNA BR Assay Kit на флуориметре Qubit), следуя рекомендациям производителя. Секвенирование по Сэнгеру было выполнено компанией «Евроген».

Анализ трехмерной структуры белка VCL

Прогнозирование трехмерных (3D) структур канонической формы белка VCL и варианта белка, несущего замену p.Arg230His, осуществляли с использованием алгоритмов для прогноза структуры и функций белка, основанных на I-TASSER [24–26].

Сравнение 3D-структур канонических форм VCL: предсказанной и кристаллической, загруженной из европейской базы данных белков (PDBe), запись в базе – 6FUY (<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/6FUY>), с предсказанным вариантом белка с аминокислотной заменой p.Arg230His выполняли с помощью программного обеспечения для структурного выравнивания (PyMOL Molecular Graphic System, версия 2.4.0 (Schrödinger, LLC)).

Результаты

В исследование была включена семья, состоящая из 46-летней женщины (пробанд/индексный пациент), ее 67-летней матери, 24-летней дочери и 25-летнего сына.

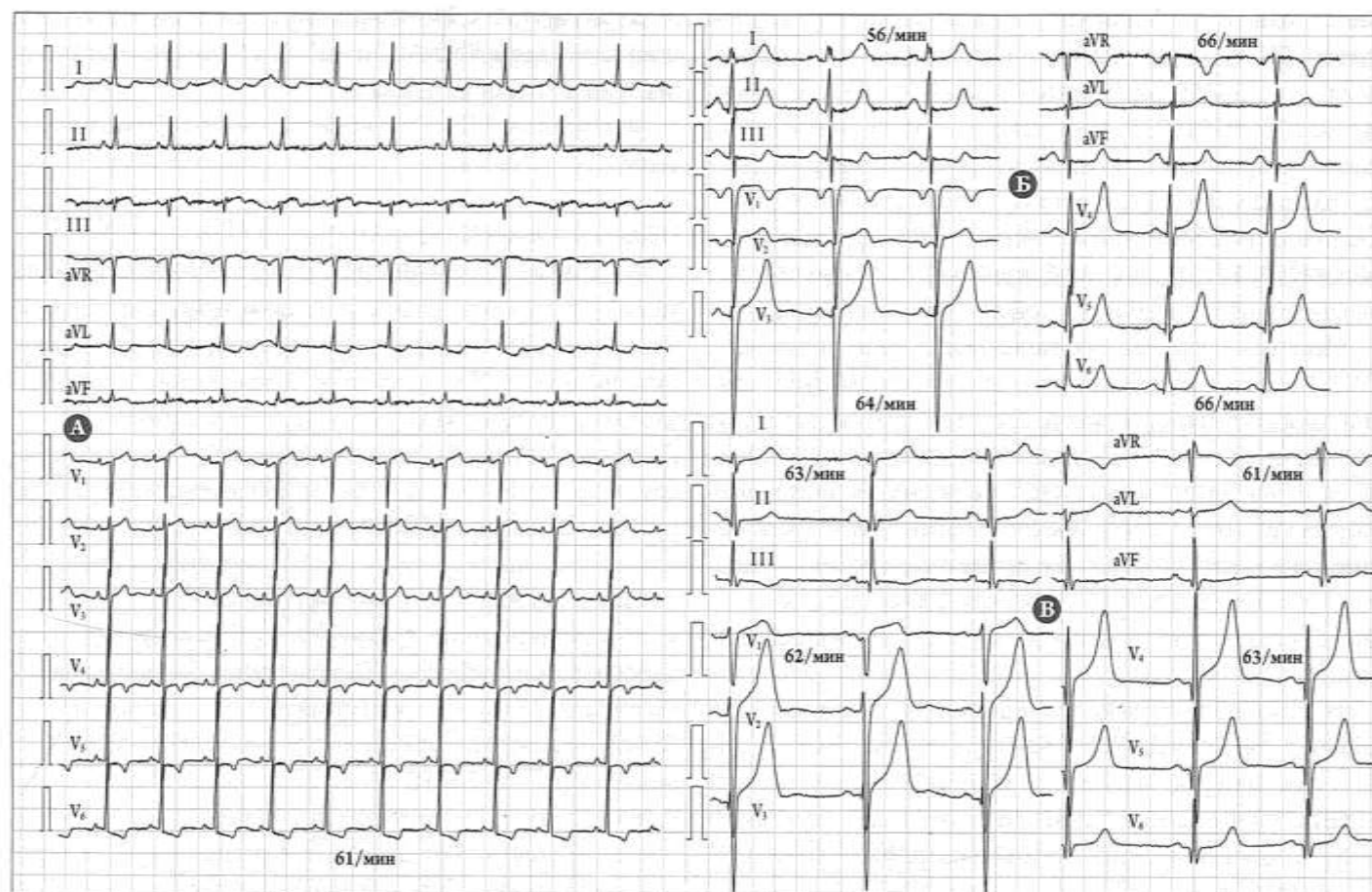
Мать пробанда предъявляла жалобы на головокружения, боли в грудной клетке, не связанные с ФН, эпизоды

Таблица 1. Результаты суточного мониторингирования АД трех членов семьи с ГКМП

Показатель	Мать пробанда, 67 лет	Пробанд, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
АД, мм рт. ст.			
• среднее САД днем	156	116	110
• среднее ДАД днем	60	65	61
• среднее САД ночью	152	100	95
• среднее ДАД ночью	58	56	50
• максимальное САД	213	143	137
• максимальное ДАД	106	82	75
Степень ночного снижения САД, %	3	14	13
Степень ночного снижения ДАД, %	3	15	18
Скорость пульсовой волны в аорте, м/с	12,3	9,5	14,3
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	96	49	48

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Рисунок 1. ЭКГ пациентов с гипертрофической кардиомиопатией



А – мать пробанда, 67 лет; Б – пробанд, 46 лет; В – сын пробанда, 25 лет. ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 2. Результаты суточного мониторингирования ЭКГ трех членов семьи с ГКМП

Показатель	Мать пробанда, 67 лет	Пробанд, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
ЧСС, уд/мин			
• максимальная	80	131	148
• минимальная	52	45	41
• средняя	62	72	70
Общее число наджелудочковых экстрасистол	539	14	0
Общее число желудочковых экстрасистол	2801	21	0
Эпизоды наджелудочковой тахикардии	4	0	0
Эпизоды желудочковой тахикардии	3	0	0
Депрессия сегмента ST	Нет	Нет	Нет

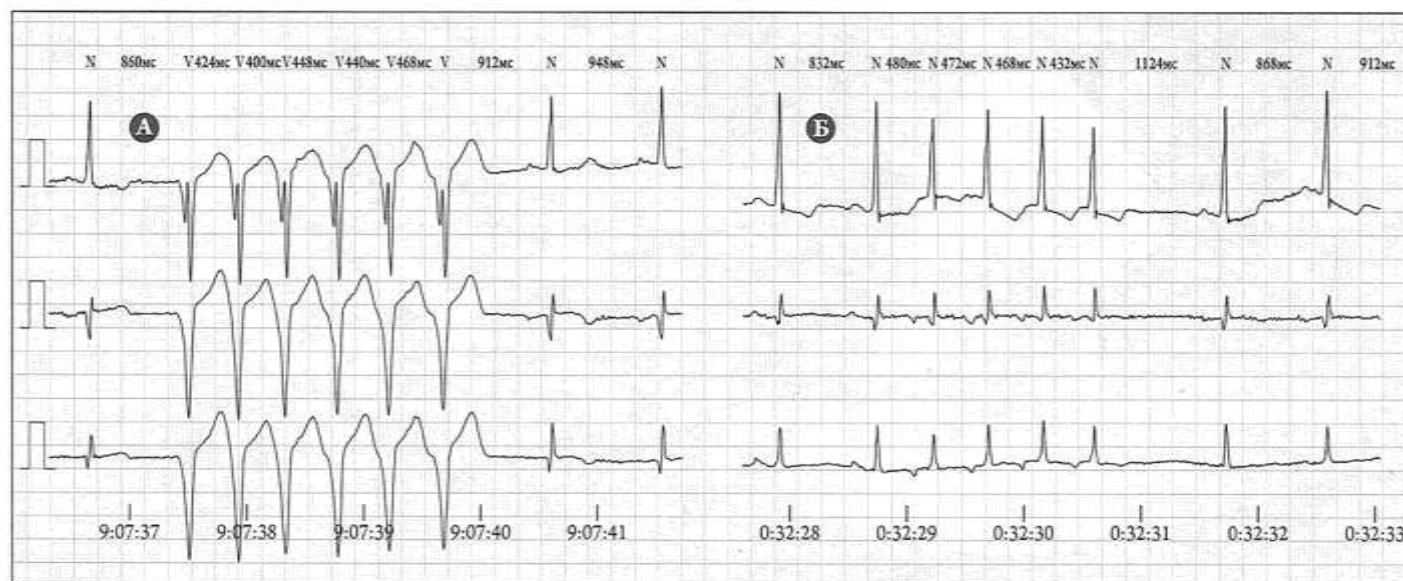
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия.

сердцебиения и одышку при ФН. Из семейного анамнеза известно, что отец матери пробанда умер внезапно. ГКМП у пациентки была впервые выявлена при ЭхоКГ в возрасте 41 года. Женщина в течение 15 лет страдала артериальной гипертензией – АГ (табл. 1). По результатам объективного обследования, рост составлял 1,62 м, масса тела 65 кг, площадь поверхности тела (ППТ) – 1,99 м². Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 62 уд/мин, артериальное давление (АД) 160/80 мм рт.ст. У пациентки объективно не выявлено

признаков застойной СН, однако уровень предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) достигал 2355 нг/л. На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, небольшая депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL и V₆, отрицательный зубец T в отведениях V₄–V₆ (рис. 1, А). По данным суточного мониторингирования ЭКГ выявлено множество эпизодов желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (табл. 2), а также несколько эпизодов желудочковой и наджелудочковой тахикардии (рис. 2).

По данным ЭхоКГ выявлены выраженная гипертрофия ЛЖ с максимальным утолщением базального и сред-

Рисунок 2. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ матери пробанда, 67 лет



Эпизоды желудочковой (А) и наджелудочковой (Б) тахикардии.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ трех членов семьи с ГКМП

Показатель	Границы нормы	Мать пробанда, 67 лет	Пробанда, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
Межжелудочковая перегородка, мм	6–10 (муж.); 6–9 (жен.)	19	22	15
Задняя стенка ЛЖ, мм	6–10 (муж.); 6–9 (жен.)	12	12	9
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	62–150 (муж.); 46–106 (жен.)	95	69	73
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	21–61 (муж.); 14–42 (жен.)	33	19	27
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	34–74 (муж.); 29–61 (жен.)	48	42	38
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	11–31 (муж.); 8–24 (жен.)	17	11	14
Индекс ударного объема ЛЖ, мл/м ²	>35	31	30	24
Фракция выброса ЛЖ, %	52–72 (муж.); 54–74 (жен.)	65	70	63
Диаметр ЛП, мм (парастернальная позиция)	<40	45	46	33
Индекс объема ЛП, мл/м ²	16–34	38	35	29
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	9–14	14	11	9
Е/А	0,8–2,0	3,0	2,5	3,0
Е/е'	<8	14	12	4,8
Индекс Tei ЛЖ	–	0,50	0,42	0,51
Индекс Tei ПЖ	<0,43	0,40	0,56	0,35
Перегородочная часть MVA e' – a' – s', м/с	e' > 7; a' > 10	6–4–5	7–6–8	16–10–11
Степень диастолической дисфункции ЛЖ	–	3	2	0
Максимальный градиент давления в ВТ ЛЖ, мм рт. ст.	<30	8	76	5

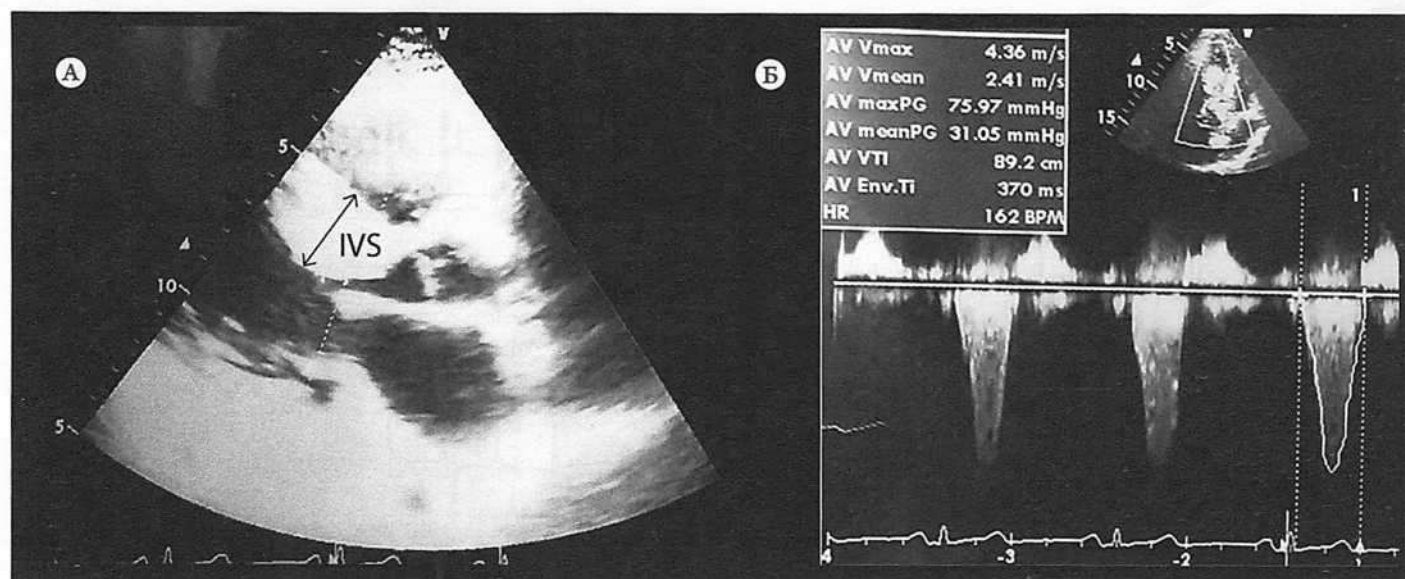
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ЛП – левое предсердие; ВТ ЛЖ – выносящий тракт левого желудочка.

него сегментов МЖП (табл. 3) и умеренная митральная регургитация. Таким образом, у пациентки выявлена классическая форма асимметричной необструктивной ГКМП с тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ (табл. 3).

Риск ВСС был оценен как промежуточный (4,5%), пациентке была предложена консультация кардиохирурга для решения вопроса об установке имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора (ИКД). Фармакотерапия включала амиодарон (200 мг/сут) для купирования аритмии, а также валсартан (160 мг/сут), индапамид (2,5 мг/сут) и амлодипин (5 мг/сут) для лечения АГ.

У пробанда ГКМП была впервые диагностирована при ЭхоКГ в возрасте 38 лет, выполненной по поводу болей в грудной клетке, сердцебиения и одышки во время ФН. Данных, подтверждающих АГ, у пациентки не получено (табл. 1). При объективном обследовании рост пациентки составлял 1,64 м, масса тела 61 кг, ППТ 1,67 м². Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 80 уд/мин. Выслушивался громкий систолический шум по левому краю грудины. АД 100/60 мм рт. ст. Пациентка не имела признаков застойной СН, однако уровень NT-proBNP достигал 2921 нг/л.

Рисунок 3. ЭхоКГ, 46 лет



А – парастеральная позиция по длинной оси левого желудочка; Б – непрерывно-волновая доплерограмма, максимальный градиент в выносящем тракте левого желудочка 76 мм рт. ст.

По результатам ЭКГ выявлены горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, признаки гипертрофии ЛЖ (Корнельский вольтажный индекс 34 мм; рис. 1, Б).

По данным ЭхоКГ выявлены выраженная асимметричная гипертрофия ЛЖ с утолщением базальных и средних отделов МЖП (рис. 3) и умеренная митральная регургитация. Таким образом, у пробанда имелась классическая форма асимметричной обструктивной ГКМП с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (табл. 3).

При нагрузочном тесте на велоэргометре выявлена средняя толерантность к ФН с адекватным ответом АД без признаков ишемии миокарда (табл. 4).

По данным стресс-ЭхоКГ обнаружены усиление обструкции в выносящем тракте ЛЖ (ВТАЖ), легочная гипертензия и диастолическая дисфункция во время нагрузки, что может быть объяснением высокого уровня NT-proBNP.

Оценочный риск ВСС был низким (3,4%), поэтому пациентка не нуждалась в установке ИКД, однако было предложено хирургическое вмешательство для уменьшения градиента в ВТАЖ. Медикаментозное лечение было начато с бета-адреноблокаторов (биспролол в дозе 5 мг/сут), однако из-за гипотонии (среднее АД 100/58 мм рт. ст. с эпизодами снижения до 80/46 мм рт. ст.) доза была снижена до 1,25 мг/сут и назначен ивабрадин в дозе 10 мг/сут.

Возраст сына пробанда составлял 25 лет, рост 1,9 м, масса тела 68 кг. В анамнезе АГ не регистрировалась (табл. 1). Зафиксированы один случай обморока в детстве и редкие приступы головокружения. ГКМП впервые диагностирована при ЭхоКГ в возрасте 23 лет, проведенной по поводу выявления ГКМП у его матери. На момент обследования при обычной активности пациент не испытывал симптомов ГКМП и был диагностирован I ФК СН по классификации NYHA.

Таблица 4. Результаты нагрузочного теста на велоэргометре пробанда и ее сына с ГКМП

Показатель	Пробанд, 46 лет	Сын пробанда, 25 лет
ЧСС в покое, уд/мин	66	87
ЧСС на пике нагрузки, уд/мин	148	165
САД/ДАД в покое, мм рт. ст.	100/60	100/60
САД/ДАД на пике нагрузки, мм рт. ст.	140/70	140/50
Продолжительность нагрузочного теста, мин	7,3	15
Причина остановки теста	Субмаксимальная ЧСС, одышка	Субмаксимальная ЧСС
Время восстановления АД, мин	2	3
Время восстановления ЧСС, мин	10	9
Увеличение УО ЛЖ при нагрузке, мл	15	-1
Увеличение ФВ ЛЖ при нагрузке, %	5	1
Максимальный градиент в ВТ ЛЖ на пике нагрузки, мм рт. ст.	95	8

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ВТ ЛЖ – выносящий тракт левого желудочка.

На ЭКГ (рис. 1, В) нормальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, отклонений не выявлено.

При ЭхоКГ обнаружены асимметричная гипертрофия ЛЖ с максимальным утолщением средних отделов МЖП. Внутривентрикулярной обструкции не выявлено. Размеры полостей сердца в норме. Систолическая и диастолическая функция ЛЖ не нарушена.

Показатели суточного мониторирования ЭКГ оставались в норме (табл. 2). Тест с ФН на велоэргометре показал, что пациент имеет высокую толерантность к ФН с нормальной реакцией АД, но при этом имеет длительный восстановительный период из-за увеличенной продолжительности нормализации ЧСС (табл. 4).

Расчетный риск ВСС был оценен как низкий (3,3%), поэтому пациент не нуждался в установке ИКД, а также не выявлено показаний к хирургическому вмешательству или медикаментозной терапии.

Дочь пробанда в возрасте 24 лет на момент проведения исследования не имела симптомов ГКМП ни в состоянии покоя, ни во время ФН, показатели ЭКГ и ЭхоКГ были в норме, поэтому суточное мониторирование ЭКГ и тест с ФН не проводились.

Для выявления генетической причины заболевания у пробанда ранее нами был проведен таргетный анализ экзона [23]. В результате был обнаружен патогенный вариант rs397516037, который, согласно ресурсу ClinGen [27], приводит к замене остатка глутамина (Gln) на стоп-кодон (Ter) в гене MYBPC3. Генотипирование других членов семьи с ГКМП также выявило наличие у некоторых из них данного патогенного варианта, rs397516037, приводящего к развитию ГКМП (рис. 4).

Кроме того, у пробанда обнаружен потенциально патогенный вариант rs749628307 в гене VCL, приводящий к аминокислотной замене p.Arg230His. Наличие данного варианта у всех членов семьи было подтверждено секвенированием по Сэнгеру (рис. 4). Биоинформатический анализ, осуществленный ранее [23], показал, что этот вариант может быть повреждающим согласно следующим критериям: SIFT score (0), PolyPhen-2 score (0.999), REVEL score (0.795) и CADD phred (32) (дополнительная табл. 2 по ссылке [23]).

В связи с этим был проведен анализ 3D-структуры канонической формы белка VCL и его формы с заменой p.Arg230His с использованием онлайн-платформы I-TASSER. Структурное выравнивание обеих форм (рис. 5) подтвердило, что вариант rs749628307 значительно не изменяет структуру белка и не может приводить к нарушению или утрате функции.

Обсуждение

Причиной развития ГКМП в исследуемой семье стала мутация rs397516037 в гене MYBPC3, вызывающая аминокислотную замену p.Gln1233Ter. К настоящему моменту

представлен целый ряд доказательств патогенности этого варианта [13, 17, 18, 21, 22]. В настоящее время он классифицируется как патогенный согласно базе ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/42735/>, последний доступ 20.04.2022) и рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики [28].

Однако, насколько нам известно, не существует сообщений, описывающих связь между особенностями клинических проявлений ГКМП и данной мутацией, вероятно, по причине ограниченного числа обследованных пациентов-носителей и недостатка данных. Тем не менее анализ наших данных и данных мировой литературы позволяет предположить, что фенотип, вызванный этой мутацией, может зависеть от пола. Несмотря на то, что патология встречается и у мужчин, и у женщин с равной частотой, средняя толщина МЖП при ГКМП у женщин составляет 23,5 мм, а у мужчин 18,5 мм. Стоит отметить, что толщина МЖП, судя по всему, не зависит от возраста манифестации заболевания: 21,5 мм у более молодых (45 лет и моложе); 21,6 мм у пациентов среднего возраста и старше (46 лет и старше). В целом носители данной мутации имеют относительно легкое течение болезни и низкий риск ВСС. Однако в некоторых случаях рекомендована установка ИКД или хирургическая резекция МЖП.

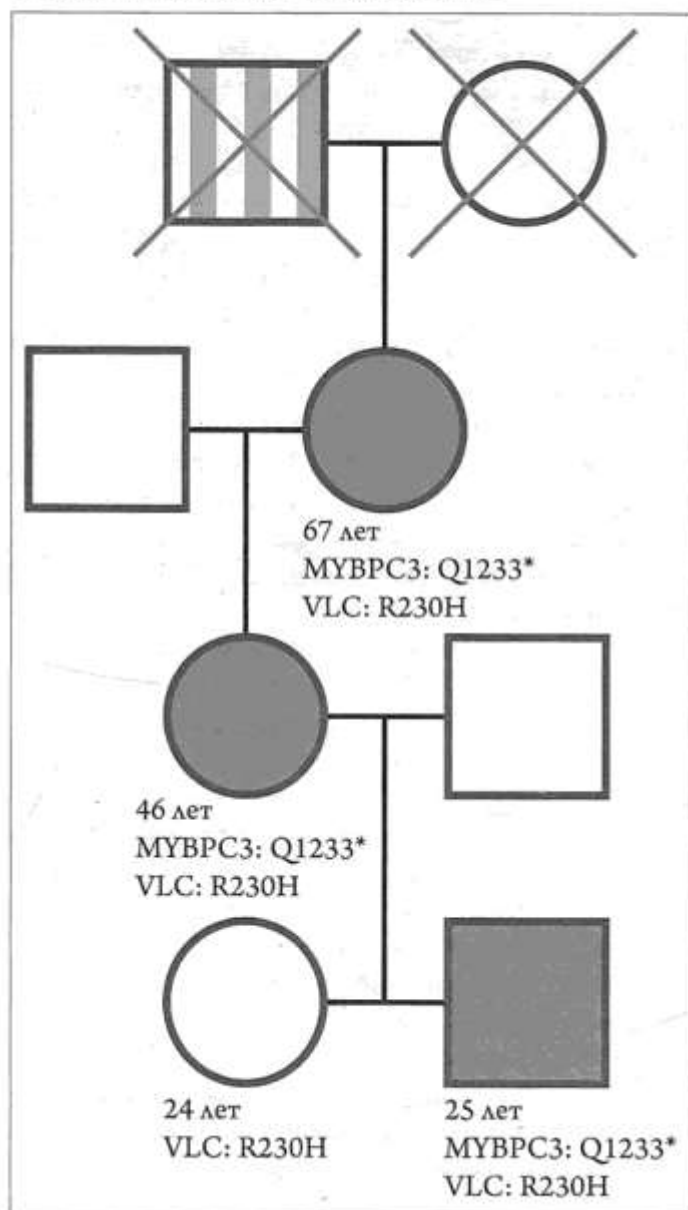
Мы также предполагаем, что наличие других потенциально патогенных вариантов может влиять на клинический фенотип, вызванный заменой p.Gln1233Ter (rs397516037). Выявленный в нашем исследовании у пробанда потенциально патогенный вариант rs749628307 в гене VCL, вероятно, может влиять на клиническую картину заболевания. К сожалению, информация о rs749628307 в базах dbSNP и ClinVar недостаточна. Насколько нам известно, случаи этого варианта не были описаны ни в одной публикации. Этот вариант является очень редким, с частотой минорного аллеля (MAF) 0,000012 согласно базе данных GnomAD_exome.

Таким образом, была предпринята попытка оценить патогенетическую значимость данного варианта. У всех членов исследуемой семьи было проведено генотипирование полиморфизма rs749628307. Как видно из рис. 4, потенциально патогенная аллель этого полиморфизма не ко-сегрегирует с заболеванием. Существует несколько вероятных причин, объясняющих то, что дочь пробанда оказалась единственным здоровым носителем варианта:

- 1) этот вариант не является патогенным;
- 2) изменения в структуре белка VCL очень незначительны и не могут быть самостоятельной причиной развития ГКМП;
- 3) дочь пробанда молода и патология еще не проявилась;
- 4) вариант имеет неполную пенетрантность.

Поэтому было решено проверить, влияет ли аминокислотная замена p.Arg230His на трехмерную струк-

Рисунок 4. Родословная исследуемой семьи

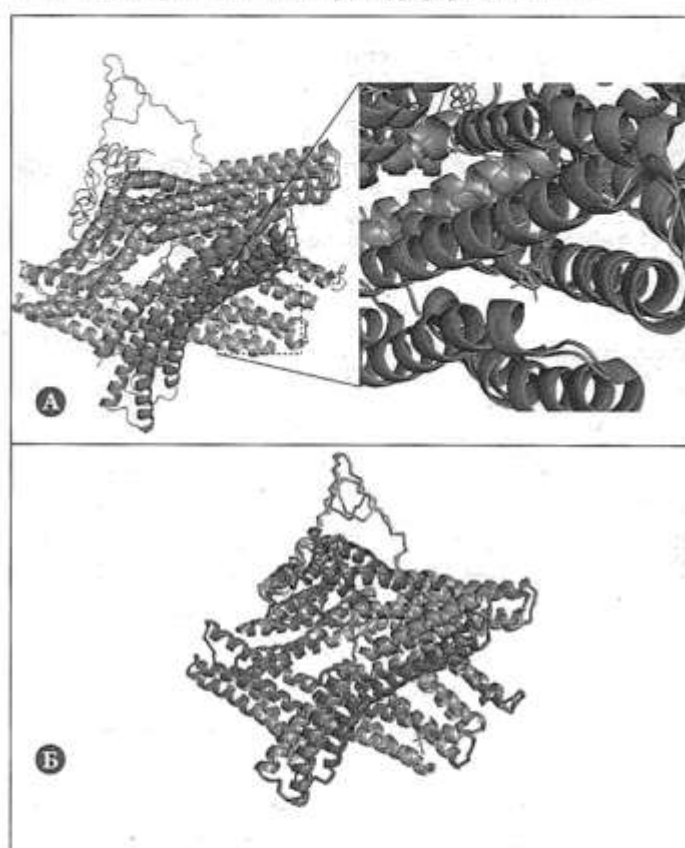


Квадраты и круги обозначают мужчин и женщин соответственно; закрашенные символы обозначают членов семьи с клинически подтвержденным заболеванием. Значки, обозначающие умерших членов семьи, зачеркнуты. Символ, закрашенный полосатым паттерном, обозначает члена семьи, вероятно, имевшего заболевание.

туру белка. Для проверки данной гипотезы было проведено выравнивание 3D-структур консервативной и мутантной форм белка VCL (см. рис. 5). Было обнаружено, что аминокислотная замена p.Arg230His не влияет на 3D-структуру белка VCL, по крайней мере, согласно предсказанным структурам.

Таким образом, наличие данного варианта у здорового члена семьи (дочери пробанда) и анализ 3D-структуры, демонстрирующий, что аминокислотная замена p.Arg230His не изменяет значительно структуру белка VCL, подтверждают, что вариант rs749628307 является доброкачественным (непатогенным).

Рисунок 5. Сравнение 3D-структур форм белка VCL



А – сравнение 3D-структур белка VCL – канонической формы (кристаллическая структура загружена из европейской базы данных белков (PDB), запись 6FUY) и предсказанного варианта белка, несущего аминокислотную замену p.Arg230His; Б – сравнение предсказанных 3D-структур белка VCL – канонической формы и варианта белка, несущего аминокислотную замену p.Arg230His. 3D-структура канонической формы VCL голубого цвета; 3D-структура варианта белка с аминокислотной заменой – пурпурного; аминокислотный остаток гистидина (His) – зеленый; аргинина (Arg) – красный.

Заключение

Несмотря на многие годы исследований, генетическая основа гипертрофической кардиомиопатии до сих пор остается не до конца изученной. Однако даже быстро накапливающиеся данные секвенирования следующего поколения и сопутствующий компьютерный анализ для прогнозирования эффектов обнаруженных вариантов на структуру белка не дают ответов на имеющиеся вопросы. Поэтому анализ сегрегации и 3D-структур полноразмерного белка все еще актуален для доказательства или исключения патогенности выявленных вариантов.

В настоящем исследовании мы провели анализ влияния варианта rs749628307 в гене VCL, приводящего к аминокислотной замене p.Arg230His, на структуру белка и клинические особенности течения гипертрофической кардиомиопатии у пациентов-носителей патогенного варианта rs397516037 в гене MYBPC3. Наш анализ показал, что вариант

rs749628307 в гене VCL, вероятно, значимо не изменяет структуру белка и не влияет на тяжесть и форму клинических проявлений гипертрофической кардиомиопатии.

Согласие на публикацию

Письменное информированное согласие на публикацию было получено от всех участвовавших пациентов и их семей.

Финансирование

Работа поддержана
Российским научным фондом
(номер гранта 22-15-00243).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1249–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
2. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *JAMA*. 2002;287(10):1308–20. DOI: 10.1001/jama.287.10.1308
3. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3
4. Greaves SC, Roche AH, Neutze JM, Whitlock RM, Veale AM. Inheritance of hypertrophic cardiomyopathy: a cross sectional and M mode echocardiographic study of 50 families. *Heart*. 1987;58(3):259–66. DOI: 10.1136/hrt.58.3.259
5. Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, Van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovascular Research*. 2015;105(4):397–408. DOI: 10.1093/cvr/cvv025
6. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years: clinical perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(8):705–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.068
7. Watkins H, Anan R, Coviello DA, Spirito P, Seidman JG, Seidman CE. A De Novo Mutation in α -Tropomyosin That Causes Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;91(9):2302–5. DOI: 10.1161/01.CIR.91.9.2302
8. Branzi A, Romeo G, Specchia S, Lolli C, Binetti G, Devoto M et al. Genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 1985;7(2):129–33. DOI: 10.1016/0167-5273(85)90352-3
9. Hagen CM, Aitd FH, Havndrup O, Hedley PL, Jensen MK, Kanters JK et al. Private Mitochondrial DNA Variants in Danish Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0124540. DOI: 10.1371/journal.pone.0124540
10. Hartmannova H, Kubanek M, Sramko M, Piherova L, Noskova L, Hodanova K et al. Isolated X-Linked Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of the Four-and-a-Half LIM Domain 1 Gene. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2013;6(6):543–51. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000245
11. Santorelli FM, Tanji K, Manta P, Casali C, Krishna S, Hays AP et al. Maternally Inherited Cardiomyopathy: An Atypical Presentation of the mtDNA 12S rRNA Gene A1555G Mutation. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(1):295–300. DOI: 10.1086/302188
12. Das KJ, Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genetics in Medicine*. 2014;16(4):286–93. DOI: 10.1038/gim.2013.138
13. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, Hammann J, Wollnik B, Frantz E et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):322–30. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01387-0
14. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54
15. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1903–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.045
16. Cecconi M, Parodi MI, Formisano F, Spirito P, Autore C, Musumeci MB et al. Targeted next-generation sequencing helps to decipher the genetic and phenotypic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;38(4):1111–24. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2732
17. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, Steen H, Pribe R, Zeller R et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Medical Genetics*. 2008;9(1):95. DOI: 10.1186/1471-2350-9-95
18. Fokstuen S, Lyle R, Munoz A, Gehrig C, Lerch R, Perrot A et al. A DNA resequencing array for pathogenic mutation detection in hypertrophic cardiomyopathy. *Human Mutation*. 2008;29(6):879–85. DOI: 10.1002/humu.20749
19. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *Journal of Medical Genetics*. 2005;42(10):e59–e59. DOI: 10.1136/jmg.2005.033886
20. Kapplinger JD, Landstrom AP, Bos JM, Salisbury BA, Callis TE, Ackerman MJ. Distinguishing Hypertrophic Cardiomyopathy-Associated Mutations from Background Genetic Noise. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2014;7(3):347–61. DOI: 10.1007/s12265-014-9542-z
21. Tóth T, Nagy V, Faludi R, Csanády M, Nemes A, Simor T et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *International Journal of Cardiology*. 2011;153(2):216–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.062
22. Zeller R, Ivandic BT, Ehlermann P, Mücke O, Zugck C, Remppis A et al. Large-scale mutation screening in patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study using DGGE. *Journal of Molecular Medicine*. 2006;84(8):682–91. DOI: 10.1007/s00109-006-0056-2
23. Filatova EV, Krylova NS, Vlasov IN, Maslova MS, Poteshkina NG, Slobinsky PA et al. Targeted exome analysis of Russian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2021;9(11):e1808. DOI: 10.1002/mgg3.1808
24. Zhang Y. I-TASSER: Fully automated protein structure prediction in CASP8. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2009;77(S9(Suppl 9)):100–13. DOI: 10.1002/prot.22588
25. Yang J, Zhang Y. I-TASSER server: new development for protein structure and function predictions. *Nucleic Acids Research*. 2015;43(W1):W174–81. DOI: 10.1093/nar/gkv342
26. Roy A, Yang J, Zhang Y. COFACTOR: an accurate comparative algorithm for structure-based protein function annotation. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(W1):W471–7. DOI: 10.1093/nar/gks372
27. Rehml HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ et al. ClinGen – The Clinical Genome Resource. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2235–42. DOI: 10.1056/NEJMs1406261
28. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30

Гусейнли Э. Г., Сапельников О. В., Аманатова В. А., Ардус Д. Ф., Хачиров М. Р., Гришин И. Р., Черкашин Д. И., Саидова М. А., Стукалова О. В., Шлевков Н. Б., Ускач Т. М., Акчурин Р. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова»
Минздрава России, Москва, Россия

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОГО ПОДХОДА В КАТЕТЕРНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИКАРДИЙ

Цель	Оценка возможности проведения радиочастотной катетерной абляции с использованием внутрисердечной эхокардиографии (ВС-ЭхоКГ), ее эффективности и безопасности для лечения больных с желудочковой тахикардией (ЖТ) различной этиологии.
Материал и методы	Включенным в исследование 20 пациентам с симптоматическими ЖТ проведено катетерное вмешательство. Процедуры абляции проводились под контролем системы трехмерного электроанатомического картирования и ВС-ЭхоКГ.
Результаты	Средняя продолжительность процедуры составила $201,2 \pm 62,5$ мин. Успех процедуры (неиндуцируемость ЖТ) был достигнут в 100% случаев. Осложнений в периоперационном периоде не зарегистрировано ни у одного пациента.
Заключение	Абляция аритмогенного субстрата ЖТ под контролем трехмерного электроанатомического навигационного картирования и внутрисердечной ЭхоКГ без использования рентгеноскопии достижима и безопасна.
Ключевые слова	Желудочковая тахикардия; радиочастотная катетерная абляция; нефлюороскопический подход; внутрисердечная эхокардиография
Для цитирования	Huseynli E.G., Sapelnikov O.V., Amanatova V.A., Ardus D.F., Khachirov M.R., Grishin I.R. et al. Efficacy and Safety of Nonfluoroscopic Approach During Catheter Ablation of Ventricular Tachycardias. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):36–45. [Russian: Гусейнли Э.Г., Сапельников О.В., Аманатова В.А., Ардус Д.Ф., Хачиров М.Р., Гришин И.Р. и др. Непосредственная эффективность и безопасность нефлюороскопического подхода в катетерном лечении желудочковых тахикардий. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):36–45].
Автор для переписки	Аманатова Валерия Александровна. E-mail: amanatova.v@yandex.ru

Введение

Основным методом лечения пациентов с устойчивыми желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) сердца в случае неэффективности или непереносимости антиаритмической терапии (ААТ), а также в связи с нежеланием пациента длительно принимать препараты, признана катетерная абляция (КА) [1]. Такого рода вмешательства являются сложными и длительными и традиционно выполняются под контролем рентгеноскопии, что приводит к значительному радиационному облучению как медицинского персонала, так и пациентов [2, 3].

Хронический кумулятивный эффект рентгеноскопии представляет серьезную проблему. В современной медицине пациентам часто требуется проходить все больше обследований и вмешательств, связанных с ионизирующим облучением, на протяжении всей их жизни [4, 5]. Подсчитано, что 1 ч радиационного облучения пациента связан с увеличением на 0,1% пожизненного риска развития злокачественных новообразований [3–9]. В исследованиях также отмечается высокий риск развития новообразований у медицинского персонала [10, 11]. Поэтому

меры, предпринимаемые для снижения радиационного облучения в медицинских учреждениях, необходимы и важны. Поскольку не существует безопасной величины радиационного облучения, во время медицинских процедур важно придерживаться принципа «ALARA – as low as reasonably achievable» (облучение должно быть настолько низким, насколько это разумно достижимо) [12].

В последнее время широкое использование трехмерного навигационного картирования сердца и внутрисердечной эхокардиографии (ВС-ЭхоКГ) позволило минимизировать или полностью отказаться от рентгеноскопии в течение всей процедуры.

ВС-ЭхоКГ дает возможность интраоперационно в режиме реального времени визуализировать субстрат при структурных поражениях сердца, позиционировать интродьюсеры и катетеры в камерах сердца, оценить контакт электрода с тканью сердца, а также следить за возможными осложнениями [13].

В настоящее время нефлюороскопические методы абляции субстрата нарушений ритма только начинают свое развитие, в связи с чем существует лишь ограничен-

ное количество работ, в том числе отечественных авторов [14–17]. Стоит отметить, что КА желудочковых тахикардий (ЖТ) – комплексное оперативное вмешательство в связи с тем, что зачастую субстрат аритмии имеет труднодоступную локализацию. Частота развития осложнений при такого рода вмешательствах значительно выше, чем при катетерных вмешательствах при наджелудочковых нарушениях ритма, и это требует от оператора более высокой квалификации, а сочетание трехмерной навигационной системы с ВС-ЭхоКГ обеспечивает прямой контроль всех манипуляций для предотвращения возможных осложнений. Однако, несмотря на высокую практическую значимость, исследования, посвященные КА субстрата ЖТ без использования рентгеноскопии, практически отсутствуют. В отечественной литературе работы по катетерному лечению при ЖТ без флюороскопии ранее не публиковались.

Цель

Оценка возможности проведения радиочастотной КА с использованием ВС-ЭхоКГ, ее эффективности и безопасности для лечения больных с ЖТ различной этиологии.

Материал и методы

В исследование были включены 20 пациентов с ЖТ, из них 18 мужчин и 2 женщины в возрасте от 20 до 75 лет.

Критерии включения в исследование: наличие устойчивой ЖТ и показаний к хирургическому лечению; под-

Таблица 1. Клиническо-демографическая характеристика пациентов (n=20)

Показатель	Значение
Возраст, годы	61 [46; 67]
Мужчины/женщины, n (%)	18 (90)/2 (10)
Субстрат аритмии: АЖ/ВТПЖ, n (%)	17 (85)/3 (15)
Длительность анамнеза ЖТ, мес	21,25±20,4
Идиопатическое нарушение ритма, n (%)	8 (40)
ИКД, n (%)	5 (25)
ИКД-терапия:	
• Шоки, n (%)	6 (30)
• АТС, n (%)	2 (10)
ИМТ, кг/м ²	27 [25; 29,25]
Курение, n (%)	10 (50)
Гипертоническая болезнь, n (%)	12 (60)
ИБС, n (%)	12 (60)
ХСН, n (%)	13 (65)
ФВ ЛЖ, %	51 [38,75; 57]
СД 2-го типа, n (%)	3 (15)
ХБП, n (%)	5 (25)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [1-й квартиль; 3-й квартиль] – Ме [Q1; Q3]. ВТПЖ – выходной тракт правого желудочка; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; АТС – антиадреналиновая стимуляция; ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек.

писанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий, при котором требуется эндоваскулярное лечение, эпикардальная локализация очага ЖТ, локализация субстрата в коронарных синусах, катехоламинергическая ЖТ, синдром удлиненного интервала QT.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В период предоперационной подготовки всем больным проводили раскрыть ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), трансторакальную ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастированием для визуализации структурного поражения миокарда, коронарографию (КГ) для исключения гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, обуславливающего необходимость вмешательства.

Все пациенты принимали ААТ из трех основных классов, как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций препаратов (табл. 2). Антиаритмические препараты были последовательно отменены перед КА в зависимости от времени их полувыведения.

С самого начала оперативного вмешательства аппарат для рентгеноскопии был отключен, а весь медицинский и средний персонал не использовал средства радиационной защиты.

Техника оперативного вмешательства

Вмешательства проводили с использованием навигационной системы CARTO-3 и аппарата для ультразвукового исследования ACUSON x300. Под контролем ВС-ЭхоКГ AcuNav и с помощью катетеров для высокоплотного картирования PentaRay Advanced и абляции Thermocool SmartTouch были построены компьютерные трехмерные сердца и выполнены воздействия в целевых участках.

Таблица 2. Антиаритмическая терапия пациентов перед выполнением катетерной абляции

Классы, препараты	Частота назначения, n (%)	Средние суточные дозы, мг
I класс		
Анаприлин	3 (15)	75±25
Пропафенон	3 (15)	450±150
II класс		
Бисопролол	11 (55)	3,5±2,3
Метопролол	2 (10)	75±35
III класс		
Амиодарон	5 (25)	200±100
Соталол	3 (15)	160±120

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – M ± SD.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Для статистического анализа использовали двусторонний критерий F Фишера, критерий U Манна-Уитни. Результаты представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения – $M \pm SD$ или медианы и межквартильного размаха – Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении всем пациентам проводили трансторакальную ЭхоКГ и 12-канальное ХМ ЭКГ. Полученные данные представлены в табл. 3.

Перед проведением КА пациентам, не имеющим противопоказаний, проводили МРТ с контрастным усилением гадолинием. Основные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 3. Основные параметры трансторакальной ЭхоКГ и 12-канального ХМ ЭКГ

Показатель	Значение
ЭхоКГ	
ФВ ЛЖ, %	50,00 [42,25; 56,50]
КДР ЛЖ, мм	61 [56,00; 68,25]
КСР ЛЖ, мм	43 [22; 63]
КДО ЛЖ, мл	170 [126; 220]
КСО ЛЖ, мл	96 [61,75; 124,50]
СДЛА, мм рт. ст.	31,5 [27,5; 35,5]
АП, мм	43,5 [41,5; 46,0]
Объем ЛП, мл	75 [66,5; 82,5]
12-канальное ХМ ЭКГ	
Основной ритм, n (%):	
• синусовый	18 (90)
• фибрилляция предсердий	2 (10)
ЧСС, уд/мин	
• средняя	64,50 [53,75; 74,00]
• минимальная	45,00 [39,75; 53,25]
• максимальная	103,50 [79,75; 112,25]
Число ЖЭС в сутки	1095,0 [215,5; 2303,5]
Число ЖЭС в час	42,0 [11,5; 333,5]
% ЖЭС от общего количества QRS	1,29 [0,36; 10,00]
Число пробежек ЖТ	15,0 [7,5; 86,5]
Максимальное число комплексов ЖТ	5,0 [5,0; 8,5]
ЧСЖ при ЖТ, уд/мин	111,0 [102,0; 152,5]

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; АП – левое предсердие; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЧСЖ – частота сокращений желудочков.

Благодаря МРТ у большинства пациентов в предоперационном периоде были выявлены фиброзные изменения миокарда, в основном ишемического генеза, определены геометрия рубца, площадь и трансмуральность поражения, что дало представление о возможной локализации очага ЖТ. Данные МРТ также способствуют более точному определению тактики вмешательства, позволяют сделать выбор между эндо- и эпикардальной аблацией.

Ход оперативного вмешательства

После осуществления стандартного доступа в центральные вены через интродьюсеры вводят катетер для ВС-ЭхоКГ 8 Fr и подключают к системе ультразвукового исследования. Под контролем ВС-ЭхоКГ два диагностических катетера проводят в полость сердца, позиционируют в коронарном синусе и правом желудочке. После этого через правую бедренную вену заводят J-образный длинный проводник до верхней полой вены и по проводнику проводят неуправляемый внутрисердечный интродьюсер 8,5 Fr.

В случае локализации субстрата ЖТ в левом желудочке (ЛЖ), в зависимости от места расположения очага осуществляют доступ в левые отделы сердца через межпредсердную перегородку под контролем ВС-ЭхоКГ с помощью неуправляемого внутрисердечного интродьюсера и иглы для транссептальной пункции BRK-1, либо проводят ретроградный доступ через бедренную артерию.

Таблица 4. Основные результаты МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием, проводившейся перед катетерной аблацией

Показатель	Значение
Количество пациентов, n	15
ФВ ЛЖ, %	43 [27; 48]
КДР ЛЖ, мм	65,0 [58,0; 70,5]
Утолщение МЖП, мм	
• базальный сегмент	14,50 [13,75; 15,25]
• средний сегмент	13,00 [12,50; 13,75]
• апикальный сегмент	13,00 [12,75; 13,25]
Без структурных поражений, n (%)	3 (20)
Фиброз неишемический, n (%)	2 (13,3)
Ишемический фиброз, n (%):	10 (66,6)
Зона, n	
• базальная	1
• боковая	1
• нижняя	7
• переднеперегородочная	2
Аневризма ЛЖ, n (%)	4 (26,6)
Поражение задних папиллярных мышц, n (%)	4 (26,6)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. МРТ – магнитно-резонансная томография; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка.

Картирование осуществляют на навигационной системе CARTO-3 с помощью многополюсного катетера для высокоплотного электроанатомического картирования PentaRay Advanced и абляционного катетера Thermocool SmartTouch, этим же катетером выполняли процедуру абляции.

В начале процедур анатомию и функцию желудочков и камеры сердца на наличие тромбов оценивали с помощью ВС-ЭхоКГ. Построение карты у пациентов со структурными поражениями сердца начинали в областях с акинезией/дискинезией или с аневризматической дилатацией по данным ВС-ЭхоКГ. Индукцию аритмии осуществляли программной стимуляцией желудочков. На фоне ЖТ выбор целевых участков для абляции основывали на локализации ранних фрагментированных сигналов и регистрации мезодиастолических потенциалов. При гемодинамически нестабильных ЖТ целевые зоны для абляции определяли при синусовом ритме путем выявления участков с поздними потенциалами (низкоамплитудные сигналы замедленного проведения электрических импульсов в миокарде).

У пациентов без структурного поражения сердца выполняли активационное картирование на фоне ЖТ, выбор зон абляции соответствовал зонам наиболее ранней активации желудочков. В случае нестабильности ЖТ проводили стимуляционное картирование, радиочастотную КА выполняли в зонах совпадения стимулированных комплексов QRS с комплексами QRS на ЖТ в 12 отведениях поверхностной ЭКГ на 95–100%.

Радиочастотная КА всем 20 пациентам выполнена успешно. У всех пациентов адекватный контакт кончика катетера с тканями во время процедуры был подтвержден с помощью ВС-ЭхоКГ. Процедурный успех, определяемый как неиндуцируемость ЖТ после абляции, был достигнут у всех пациентов. Перикардальный выпот после вмешательства был исключен у всех пациентов. Осложнений, связанных с процедурой, не было.

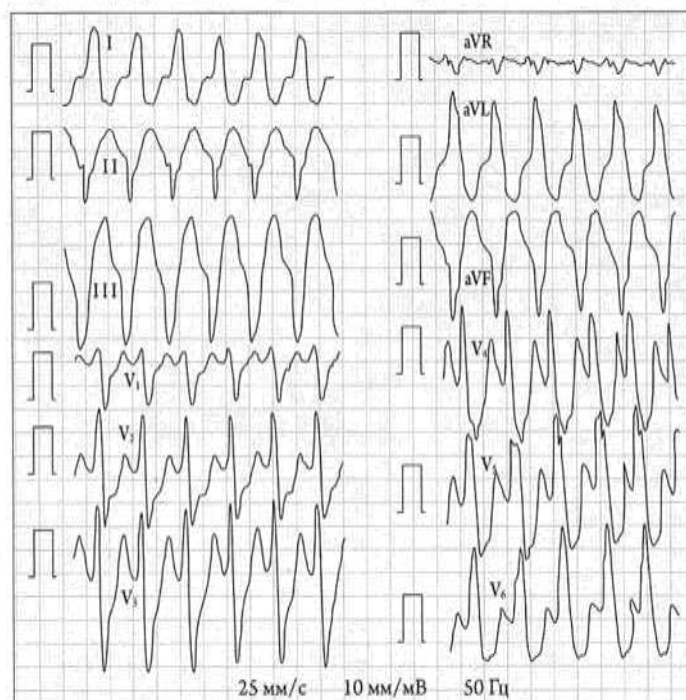
Средняя продолжительность процедур составила $201,2 \pm 62,5$ мин. В 100% случаев в послеоперационном периоде в период пребывания в стационаре ЖТ не регистрировались.

При наблюдении 20 пациентов в течение 30 дней после проведенных вмешательств не зарегистрировано ни одного рецидива ЖТ. При повторном ХМ ЭКГ амбулаторно клинически значимых ЖНР не выявлено. Случаи смерти и повторные госпитализации отсутствовали.

Представляем для сравнения наиболее показательные клинические случаи проведения КА ЖТ с различной этиологией без использования флюороскопии.

Рисунок 1. ЭКГ пациента В.

Зарегистрированный пароксизм желудочковой тахикардии



Клинический случай 1

Пациент В., 62 лет, с диагнозом «пароксизмальная желудочковая тахикардия» госпитализирован в клинику. Жалобы на приступы учащенного сердцебиения, сопровождающиеся сжимающей болью за грудиной, не связанные с физической нагрузкой, возникающие преимущественно в ночное время. Из анамнеза известно, что в ноябре 2019 г. пациент перенес инфаркт миокарда нижней локализации. В качестве ААТ пациент принимал различные антиаритмические препараты (включая соталол, амиодарон), однако на фоне терапии по-прежнему возникали рецидивы ЖНР. При поступлении пациент принимал метопролол в дозе 50 мг/сут. В период пребывания в стационаре отмечались неоднократные рецидивы ЖТ (рис. 1). По данным ХМ ЭКГ регистрировалась частая желудочковая эктопическая активность в виде 10403 желудочковых экстрасистол (ЖЭС), что составило 13% от общего количества (594 ЖЭС/ч). В том числе регистрировались пробежки ЖТ. По данным ЭхоКГ отмечалось умеренное снижение систолической функции (фракция выброса ЛЖ 35%). Определяли зону акинезии по нижней стенке ЛЖ с выраженной аневризматической деформацией. По данным МРТ сердца (рис. 2), отмечалось значительное расширение ЛЖ (конечный диастолический размер ЛЖ 75 мм) в базальном и среднем сегментах, где выявлена мешотчатая аневризма нижней стенки ЛЖ (в базальном и среднем сегментах) размерами около $6 \times 4,5$ см, с толщиной стенки 3 мм.

После введения контрастного препарата в отсроченную фазу отмечалось трансмуральное (100% от толщи-

Рисунок 2. Магнитно-резонансная томограмма сердца с отсроченным контрастированием гадолинием пациента В.



Стрелкой указана мешотчатая аневризма левого желудочка.

ны миокарда) накопление препарата миокардом нижней стенки в базальном и среднем сегментах ЛЖ с переходом на нижние отделы миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки в базальном сегменте.

По данным КГ выявлялась неровность контуров коронарных артерий, без гемодинамически значимых стенозов.

Таким образом, пациенту было показано выполнение радиочастотного вмешательства для лечения ЖТ. Перед оперативным вмешательством метопролол был отменен.

Процедура

После осуществления сосудистых доступов под контролем ВС-ЭхоКГ позиционированы диагностические и картирующие катетеры в полостях сердца (рис. 3).

Проведено электрофизиологическое исследование (ЭФИ). При помощи программной стимуляции индуци-

рована ЖТ, по морфологии идентичная ЖТ, зарегистрированной ранее. В связи с нестабильной гемодинамикой пациента во время пароксизма ЖТ, после восстановления синусового ритма сверхчастой стимуляцией, выполнено электроанатомическое вольтажное картирование ЛЖ. На вольтажной карте диапазоном от красного до фиолетового отмечена электрическая активность тканей. Участки с рубцовыми изменениями навигационной системой отмечены красным цветом. Сигналы проводящих путей сердца отмечены желтыми точками для предотвращения возможных осложнений, сопровождающихся поражением данных участков (рис. 4, А). При оценке карты поздние потенциалы выделены из общей картины черными точками.

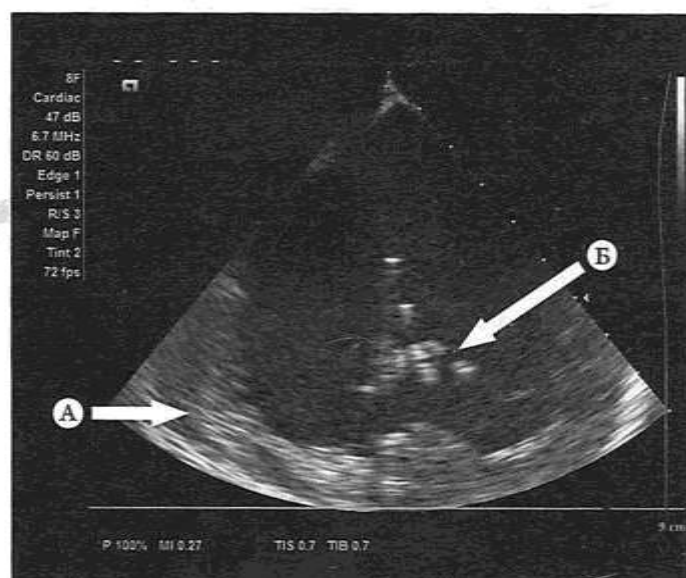
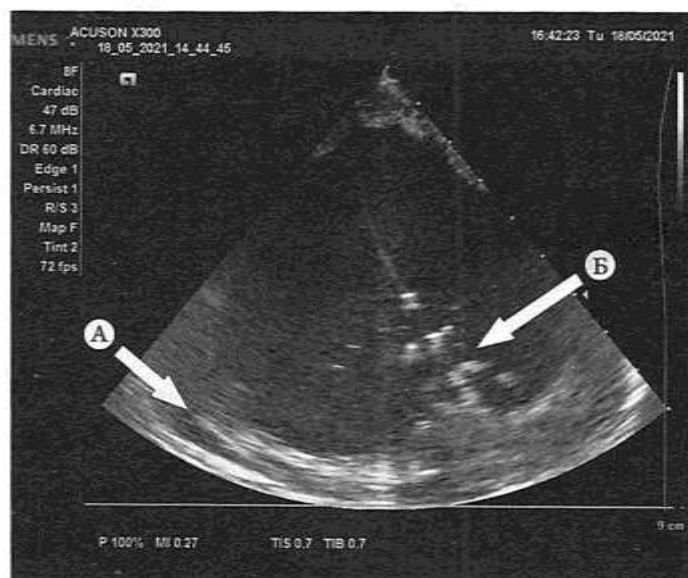
Были выполнены радиочастотные воздействия в участках с поздними потенциалами, вокруг аневризматической деформации ЛЖ (рис. 4, Б). ЖТ после абляции не индуцировалась. Общая продолжительность процедуры составила 280 мин.

В послеоперационном периоде, по данным ХМ ЭКГ, число желудочковых нарушений ритма значительно уменьшилось и составило 6203 ЖЭС (9% от общего количества, 296 ЖЭС/ч), пробежки ЖТ не регистрировались. При выписке пациенту была назначена терапия бисопрололом в дозе 2,5 мг/сут.

Клинический случай 2

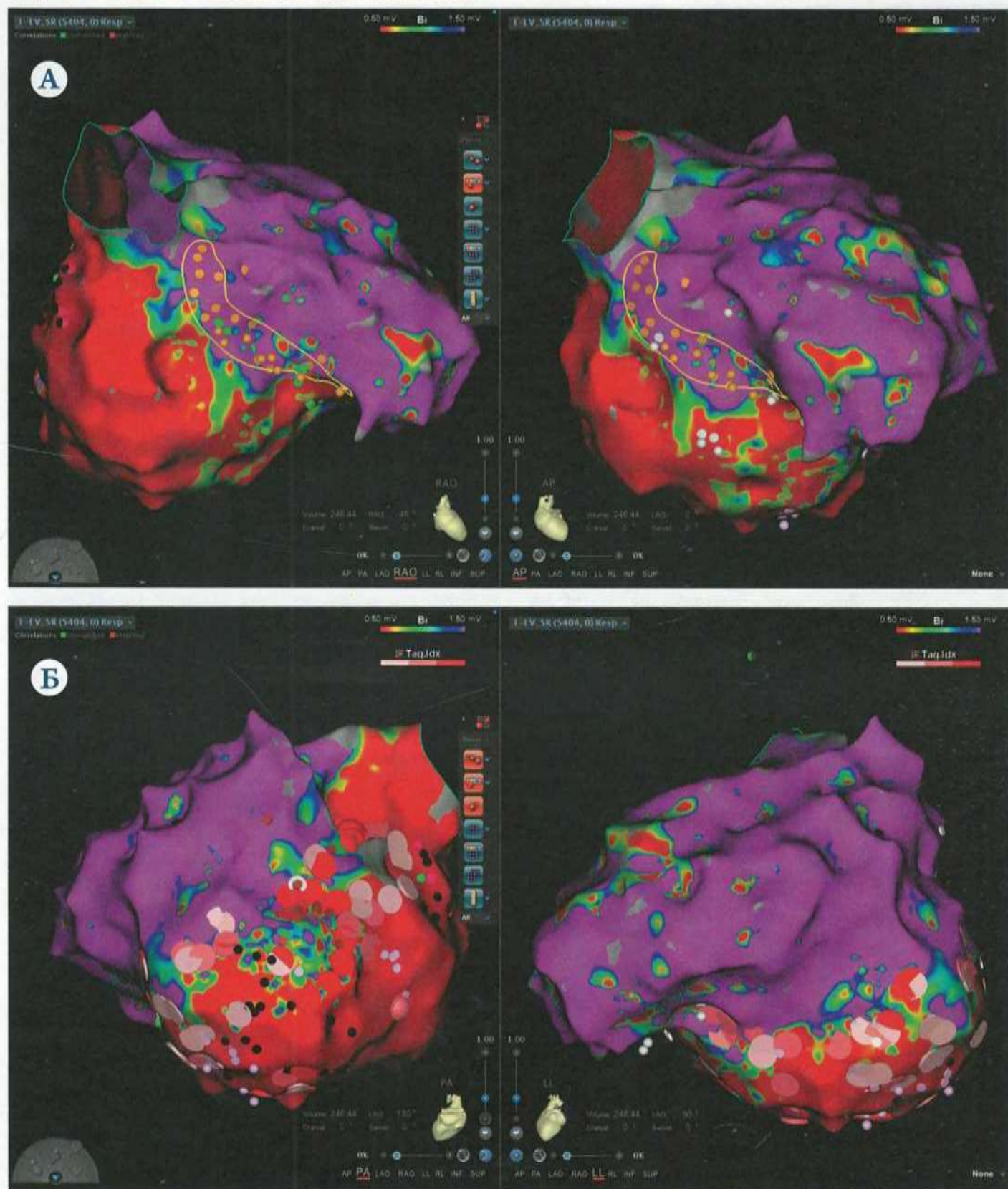
Пациент К., 61 года, с диагнозом «нарушение ритма сердца, устойчивые пароксизмы мономорфной ЖТ, желудочковая экстрасистолия» поступил в клинику. С 2019 г. отмечает частые устойчивые пароксизмы ЖТ, сопровождающиеся гипотонией, общей слабостью, чувством сердцебиения. По этому поводу были неоднократные вы-

Рисунок 3. Картирующий многополюсный катетер PentaRay Advanced в полости левого желудочка пациента В.



А – аневризма ЛЖ; Б – многополюсный катетер.

Рисунок 4. Вольтажная карта левого желудочка пациента В.

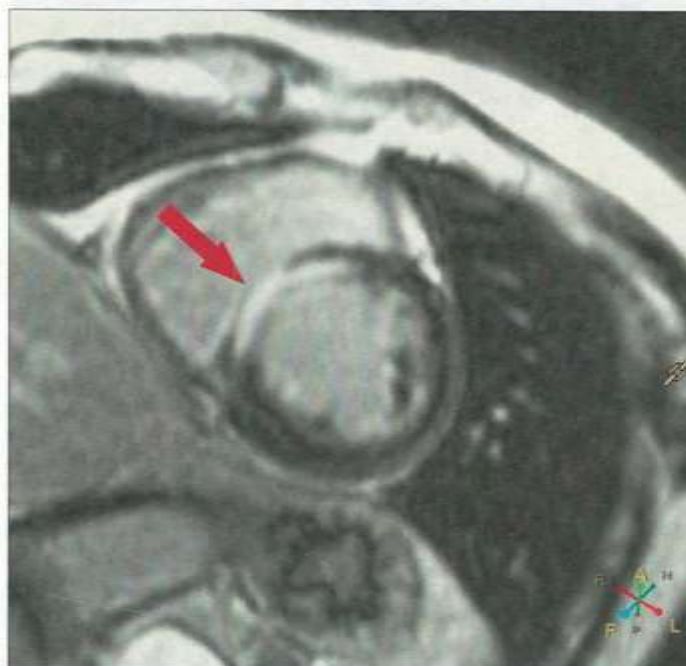


А – до радиочастотного воздействия (желтыми точками отмечены проводящие пути сердца);
 Б – после абляции (красными и розовыми точками обозначены участки воздействия).

зовы бригады скорой медицинской помощи. Восстановление синусового ритма проводилось с помощью инфузии амиодарона, электроимпульсной терапией. С целью

профилактики назначался амиодарон, однако на фоне приема препарата отмечалось удлинение интервала QT более 550 мс, повышение уровня тиреотропного гор-

Рисунок 5. Магнитно-резонансная томограмма сердца с отсроченным контрастированием гадолинием пациента К. Фиброзное изменение межжелудочковой перегородки



Стрелкой указан участок фиброза.

мона, а также возникновение пароксизмов ЖТ, в связи с чем можно было судить о неэффективности данной терапии. Прием антиаритмических препаратов II класса и соталола был без эффекта. При поступлении паци-

ент принимал аллапинин в дозе 75 мг/сут, однако на фоне перечисленной терапии также регистрировались нарушения ритма. По данным ХМ ЭКГ регистрируется выраженная эктопическая активность: 17339 ЖЭС, что составило 24% от общего количества комплексов QRS, 1309 ЖЭС/ч; пробежки желудочковой тахикардии 15 комплексов с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) 147/мин. По данным ЭхоКГ отмечалось ограничение подвижности базального сегмента заднеперегородочной области ЛЖ.

По данным МРТ сердца с контрастированием выявлен участок рубцовых изменений в МЖП с трансмуральным и интрамиокардиальным поражением, что нетипично для ишемического повреждения, более вероятен фиброз, предположительно, после перенесенного воспалительного процесса (рис. 5).

По данным КГ, артерии интактны. Частые гемодинамически значимые пароксизмы мономорфной ЖТ неишемического генеза, неэффективность ААТ послужили показанием к абляции аритмогенного субстрата.

Процедура

Выполнена пункция внутренней яремной, правой бедренной вен и бедренной артерии, установлены гемостатические интродьюсеры. В полость сердца через интродьюсер в бедренной вене введен датчик ВС-ЭхоКГ. Спозиционированы диагностические катетеры. Про-

Рисунок 6. Электроанатомическая вольтажная карта левого желудочка и аорты пациента К.

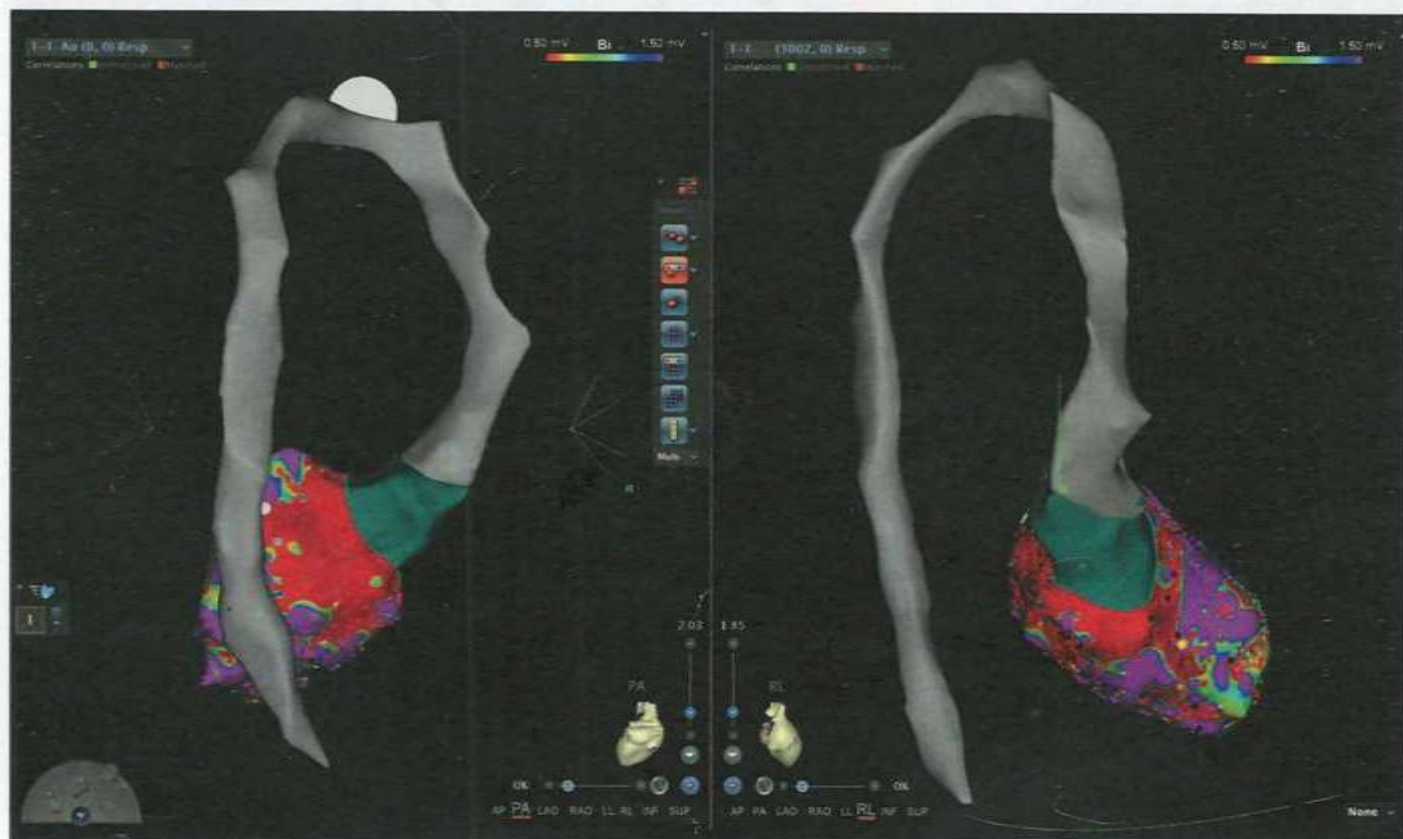
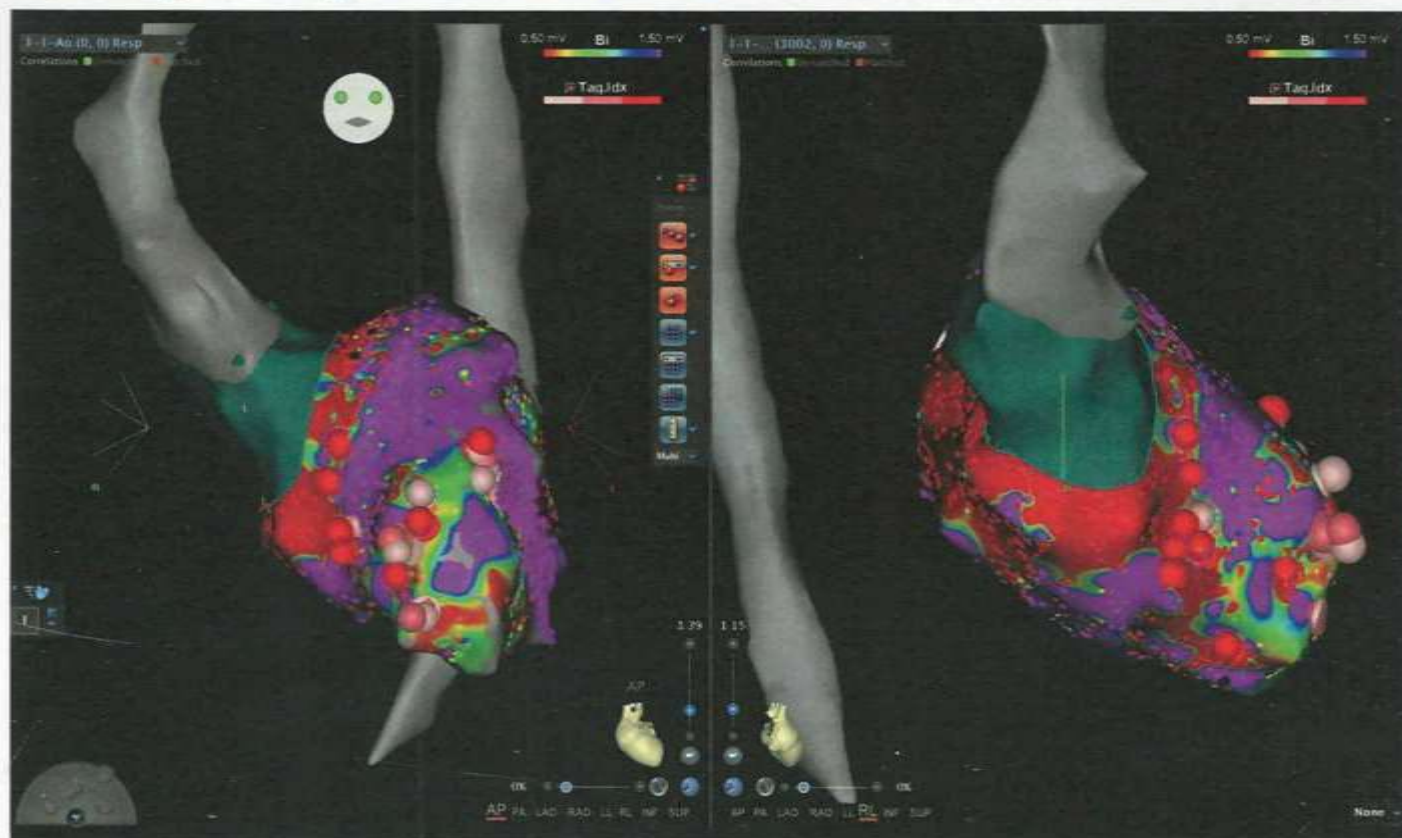


Рисунок 7. Карта левого желудочка пациента К. после абляции

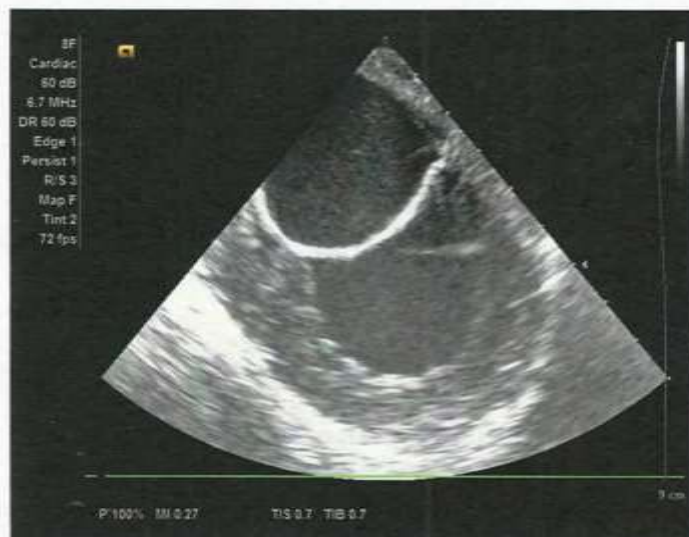


Красными и розовыми объемными точками указаны зоны абляции.

ведено ЭФИ, индуцирован пароксизм ЖТ с ЧСЖ 198–200 в минуту и нестабильной гемодинамикой. Наблюдалась спонтанная конверсия в синусовый ритм. В ЛЖ ретроградным (трансаортальным) доступом введен многополюсный катетер PentaRay. При проведении катетера в сердце осуществляли картирование на всем протяжении аорты (рис. 6). На ВС-ЭхоКГ отмечалась зона гипокинезии в МЖП от базальных отделов до верхушки ЛЖ.

На карте черными точками отмечены зоны поздних потенциалов на базальных отделах МЖП и в области верхушки. Выполнена абляция указанных зон катетером Thermocool SmartTouch (рис. 7). По данным ВС-ЭхоКГ отчетливо визуализируется контакт абляционного катетера с тканью сердца, что служит одним из критериев эффективного воздействия (рис. 8). При повторном ЭФИ тахикардия не индуцировалась.

Рисунок 8. Абляционный катетер в полости левого желудочка пациента К.



При контрольном ХМ ЭКГ регистрировалось уменьшение числа ЖЭС до 6133 в сутки, что составило 8% (888/ч) от общего числа комплексов QRS, пароксизмов ЖТ зарегистрировано не было. При выписке пациенту была назначена поддерживающая терапия бисопрололом в дозе 5 мг/сут.

Послеоперационный период у пациентов протекал без осложнений.

Обсуждение

В настоящее время количество исследований по проведению КА без применения флюороскопии ограничено. В основном данные литературы посвящены применению этой методики у пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма, а у пациентов с ЖНР практически отсутствуют. В 2021 г. были опубликованы данные метаанализа, посвященного оценке эффективности нефлюороскопической КА, частоте рецидивов и осложнений, а также оценке длительности процедуры. Были проанализированы 16 исследований, в которые были суммарно включены 6052 пациента, из них 2219 пациентам была выполнена КА без применения флюороскопии, 3833 процедуры были проведены с использованием стандартной методики абляции. Переход из группы нефлюороскопической абляции в группу с применением рентгеноскопии был осуществлен только у 1,26% пациентов. Согласно полученным результатам, не выявлено достоверного увеличения продолжительности процедуры без использования флюороскопии по сравнению со стандартной методикой (средневзвешенная разница 2,32 мин; 95% доверительный интервал – ДИ –2,85–7,50), а также не регистрировались статистически значимые различия по частоте развития осложнений (отношение шансов – ОШ 0,72; 95% ДИ 0,45–1,16), неэффективности процедуры (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,75–1,59) или рецидивов нарушений ритма [18].

Проведенные нами вмешательства без использования рентгеноскопии у 20 пациентов с ЖТ не сопровождались развитием клинически значимых осложнений, применения флюороскопии не потребовалось ни в одном случае. Использование ВС-ЭхоКГ позволило провести качественное картирование, и длительность процедуры существенно не отличалась от таковой при выполнении подобных вмешательств [18, 19]. В приведенный выше метаанализ вошло всего 2 исследования, посвященных КА ЖТ, с участием 254 пациентов без использования флюороскопии и 369 – с флюороскопией. Статистически

значимой разницы по продолжительности процедуры между двумя этими группами не выявлено (средневзвешенная разница 9,54 мин; 95% ДИ –23,89–4,82; $p=0,193$). Клинически значимых осложнений проведенных вмешательств при нефлюороскопическом подходе к лечению ЖТ в этих работах не зарегистрировано. Эти данные согласуются с полученными нами результатами.

Все диагностические и абляционные катетеры в исследованиях, как и в нашей работе, управлялись под контролем ВС-ЭхоКГ, без использования флюороскопии. Ретроградные трансаортальные доступы также выполнялись без использования ионизирующего облучения. Многополюсное картирование и ВС-ЭхоКГ, как и в нашем исследовании, применялись в нескольких зарубежных работах по проведению КА без рентгеноскопии. Эти методы позволяют сократить продолжительность флюороскопии либо полностью от нее отказаться.

Следует также отметить, что в наше исследование были включены пациенты как с ишемической, так и с неишемической этиологией ЖТ. И в том, и в другом случае проведение КА без флюороскопии с использованием ВС-ЭхоКГ было безопасно и эффективно. Работы, посвященные вопросам этиологии нарушений ритма и применению КА без использования рентгеноскопии, в настоящее время в литературе не представлены.

Заключение

Применение современных возможностей картирования и внутрисердечной эхокардиографии позволяет проводить катетерные вмешательства без использования флюороскопии даже в таких сложных процедурах, как катетерная абляция субстрата желудочковой тахикардии. Нефлюороскопическая методика абляции субстрата желудочковой тахикардии эффективна и возможна под контролем внутрисердечной эхокардиографии и трехмерного навигационного картирования. Тем не менее врачи-электрофизиологи должны иметь достаточный опыт работы под контролем флюороскопии для перехода на нефлюороскопическую методику и соответствующие возможности для обеспечения безопасности пациентов.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N et al. 2019 HRS/EHRA/APHR/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. EP Europace. 2019;21(8):1143–4. DOI: 10.1093/europace/euz132
2. Vañó E, González L, Guibelalde E, Fernández JM, Ten JI. Radiation exposure to medical staff in interventional and cardiac radiology. The British Journal of Radiology. 1998;71(849):954–60. DOI: 10.1259/bjr.71.849.10195011

3. Macle L, Weerasooriya R, Jais P, Scavee C, Raybaud F, Choi K-J et al. Radiation Exposure During Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2003;26(1P2):288–91. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00034.x
4. Tchekmedyian AJ, Blanco D, Gutiérrez JP, Nader A, Gutiérrez Galina H. Analysis of radiation exposure to medical staff and patients during ERCP in Uruguay. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. 2014;44(2):100–7. PMID: 25199303
5. Kristoffersen US, Gutte H, Skovgaard D, Andersen PA, Kjaer A. Radiation exposure for medical staff performing quantitative coronary perfusion PET with ¹³N-ammonia. *Radiation Protection Dosimetry*. 2010;138(2):107–10. DOI: 10.1093/rpd/ncp202
6. Häusler U, Czarwinski R, Brix G. Radiation exposure of medical staff from interventional x-ray procedures: a multicentre study. *European Radiology*. 2009;19(8):2000–8. DOI: 10.1007/s00330-009-1388-4
7. Nekolla EA, Griebel J, Brix G. Radiation hygiene in medical X-ray imaging. Part 3: radiation exposure of patients and risk assessment. *Radiology*. 2010;50(11):1039–54. DOI: 10.1007/s00117-010-2074-x
8. Stein EG, Haramati LB, Bellin E, Ashton L, Mitsopoulos G, Schoenfeld A et al. Radiation Exposure From Medical Imaging in Patients With Chronic and Recurrent Conditions. *Journal of the American College of Radiology*. 2010;7(5):351–9. DOI: 10.1016/j.jacr.2009.12.015
9. Lickfett L, Mahesh M, Vasamreddy C, Bradley D, Jayam V, Eldadah Z et al. Radiation Exposure During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004;110(19):3003–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146952.49223.11
10. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and Neck Tumors Among Physicians Performing Interventional Procedures. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(9):1368–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.060
11. Buchanan GL, Chieffo A, Mehilli J, Mikhail GW, Mauri F, Presbitero P et al. The occupational effects of interventional cardiology: results from the WIN for Safety survey. *EuroIntervention*. 2012;8(6):658–63. DOI: 10.4244/EIJV8I6A103
12. Hendee WR, Marc Edwards F. ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1986;16(2):142–50. DOI: 10.1016/S0001-2998(86)80027-7
13. Ren J-F, Marchlinski FE. Early Detection of Iatrogenic Pericardial Effusion: Importance of Intracardiac Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(1):127. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.004
14. Fernández-Gómez JM, Morilla-Vázquez P, Morales EDR, Venegas-Gamero J, Barba-Pichardo R, Carranza MH. Exclusion of Fluoroscopy Use in Catheter Ablation Procedures: Six Years of Experience at a Single Center: Exclusion of Fluoroscopy Use in Catheter Ablation Procedures. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25(6):638–44. DOI: 10.1111/jce.12385
15. Lyan E, Tsyganov A, Abdrahmanov A, Morozov A, Bakytzhanuly A, Tursunbekov A et al. Nonfluoroscopic catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(6):611–9. DOI: 10.1111/pace.13321
16. Kostin V.S., Sapelnikov O.V., Uskach T.M., Cherkashin D.I., Grishin I.R., Kulikov A.A. et al. Non-fluoroscopic approach to cryoballoon ablation for atrial fibrillation. (1 year follow-up results). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(4):49–57. [Russian: Костин В.С., Сапельников О.В., Ускач Т.М., Черкашин Д.И., Гришин И.Р., Куликов А.А. и др. Нефлюороскопический подход к криобаллоновой абляции фибрилляции предсердий. (Результаты годового наблюдения). Кардиологический вестник. 2021;16(4):49–57]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211604149
17. Bulava A, Hanis J, Eisenberger M. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using Zero-Fluoroscopy Technique: A Randomized Trial. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(7):797–806. DOI: 10.1111/pace.12634
18. Kanitsoraphan C, Techorueangwiwat C, Rattanawong P, Kewcharoen J, Ayinapudi K, Bunch TJ et al. Zero fluoroscopy approach versus fluoroscopy approach for cardiac arrhythmia ablations: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(10):2761–76. DOI: 10.1111/jce.15221
19. Kochar A, Ahmed T, Donnellan E, Wazni O, Tchou P, Chung R. Operator learning curve and clinical outcomes of zero fluoroscopy catheter ablation of atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, and ventricular arrhythmias. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2021;61(1):165–70. DOI: 10.1007/s10840-020-00798-8

Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Неизвестных Д.П., Чакал Д.А., Белов Ю.В.
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ГРУДНОЙ АОРТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИ-СТЕРНОТОМИИ

Цель	Определение влияния мини-инвазивных вмешательств на качество жизни (КЖ), болевой синдром и косметический эффект у пациентов с патологией грудного отдела аорты и сравнение данных результатов с группой традиционного доступа.
Материал и методы	В период с 2016 г. по 2020 г. из 226 пациентов с аневризматической болезнью проксимальной части грудного отдела аорты проспективно с 2017 г. были отобраны 77 (34%) пациентов с использованием мини-стернотомии. Для изучения различий между влиянием мини-стернотомии и традиционного доступа на КЖ и болевой синдром методом псевдорандомизации была сформирована контрольная группа пациентов с полной стернотомией ($n=77$). Был проведен сравнительный анализ показателей КЖ, болевого синдрома и косметического эффекта между группами в различные временные промежутки.
Результаты	Мини-стернотомия обеспечивает снижение болевого синдрома как в раннем периоде на 3-и сутки, так и при движениях после выписки, а также снижает продолжительность пребывания больных в стационаре в сравнении с полной стернотомией ($8,1 \pm 2,1$ и $8,9 \pm 2,5$ сут соответственно; $p > 0,0331$). Кроме того, отмечено более частое употребление анальгетиков у пациентов с полной стернотомией. В группе мини-стернотомии отмечено более быстрое восстановление большинства показателей КЖ по данным опросника SF-36 через год после операции, включая суммирующие показатели физического и психологического компонентов здоровья («Физический компонент здоровья» – «Physical Health» (PH): $54,3 \pm 11,9$ и $58,2 \pm 8,2$ соответственно; $p = 0,046$; «Психологический компонент здоровья» – «Mental Health» (MH): $53,8 \pm 6,8$ и $57,8 \pm 9,5$ соответственно; $p = 0,013$). Кроме того, у пациентов с мини-доступом были более высокие показатели косметического результата по 5-балльной шкале ($4,08 \pm 0,8$ и $4,39 \pm 0,8$ балла соответственно; $p = 0,049$), а также более высокая заинтересованность пациентов в выполнении им операции из мини-доступа.
Заключение	Мини-стернотомия положительно влияет на болевой синдром, косметический результат и КЖ пациента, а также обеспечивает более короткие сроки реабилитации, возврата к работе и повседневной жизни в сравнении с полной стернотомией.
Ключевые слова	Аневризма корня аорты; протезирование аорты; качество жизни; мини-стернотомия; мини-инвазивная операция; болевой синдром; косметический эффект
Для цитирования	Charchyan E.R., Breshenkov D.G., Neizvestnykh D.P., Chakal D.A., Belov Yu.V. Quality of Life and Pain Syndrome in Patients With Thoracic Aorta Repair Using a Mini-Sternotomy. Kardiologiya. 2023;63(3):46–54. [Russian: Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Неизвестных Д.П., Чакал Д.А., Белов Ю.В. Качество жизни и болевой синдром при операциях на грудной аорте из мини-стернотомии. Кардиология. 2023;63(3):46–54].
Автор для переписки	Брешенков Денис Геннадьевич. E-mail: denisbreshenkov@gmail.com

Введение

Более 25 лет прошло с момента выполнения P.N. Rao и A.S. Kumar первых мини-инвазивных вмешательств на сердце. С целью улучшения качества жизни (КЖ) и косметического эффекта (КЭ) авторы провели протезирование аортального клапана у двух молодых пациентов из правосторонней мини-торакотомии в субмаммарной борозде [1]. В настоящее время результатами большинства крупных исследований доказаны преимущества мини-инвазивных методик, и частичной мини-стернотомии в том числе, у пациентов с патологией сердца и грудной аорты: снижение хирургической травмы, кровопотери, сроков реабилитации, болевого синдрома (БС) и улучшение КЖ.

КЖ и послеоперационный БС – основные параметры, показывающие степень удовлетворенности, физическое и психическое состояние здоровья пациента [2]. Послеоперационный БС носит преходящий характер с максимальной интенсивностью в 1-е сутки, которая обычно снижается на 3-и послеоперационные сутки, а в определенных случаях носит хронический характер [3]. Оценка КЖ является субъективным показателем, который отражает степень комфорта пациента после кардиохирургических вмешательств. Факторы, влияющие на КЖ, могут варьировать от КЭ и вида послеоперационных рубцов до грубого нарушения физического и социального функционирования. Концепция оценки КЖ опирается на субъективное восприятие пациентом его функционирования и благополучия.

Несмотря на то что некоторые показатели КЖ могут быть объективными, субъективное восприятие пациента необходимо для перевода этих показателей в реальную оценку [2].

С ростом популярности мини-инвазивных технологий и накоплением опыта операций из мини-доступа оценка влияния последних на КЖ пациента, послеоперационный БС, а также изучение динамики восстановления этих параметров являются важным этапом развития мини-инвазивных технологий в сердечно-сосудистой хирургии.

Цель

Определение влияния мини-инвазивных вмешательств на КЖ, БС и КЭ у пациентов с патологией грудного отдела аорты и сравнение данных результатов с группой традиционного доступа.

Материал и методы

В период с 2016 г. по 2020 г. из 226 пациентов с аневризматической болезнью проксимальной части грудного отдела аорты проспективно с 2017 г. были отобраны 77 (34%) пациентов с использованием мини-стернотомии. Для изучения различий между влиянием мини-стернотомии и традиционного доступа на КЖ и БС методом псевдорандомизации была сформирована контрольная группа пациентов ($n=77$) с полной стернотомией (рис. 1).

Оценка БС включала 3 компонента:

1. Оценивался пациентами по 5-балльной шкале на 3-и сутки после операции (5 – нестерпимая боль, анальгезия не помогает; 4 – нестерпимая боль, необходима опиоидная анальгезия/блокада; 3 – умеренный болевой синдром в движении, проходит в покое (требуется назначение нестероидных противовоспалительных средств и других неопиоидных анальгетиков); 2 – незначительный болевой синдром, в основном в области установки дренажей (не требует обезболивания); 1 – боли нет);

2. Использование анальгетиков, включая критерии «опиоидная анальгезия», «потребность в анальгетиках после выписки»;
3. Оценивался в ближайшем периоде по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли через 1 мес после операции и через 6 мес в покое и в движении.

Оценку КЖ проводили согласно общепринятой методике с помощью опросника Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36). Оценку проводили до операции, непосредственно после выписки из стационара и через 1 год после операции с целью изучения скорости реабилитации. Результаты оценки КЖ представлены в виде сравнения результатов опросника SF-36 в указанные временные периоды. Опросник, состоящий из 36 отдельных пунктов, сформирован по 8 группам: физическое функционирование (PF), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, связанное с физическим состоянием (RP), ролевое функционирование, вызванное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH), энергия/жизненная сила (VT), телесные боли (P) и общее состояние здоровья (GH). В совокупности 8 шкал можно объединить в 2 надгруппы более высокого порядка, представляющие физические и ментальные аспекты КЖ. Кроме того, исследование было дополнено изучением косметического эффекта по 5-балльной шкале через 6 мес после операции и опросником важности косметического эффекта и предпочтения выбора доступа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом центра. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

Статистический анализ выполнен в программе Jamovi version 1.2 (Project, 2019). Количественные данные представлены средним значением $\pm$ стандартное отклонение при нормальном распределении или в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) для признаков

Рисунок 1. Дизайн исследования



с распределением, отличным от нормального. Качественные параметры представлены в виде числовых значений с процентной долей от общего числа. Распределение выборки оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Количественные значения сравнивали с помощью критерия t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. При отличном от нормального распределении применяли критерий Вилкоксона для зависимых выборок и критерий Манна–Уитни для независимых. Для сравнения качественных переменных использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Кроме того, была определена

Таблица 1. Предоперационные характеристики групп

Показатель	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=77)	p
Возраст, годы	55 [37; 62]	53 [40,5; 62]	0,824
Пол, мужской	60 (77,9)	66 (85,7)	0,210
Рост, м	1,76 [1,7; 1,82]	1,76 [1,72; 1,82]	0,251
Масса тела, кг	83,9±14,8	87,4±15,3	0,154
ИМТ, кг/м ²	27,1 [23,8; 30,3]	26,6 [24,4; 30,5]	0,526
Избыточная масса тела	22 (28,6)	22 (28,6)	1,000
ППТ, м ²	2,02±0,193	2,06±0,206	0,194
СТД	28 (36,4)	24 (31,2)	0,496
ИБС	22 (28,6)	3 (3,9)	<0,001
Артериальная гипертензия	52 (67,5)	45 (58,4)	0,243
Онкозаболевание в анамнезе	6 (7,8)	6 (7,8)	1,000
ОНМК в анамнезе	5 (6,5)	1 (1,3)	0,096
Курение	24 (31,2)	31 (40,3)	0,239
ХОБЛ	9 (11,7)	9 (11,7)	1,000
Сахарный диабет	5 (6,5)	3 (3,9)	0,468
Периферический атеросклероз	11 (14,3)	21 (27,3)	0,047
Бикуспидальный АК	20 (26)	24 (31,2)	0,476
ФВ ЛЖ (%)	56,8±7,13	58±5,29	0,134
ХСН III–IV ФК по классификации НУНА	22 (28,6)	17 (22,1)	0,354
Нарушения проводимости	12 (15,6)	7 (9,1)	0,221
ФП	12 (15,6)	5 (6,5)	0,072
ХБП ≥III стадии	7 (9,1)	6 (7,8)	0,772
Аортальная недостаточность ≥3-й степени	48 (62,3)	54 (70,1)	0,307
Аортальный стеноз	15 (19,5)	9 (11,8)	0,194
Кальциноз АК	14 (18,2)	7 (9,1)	0,100
Аневризма корня аорты	66 (83,1)	59 (76,6)	0,216
Аневризма ВА	65 (84,4)	61 (79,2)	0,403
Аневризма дуги аорты	8 (10,4)	5 (6,5)	0,385

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абсолютное число (%), среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD), медианы и интерквартильного размаха (Me [Q₁; Q₃]). ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; СТД – соединительнотканная дисплазия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АК – аортальный клапан; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ВА – восходящая аорта.

на сила связи между переменными с вычислением коэффициента V Крамера и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). «Псевдорандомизацию» проводили методом «ближайшего соседа» в отношении 1:1, учитывая базовые характеристики групп. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Предоперационные параметры групп представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 55 (37–62) лет, во 2-й группе – 53 [40,5; 62] года. Группы достоверно различались по наличию ишемической болезни сердца – ИБС (p<0,001) и периферического атеросклероза (p=0,047), тогда как по остальным параметрам группы не различались.

Характеристика выполненных вмешательств и ближайшие результаты в исследуемых группах представлены в табл. 2. Группы достоверно не различались по данным параметрам.

Таблица 2. Характеристика выполненных вмешательств и ближайшие результаты

Показатель	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=77)	p
Операция Bentall–DeBono	43 (55,8)	43 (55,8)	1,000
Операция David	34 (44,2)	34 (44,2)	1,000
Неврологические осложнения (ОНМК, ТИА)	0	1 (1,3)	1,000
Инфаркт миокарда	1 (1,3)	1 (1,3)	1,000
Дыхательная недостаточность	6 (7,8)	4 (5,3)	0,746
ОПН	3 (3,9)	1 (1,3)	0,620
СПОН	1 (1,3)	0	1,000
Потребность в постоянном диализе	0	0	–
Рестернотомия по поводу кровотечения	4 (5,2)	1 (1,3)	0,367
Конверсия в полную стернотомию	—	2 (2,6)	—
Поверхностная раневая инфекция	2 (2,6)	3 (3,9)	1,000
Глубокая стерильная инфекция	5 (6,5)	1 (1,3)	0,209
Фибрилляция предсердий	15 (19,5)	11 (14,3)	0,519
Поперечная атриовентрикулярная блокада	7 (9,1)	3 (3,9)	0,327
Имплантация постоянного ЭКС	5 (6,5)	2 (2,6)	0,442
Ревизия периферического доступа	0	2 (2,6)	0,499
Послеоперационный делирий	1 (1,3)	1 (1,3)	1,000
Госпитальная летальность	0	1 (1,3)	1,000
30-дневная летальность	0	2 (2,6)	0,497

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абсолютное число (%). ОПН – острая почечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Таблица 3. Оценка болевого синдрома

Показатель	1-я группа (n=77)	2-я группа (n=77)	p	V Крамера	ОШ (95% ДИ)
Болевой синдром на 3-и сутки, баллы	1,53±0,68	1,3±0,674	0,031	—	—
Опиоидная анальгезия	12 (15,6)	6 (7,8)	0,128	0,121	2,185 (0,78–6,16)
Боль по ВАШ					
• в покое (выписка)	3 [1; 4]	3 [2; 4]	0,588	—	—
• в движении (выписка)	4,1±1,93	3,37±1,68	0,0315	—	—
• в покое (6 мес)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,631	—	—
• в движении (6 мес)	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,657	—	—
Анальгетики после операции	3 (5)	1 (1,75)	0,62	0,089	2,947 (0,298–29,19)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абсолютное число (%), среднего значения ± стандартное отклонение ($M \pm SD$), медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1; Q_3]$). ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Болевой синдром

При оценке БС (табл. 3) по 5-балльной шкале (указанной выше) на 3-и сутки после операции в группе мини-доступа отмечались достоверно более низкие показатели ($p=0,031$). Кроме того, в группе традиционного подхода шансы применения опиоидной анальгезии в раннем послеоперационном периоде увеличивались в 2,185 (95% ДИ 0,78–6,16) раза.

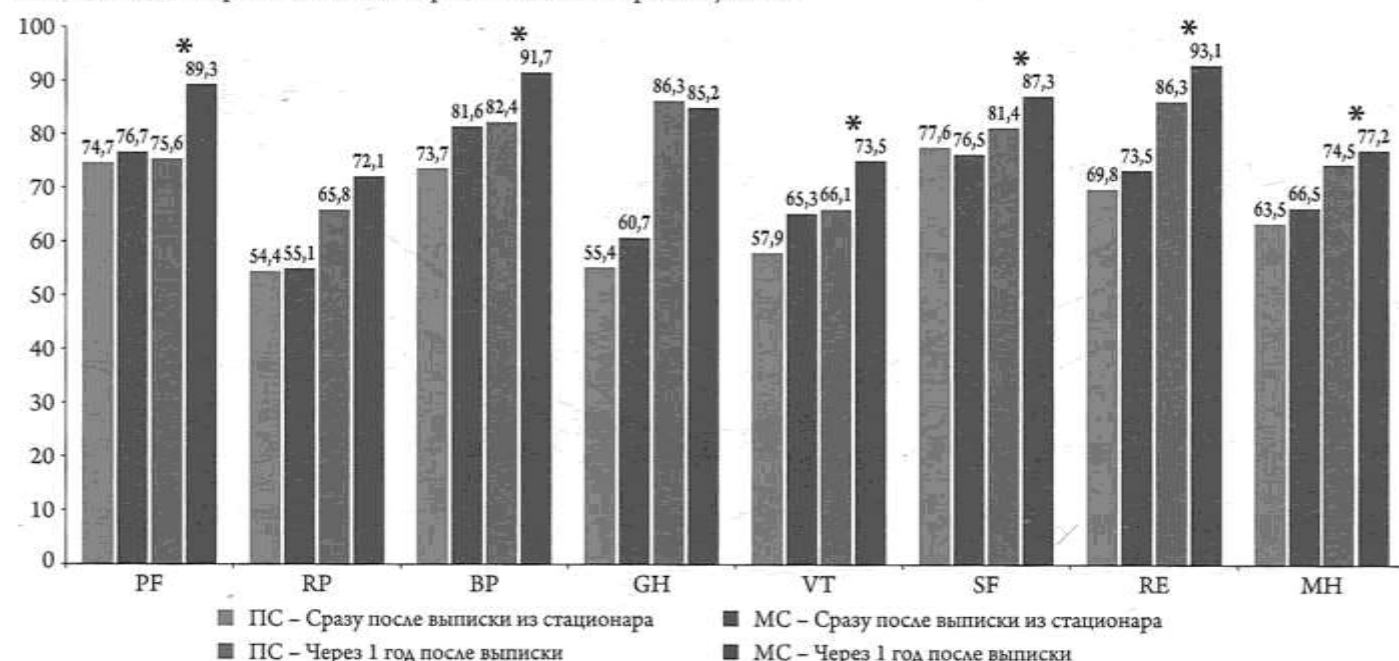
В отдаленном периоде изучены результаты анкетирования по ВАШ у 117 (75,9%) из 154 пациентов: 60 (51,3%) в 1-й группе против 57 (48,7%) во 2-й группе ($p=0,695$). При оценке БС пациентом по шкале ВАШ непосредственно после выписки результаты достоверно не различались между группами в покое ($p=0,588$), тог-

да как в движении в группе мини-стернотомии были достоверно ниже ($p=0,0315$). Через 6 мес после вмешательства БС в обеих группах был сопоставим как в покое ($p=0,631$), так и при движении ($p=0,657$). При оценке зависимости пациентов от приема анальгетиков в послеоперационном периоде данные были сопоставимы в обеих группах ($p=0,62$), однако отмечалась тенденция к увеличению шансов приема анальгетиков в группе полной стернотомии в 2,95 раза (95% ДИ 0,298–29,194).

Качество жизни

Данные полного анкетирования для оценки КЖ во все указанные временные промежутки получены у 110 (71,4%) из 154 пациентов: у 52 (47,27%) в 1-й

Рисунок 2. Результаты оценки качества жизни пациентов непосредственно после выписки и через 1 год после операции согласно опроснику SF-36



* – достоверные различия в группах. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role – Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее состояние здоровья (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH).

Таблица 4. Оценка качества жизни до операции в группах согласно опроснику SF-36

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=58)	p
Физическое функционирование	85,4±17,1	82,3±12,9	0,2826
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	58,3±11,4	60,1±13,6	0,4564
Интенсивность боли	94,81±6,9	97,6±11,51	0,3079
Общее состояние здоровья	84,6±16,1	72,7±21,3	0,0014
Жизненная активность	74±10,3	69,3±21	0,1477
Социальное функционирование	96,4±9,4	92,1±15,3	0,0835
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	79,6±19,5	89,5±17,5	0,0059
Психическое здоровье	62,3±13,6	58,9±12,3	0,1714

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD).

Таблица 5. Оценка качества жизни непосредственно после операции и через 1 год согласно опроснику SF-36

Показатель	Сразу после выписки из стационара			Через 1 год после операции		
	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=58)	p	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=58)	p
Физическое функционирование	74,7±20,56	76,7±18,68	0,594	75,6±13,3	89,3±22,9	0,0003
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	54,4±13,6	55,1±9,7	0,755	65,8±14,9	72,1±20,1	0,064
Интенсивность боли	73,7±25	81,6±23,51	0,091	82,4±11,7	91,7±13,7	0,0002
Общее состояние здоровья	55,4±25,18	60,7±18,58	0,209	86,3±20,56	85,2±17,2	0,7607
Жизненная активность	57,9±22,3	65,3±17,19	0,053	66,1±13,7	75,3±13,7	0,0006
Социальное функционирование	77,6±23,6	76,5±20,61	0,795	81,4±17,4	87,3±7,9	0,0217
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	69,8±21,2	73,5±26,5	0,424	86,3±10,1	93,1±14,3	0,0052
Психическое здоровье	63,5±21,16	66,5±17,42	0,417	74,5±16,9	77,2±14,8	0,3737

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD).

Рисунок 3. Динамика показателей физического (PH) и психологического (MH) компонентов здоровья согласно опроснику SF-36 в зависимости от временных интервалов (до, сразу после и через 1 год после операции)

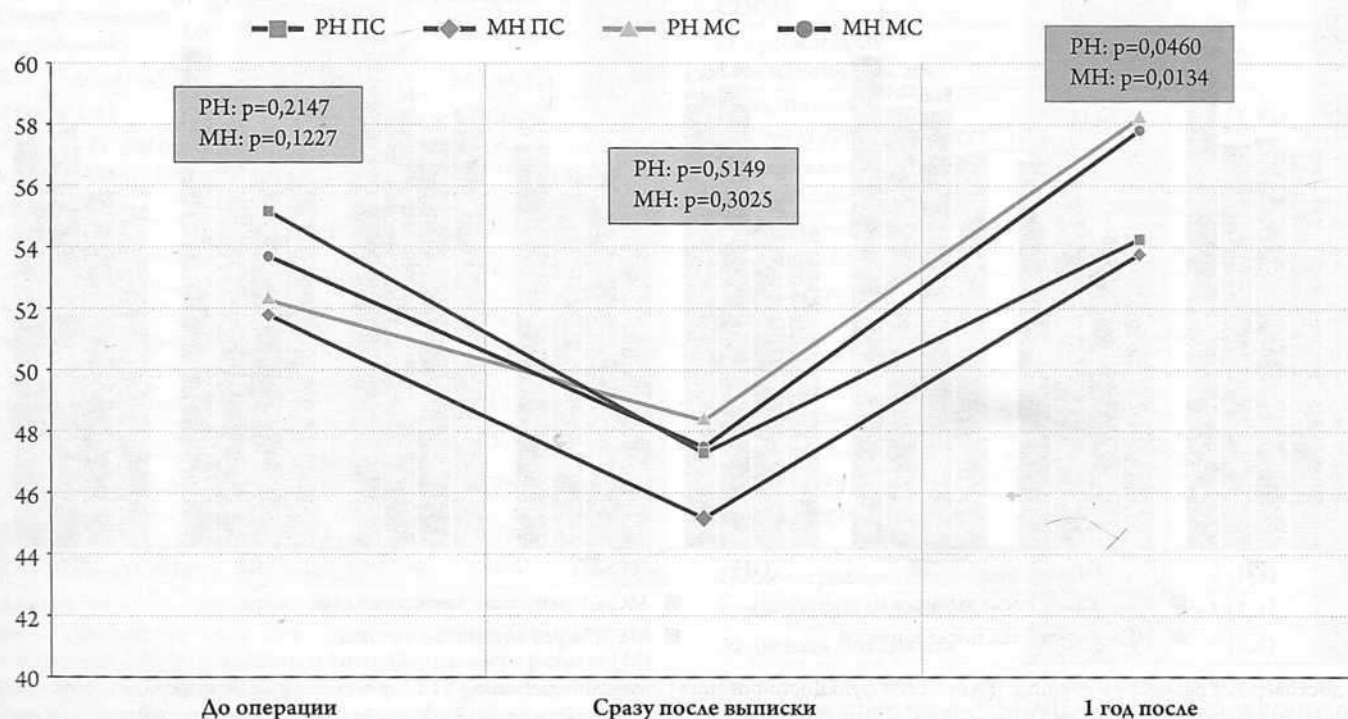


График отражает более быстрое восстановление пациентов после мини-инвазивных операций.

Физический компонент здоровья (Physical Health – PH), психологический компонент здоровья (Mental Health – MH).

группе против 58 (52,73%) во 2-й группе ($p=0,419$). При оценке исходных параметров КЖ, согласно опроснику SF-36 до операции, 1-й и 2-й групп достоверно различались по следующим показателям: общее здоровье – GH ($p=0,0014$) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – RE ($p=0,0059$). По остальным шкалам опросника группы были сопоставимы (табл. 4). Анализ данных опросника непосредственно после выписки и через 1 год показывает достоверные преимущества мини-инвазивного подхода и выявляет более быстрое восстановление показателей через 1 год (табл. 5). Через 1 год после вмешательства в группе мини-стернотомии достоверно выше были показатели по шкалам физического функционирования – PF ($p=0,0003$), интенсивности боли – BP ($p=0,0002$), жизненной активности – VT ($p=0,0006$), социального функционирования – SF ($p=0,0217$), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием – RE ($p=0,0052$; рис. 2). Кроме того, следует отметить, что при оценке динамики обобщенных показателей физического (PH) и психического здоровья (MH) достоверно более высокие показатели выявлены в группе мини-стернотомии («Физический компонент здоровья» (PH) в 1-й группе $54,3 \pm 11,9$ против $58,2 \pm 8,2$ во 2-й группе; $p=0,0460$; «Психологический компонент

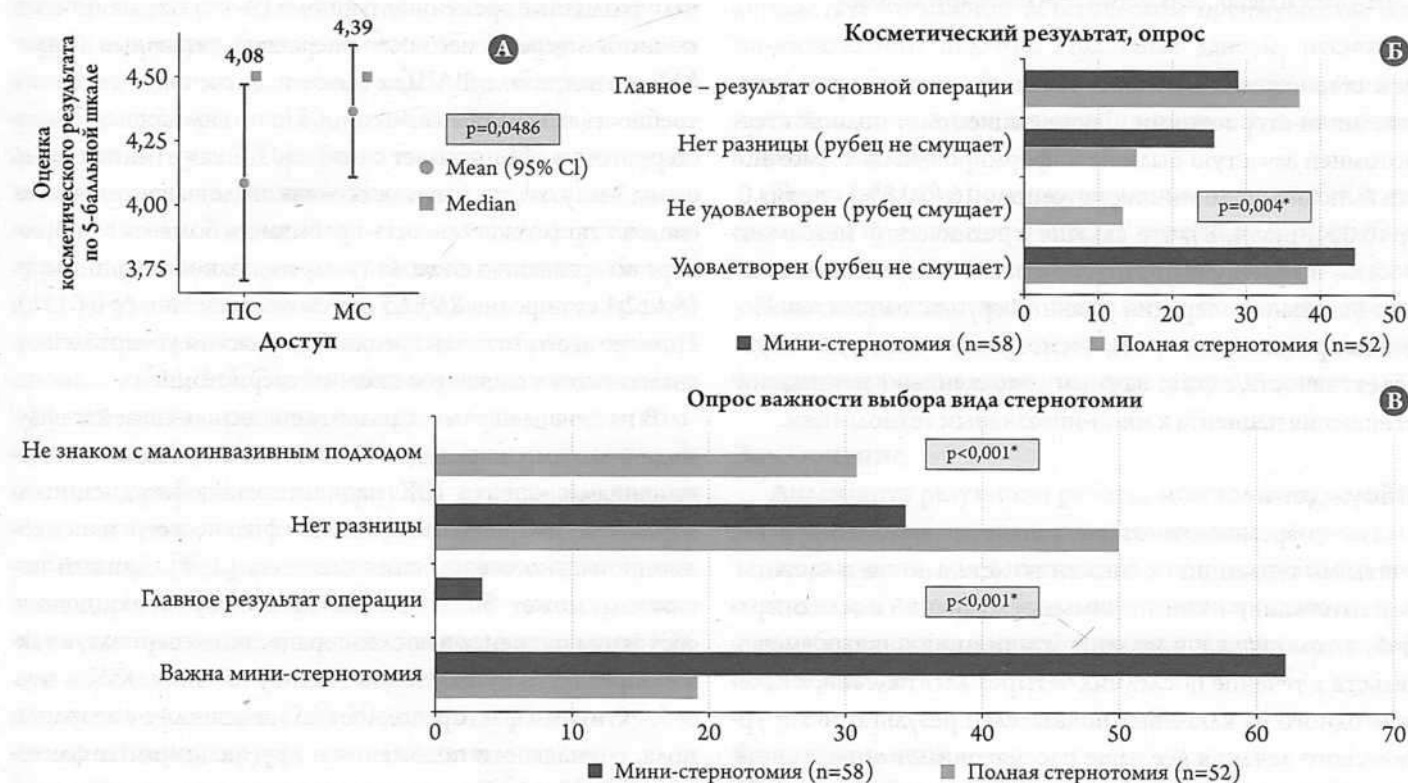
здоровья» (MH) в 1-й группе $53,8 \pm 6,8$ против $57,8 \pm 9,5$ во 2-й группе; $p=0,0134$; рис. 3).

Косметический результат

При оценке косметического эффекта ожидаемо были выявлены достоверные преимущества в группе мини-доступа. Так, при оценке косметического эффекта по 5-балльной шкале результат был выше в группе мини-стернотомии ($4,08 \pm 0,83$ и $4,39 \pm 0,799$ балла соответственно; $p=0,0486$; рис. 4, А). При анализе опросника важности косметического эффекта в повседневной жизни в отдаленном периоде пациенты группы с полной стернотомией достоверно чаще оказывались не удовлетворенными послеоперационным рубцом, тогда как в группе мини-доступа подобных случаев не было: 7 (13,5%) случаев против 0; $p=0,004$), что еще раз свидетельствует о важном эстетическом преимуществе мини-инвазивных технологий (рис. 4, Б), несмотря на субъективный характер полученных данных. В остальных вопросах опросника группы были сопоставимы (табл. 6).

При изучении важности выбора вида доступа для пациента аналогично был проведен опрос в отдаленном периоде: ожидаемо в группе мини-доступа достоверно чаще пациенты отмечали важность выбора мини-стернотомии ($p<0,001$). В 10 (19,5%) случаях пациенты в группе пол-

Рисунок 4. Оценка косметического эффекта и важности выбора мини-стернотомии в группах



А – оценка по 5-балльной шкале;

Б – результаты опроса важности косметического эффекта;

В – результаты опроса важности выбора вида стернотомии.

Таблица 6. Динамика показателей физического и психического здоровья согласно опроснику SF-36, косметический эффект и важность выбора вида стернотомии для пациента

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=58)	p
Косметический результат, балл	4,08±0,83	4,39±0,799	0,0486
Косметический результат, опрос			
• удовлетворен (рубец не смущает)	20 (38,5)	26 (44,8)	0,500
• неудовлетворен (рубец смущает)	7 (13,5)	0	0,004
• нет разницы (рубец не смущает)	8 (15,4)	15 (25,8)	0,178
• главное – результат основной операции	17 (37,2)	17 (29)	0,702
Важность выбора вида стернотомии			
• важна мини-стернотомия	10 (19,2)	36 (62,1)	<0,001
• главное – результат операции	0	2 (3,4)	0,177
• нет разницы	26 (50)	20 (34,4)	0,100
• не знаком с малоинвазивным подходом	16 (30,8)	0	<0,001
РН до операции (SF-36), баллы	55,2±11,9	52,3±12,4	0,2147
МН до операции (SF-36), баллы	51,8±5,5	53,7±7,1	0,1227
РН непосредственно после выписки (SF-36), баллы	47,3±9,81	48,4±7,82	0,5149
МН непосредственно после выписки (SF-36), баллы	45,2±12,9	47,5±10,35	0,3025
РН через 1 год (SF-36), баллы	54,3±11,9	58,2±8,2	0,0460
МН через 1 год (SF-36), баллы	53,8±6,8	57,8±9,5	0,0134

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абсолютного числа (%), среднего значения ± стандартное отклонение (M±SD). РН – Physical health, физический компонент здоровья; МН – Mental Health, психологический компонент здоровья.

ной стернотомии отметили также возможные преимущества мини-стернотомии. Также пациенты с полной стернотомией зачастую были не информированы о возможности выполнения мини-стернотомии – 16 (30,8%) против 0 (p<0,001; рис. 4, В), что связано с технической невозможностью и наличием противопоказаний к выполнению мини-инвазивной операции у данной группы пациентов. Подобные результаты опроса, несмотря на их недостаточную объективность, служат важным дополнением в понимании отношения пациента к мини-инвазивным технологиям.

Обсуждение

На современном этапе развития кардиохирургии, учитывая тенденцию к снижению летальности и частоты развития клинически значимых осложнений после операций, в том числе с появлением мини-инвазивных вмешательств в течение последних четырех десятилетий, в качестве одного из ключевых показателей результатов хирургического лечения все чаще рассматривают определение воздействия на функциональное состояние пациентов, их работоспособность и время, необходимое на полную реабилитацию и улучшение повседневной жизнедеятельности. Помимо симптомов основного заболевания,

а также непосредственного времени, проведенного в стационаре, количественная оценка КЖ и БС методом анкетирования в послеоперационном периоде является немаловажным фактором.

Оценка БС является одним из самых перспективных направлений в сравнении полной и мини-стернотомии, но в то же время остается самым субъективным фактором ввиду разного болевого порога у пациентов. Несмотря на разногласия во времени оценки БС, отсутствует также стандартизация в методах определения интенсивности БС. Так, многие авторы ориентируются на шкалы БС, заполняемые как самими пациентами [4], так и медперсоналом [5], другие авторы стараются в целях объективизации полученных данных ориентироваться на дозировку введенных анальгетиков [3]. Даже несмотря на такой подход, существует эффект несоответствия. Так, J. Calderon и соавт. [6] использовали, помимо ВАШ БС, управляемые пациентом помпы-инъекторы с опиоидными анальгетиками, в результате чего получили эффект несоответствия: в группе мини-стернотомии при более высоких показателях БС количество введенных анальгетиков было достоверно меньше, чем в группе полной стернотомии. Авторы связывают это с тем, что пациенты в группе мини-стернотомии психологически ощущали меньшую травму и объем вмешательства и не использовали помпу-инъектор [6]. Крупные же исследования не выявили достоверных различий БС у пациентов с полной и мини-стернотомией [7, 8]. В нашем исследовании мы использовали различные временные периоды (3-и сутки, на момент выписки и через 6 мес после операции), различные шкалы (5-балльная шкала, ВАШ) в покое и движении, а также потребность пациента в анальгезии. По нашим данным, мини-стернотомия обеспечивает снижение БС как в раннем периоде на 3-и сутки, так и при движениях после выписки, а также снижает продолжительность пребывания больных в стационаре по сравнению с таковой в случае полной стернотомии (8,1±2,1 сут против 8,9±2,5 сут соответственно; p>0,0331). Помимо этого, отмечен тренд в более частом употреблении анальгетиков у пациентов с полной стернотомией.

В настоящее время, с развитием тесных связей между медицинскими науками и психолого-социальными дисциплинами, оценка КЖ пациента стала междисциплинарным суммарным показателем физического и психоэмоционального состояния пациента [2, 9]. Данный показатель может быть важным предиктором ухудшения состояния пациента в послеоперационном периоде, а также определять ту или иную тактику лечения. КЖ – это субъективный фактор, полностью зависящий от возраста, пола, социального положения и других значимых факторов [2, 3, 10, 11]. Учитывая это, в нашем исследовании мы ориентировались не на абсолютные показатели, а на динамику КЖ в послеоперационном периоде и сроки реабилитации пациента. Основным методом оценки КЖ яв-

ляется применение опросников (SF-12, SF-36, MQOL, WHOQOL, GQOL и др.) в определенный временной период [9, 12, 13]. Следует также подчеркнуть, что многие авторы отмечают отсутствие корреляции между КЖ и такими показателями, как длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре, осложнения и др. [2, 14, 15]. Данные литературы резко различаются как в пользу мини-доступа, так и в пользу традиционного доступа. К сожалению, в данном вопросе практически отсутствует стандартизация, с чем связано отсутствие в крупных обзорах и метаанализах оценки подобных показателей [7, 8]. Более того многие авторы утверждают, что несмотря на общую тенденцию к ухудшению КЖ после операции, мини-инвазивные вмешательства могут и улучшить КЖ [16–21].

В нашем исследовании мы использовали наиболее часто применяемый опросник SF-36 в различные временные периоды: предоперационное состояние, непосредственно после выписки и через 1 год после операции. Из важных результатов работы отмечено более быстрое восстановление многих показателей шкалы через год после операции, включая суммирующие показатели физического и психологического компонентов здоровья. Мы считаем это важным выводом работы, который доказывает более быструю реабилитацию пациентов с мини-доступом в послеоперационном периоде.

Косметический эффект также является одним из ведущих преимуществ мини-инвазивного вмешательства, который напрямую зависит от восприятия пациентом его внешнего вида и психоэмоционального настроения. Например, пионеры мини-инвазивного подхода в отечественной хирургии Ю.В. Белов и соавт. [22] свое первое вмешательство у молодого пациента выполнили именно с целью достижения косметического эффекта из поперечной мини-стернотомии. Однако не стоит забывать, что при уменьшении кожного разреза техническая сложность выполнения вмешательства растет обратно пропорционально [23, 24]. С целью обеспечения косметического эффекта активно развиваются технологии в виде использования видеоскопического оборудования, роботических систем, периферической перфузии и специализированных инструментов и канюль. Грубый постстернотомный рубец может обеспечить не только снижение самооценки и эмоциональное расстройство пациента после успешного вмешательства, но и вызвать значимое ухудшение КЖ при определенных обстоятельствах, особенно у молодых пациентов и женщин [25]. У пациентов имеется 3 типа ожиданий перед хирургическим вмешательством:

- 1) необходимость хирургического лечения заболевания и надежда на успех;
- 2) психологический стресс;
- 3) социальные переживания [26].

Таким образом, если величина и локализация рубца могут повлиять на психическое функционирование пациента, то этот фактор необходимо учитывать при проведении операции. Психологическое функционирование и косметический эффект редко рассматриваются в литературе, с чем связано ограниченное количество исследований, оценивающих данные факторы. Психоэмоциональное состояние и удовлетворенность пациента могут не только влиять на осложнения и летальность, но и способствовать выздоровлению пациента. В кардиохирургии для пациента остро ощутимы положительные и негативные ожидания: с одной стороны – регрессия симптоматики, улучшение качества и продолжительности жизни, с другой – высокие риски развития клинически значимых осложнений, летального исхода и изменения внешнего вида. Так, М. Massetti и соавт. [25, 26] показали на группе молодых пациенток с коррекцией дефекта межпредсердной перегородки из мини-тораотомии, что основным в сознании пациенток оставалось ожидание излечения заболевания сердца, однако в итоге результат определялся внешним видом после операции: чувство разочарования возникало у пациенток в результате покупки нижнего белья, одежды, занятий спортом и другой социальной деятельности. В нашей работе нам удалось доказать более высокие показатели косметического эффекта в группе мини-стернотомии, а также высокую заинтересованность пациентов в выполнении мини-доступа, что еще раз свидетельствует о важном эстетическом преимуществе мини-инвазивного подхода. Подобные данные, несмотря на недостаточную объективность, служат важным дополнением в понимании отношения пациента к малоинвазивному подходу.

Таким образом, полученные данные оценки КЖ и социального функционирования в сочетании с потребностями пациента являются необходимым дополнением к изучению мини-инвазивных технологий, поскольку отражают непосредственное физическое и психоэмоциональное функционирование пациента в повседневной жизни.

Заключение

Анализируя результаты работы, можно сделать вывод, что мини-стернотомия положительно влияет на реабилитацию пациента, как физического, так и ментального его состояния, и связана с более короткими сроками возврата к работе и повседневной жизни в сравнении с полной стернотомией.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 21.02.2022

1. Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Texas Heart Institute Journal*. 1993;20(4):307–8. PMID: 8298332
2. Holmes SD, Fornaresio LM, Shuman DJ, Pritchard G, Ad N. Health-Related Quality of Life after Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2016;11(2):128–33. DOI: 10.1097/imi.0000000000000255
3. Walther T, Falk V, Metz S, Diegeler A, Battellini R, Autschbach R et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;67(6):1643–7. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)00284-2
4. Dogan S, Dzemali O, Wimmer-Greinecker G, Derra P, Doss M, Khan MF et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a prospective randomized trial. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2003;12(1):76–80. PMID: 12578340
5. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation? A prospective randomized study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002;73(2):460–5. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)03402-6
6. Calderon J, Richebe P, Guibaud JP, Coiffic A, Branchard O, Asselineau J et al. Prospective Randomized Study of Early Pulmonary Evaluation of Patients Scheduled for Aortic Valve Surgery Performed by Ministernotomy or Total Median Sternotomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2009;23(6):795–801. DOI: 10.1053/j.jvca.2009.03.011
7. Harky A, Al-Adhami A, Chan JSK, Wong CHM, Bashir M. Minimally Invasive Versus Conventional Aortic Root Replacement - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(12):1841–51. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.10.023
8. Rayner TA, Harrison S, Rival P, Mahoney DE, Caputo M, Angelini GD et al. Minimally invasive versus conventional surgery of the ascending aorta and root: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;57(1):8–17. DOI: 10.1093/ejcts/ezz177
9. The Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine*. 1998;46(12):1569–85. DOI: 10.1016/S0277-9536(98)00009-4
10. Amonn K, Stortecky S, Brinks H, Gahl B, Windecker S, Wenaweser P et al. Quality of life in high-risk patients: comparison of transcatheter aortic valve implantation with surgical aortic valve replacement†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(1):34–42. DOI: 10.1093/ejcts/ezs173
11. Shan L, Saxena A, McMahon R, Wilson A, Newcomb A. A systematic review on the quality of life benefits after aortic valve replacement in the elderly. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;145(5):1173–89. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.01.004
12. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;1(1):60. DOI: 10.1186/1477-7525-1-60
13. Hardt J. A new questionnaire for measuring quality of life - the Stark QoL. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015;13(1):174. DOI: 10.1186/s12955-015-0367-5
14. Goruleva M.V., Ganenko O.S., Kovaltsova R.S., Kutuzova A.E., Petrova N.N., Demchenko E.A. et al. Quality of life and psycho-cognitive condition in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(9):68–71. [Russian: Горулева М.В., Ганенко О.С., Ковальцова Р.С., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Демченко Е.А. и др. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Российский Кардиологический Журнал* 2014;19(9):68–71]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-68-71
15. Nikonov S.F., Olofinskaya I.E., Bagiyani L.S. A study of the quality of life in elderly patients after heart surgery. *Quality Clinical Practice*. 2003;1:56–9. [Russian: Никонов С.Ф., Олофинская И.Е., Багиян Л.С. Исследование качества жизни у пожилых больных после операции на сердце. *Качественная Клиническая Практика*. 2003;1:56–9]
16. Charchyan E.R., Breshenkov D.G., Belov Yu.V. Minimally invasive approach in thoracic aortic surgery: a single center experience. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(6):522–35. [Russian: Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Белов Ю.В. Миниминвазивный подход в хирургии грудной аорты: опыт одного центра. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(6):522–35]. DOI: 10.17116/kardio201912061522
17. Muratov R.M., Shamsiev G.A., Midinov A.Sh., Babenko S.I., Chekaeva T.V. J-shaped mini-sternotomy in surgical treatment of pathology of the aorta and aortic valve after cardiac surgical intervention performed earlier. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;3:4–8. [Russian: Муратов Р.М., Шамсиев Г.А., Мидинов А.Ш., Бабенко С.И., Чекаева Т.В. J-образная министернотомия при хирургическом лечении патологии аорты и аортального клапана после ранее выполненного хирургического вмешательства на сердце. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;3:4–8]
18. Snegirev M.A., Payvin A.A., Khubulava G.G. Minimally invasive aortic valve replacement. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;58(1):23–9. [Russian: Снегирев М.А., Пайвин А.А., Хубулава Г.Г. Миниминвазивное протезирование аортального клапана. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;58(1):23–9]
19. Boldyrev S.Yu., Kaleda V.I., Efremenko Yu.V., Barbukhatti K.O., Porokhanov V.A. Minimally invasive ascending aortic replacement in patient with chronic aortic dissection type A. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;3:80–3. [Russian: Болдырев С.Ю., Каледа В.И., Ефременко Ю.В., Барбухатти К.О., Порханов В.А. Протезирование восходящей аорты из минидоступа у пациента с хронической диссекцией аорты типа А. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3:80–3]. DOI: 10.17116/hirurgia201903180
20. Chernov I.I., Makeev S.A., Kozmin D.Yu., Tarasov D.G. Multivalve heart surgery through a mini-access. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal*. 2018;6(1(19)):21–6. [Russian: Чернов И.И., Макиев С.А., Козьмин Д.Ю., Тарасов Д.Г. Коррекция многоклапанных пороков сердца из минидоступа. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2018;6(1(19)):21–6]
21. Rosseikin E.V., Kobzev E.E., Bazylev V.V. Minimally invasive Ozaki technique. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(3):142–55. [Russian: Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е., Базылев В.В. Операция Ozaki из минидоступа. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2019;25(3):142–55]. DOI: 10.33529/ANGIO2019319
22. Belov Yu.V., Gens A.P., Stepanenko A.B. Mini-access aortic valve replacement. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1998;157(3):47–9. [Russian: Белов Ю.В., Генс А.П., Степаненко А.Б. Протезирование аортального клапана из минидоступа. *Вестник Хирургии им. И.И. Грекова*. 1998;157(3):47–9]
23. Charchyan E.R., Breshenkov D.G., Belov Yu.V. Results of Minimally Invasive Valve-Sparing Aortic Root Valve Surgery: Propensity Score Matching Analysis. *Kardiologia*. 2020;60(7):91–7. [Russian: Чарчян Э.Р., Брешенков Д.Г., Белов Ю.В. Результаты миниминвазивных клапансохраняющих вмешательств на корне аорты: анализ с применением метода «псевдорандомизации». *Кардиология*. 2020;60(7):91–7]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1098
24. Akopov G.A., Govorova T.N., Ivanov A.S. Valve-sparing operations on the aortic valve and the ascending aorta: radical correction of congenital and acquired heart diseases. Immediate outcomes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(1):84–90. [Russian: Акопов Г.А., Говорова Т.Н., Иванов А.С. Клапансохраняющие операции на аортальном клапане и восходящей аорте при радикальной коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца. Непосредственные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):84–90]. DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-84-90
25. Massetti M, Babatasi G, Rossi A, Neri E, Bhooyroo S, Zitouni S et al. Operation for atrial septal defect through a right anterolateral thoracotomy: Current outcome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;62(4):1100–3. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00440-7
26. Massetti M, Nataf P, Babatasi G, Khayat A. Cosmetic aspects in minimally invasive cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999;16(Suppl 2):S73–75. PMID: 10613561

Охота С.Д.¹, Козлов С.Г.¹, Автаева Ю.Н.¹, Мельников И.С.^{1,2},
Гурия К.Г.¹, Shang-Rong Ji³, Wu Yi⁴, Габбасов З.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

³ MOE Key Laboratory of Cell Activities and Stress Adaptations, School of Life Sciences, Lanzhou University, China

⁴ MOE Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University, China

Опосредованная фактором фон Виллебранда адгезия тромбоцитов у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца

Цель	Изучение опосредованной фактором фон Виллебранда (ФВ) адгезии тромбоцитов у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материал и методы	В исследование было включено 58 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 45 мужчин в возрасте до 55 лет, с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 13 женщин в возрасте до 65 лет, с манифестацией ИБС до 60 лет. Контрольная группа включала в себя 33 пациента: 13 мужчин до 55 лет и 20 женщин до 65 лет без ИБС. У всех пациентов исследовали адгезию тромбоцитов к коллагеновой поверхности при скорости сдвига 1300 c^{-1} посредством оценки интенсивности рассеянного лазерного излучения от покрытой коллагеном оптической подложки в проточной камере микрофлюидного устройства по истечении 15-минутной циркуляции цельной крови в ней. У пациентов обеих групп проведено сопоставление выраженности снижения адгезии тромбоцитов после добавления в кровь моноклональных антител (мАт) к рецепторам тромбоцитов гликопротеинам Ib (GPIb), блокирующих взаимодействие этих рецепторов с ФВ.
Результаты	У пациентов с преждевременной ИБС снижение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb тромбоцитов было значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы (74,8% (55,6; 82,7) против 28,9% (-9,8; 50,5), $p < 0,001$). Медиана снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb во всей выборке составила 62,8% (52,2; 71,2). С поправкой на традиционные факторы риска ИБС снижение $\geq 62,8\%$ адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb увеличивало вероятность наличия преждевременной ИБС (ОШ=9,84, 95% ДИ 2,80–34,59; $p < 0,001$).
Заключение	Блокирование взаимодействия рецепторов GPIb с ФВ при повышенной скорости сдвига у пациентов с преждевременной ИБС приводит к большему снижению адгезии тромбоцитов, чем у пациентов без данного заболевания. Это позволяет предположить, что чрезмерное взаимодействие ФВ с тромбоцитами может участвовать в патогенезе преждевременной ИБС.
Ключевые слова	Фактор фон Виллебранда; адгезия тромбоцитов; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Okhota S.D., Kozlov S.G., Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Guria K.G., Shang-Rong Ji et al. Platelet adhesion mediated by von Willebrand factor in patients with premature coronary artery disease. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(3):55–60. [Russian: Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Гурия К.Г., Shang-Rong Ji и др. Опосредованная фактором фон Виллебранда адгезия тромбоцитов у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):55–60].
Автор для переписки	Габбасов Зуфар Ахнафович. E-mail: zulfargabbasov@yandex.ru

Введение

Вероятность возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается с возрастом. Однако она может возникать у лиц молодого возраста, а ее первым проявлением часто является инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Преждевременная ИБС, к которой относят ИБС, возникшую в возрасте до 55 лет у мужчин или до 65 лет у женщин, является агрессивным заболеванием, часто приводящим к ранней смерти и возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Образование окклюдировующего тромбоза коронарных артерий, обуславливаю-

го развитие ИМ, зависит от состояния системы гемостаза. Очевидно, что у лиц с повышенной склонностью к тромбообразованию вероятность возникновения окклюдировующего тромбоза будет выше. С учетом часто острого начала, а также агрессивного течения преждевременной ИБС, мы предположили, что подобные события могут быть связаны с особенностями пристеночного тромбообразования в условиях высоких скоростей сдвига, которые характерны для стенозированных артерий. Одним из ключевых факторов системы гемостаза, который принимает участие в тромбообразовании, является фактор фон Виллебранда

(ФВ). Целью настоящего исследования явилось изучение опосредованной ФВ адгезии тромбоцитов к коллагеновой поверхности в условиях высоких скоростей сдвига у пациентов с преждевременной ИБС.

Материал и методы

Участники исследования

В исследование было включено 58 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 45 мужчин в возрасте до 55 лет, с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 13 женщин в возрасте до 65 лет, с манифестацией ИБС до 60 лет, у которых при коронароангиографии (КАГ) было выявлено гемодинамически значимое поражение коронарных артерий. Контрольная группа включала в себя 33 пациента: 13 мужчин до 55 лет и 20 женщин до 65 лет, у которых отсутствовали клинические проявления ИБС и не было выявлено стенозирующего коронарного атеросклероза при КАГ и/или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий при подозрении на ИБС. Показания для проведения КАГ и/или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий у пациентов контрольной группы определялись их лечащими врачами. Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий считали поражение, приводящее к уменьшению диаметра просвета ствола левой коронарной артерии, и/или магистральной коронарной артерии (передней нисходящей, огибающей, правой), и/или ветви второго порядка диаметром >2 мм на 50% и более [3].

В исследование не включали пациентов с семейной гиперхолестеринемией, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) $>4,9$ ммоль/л, нестабильной стенокардией, в первые 2 месяца после перенесенного ИМ, шунтирования или ангиопластики коронарных артерий, с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка $<40\%$, постоянной формой фибрилляции/трепетания предсердий, стенозом устья аорты или левого атриовентрикулярного отверстия, наследственными и приобретенными коагулопатиями, злокачественными новообразованиями, клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания в течение двух предшествующих месяцев.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол №262 от 30.11.20г.) и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964 г. У всех пациентов было получено информированное согласие в письменной форме.

Материал

Для покрытия оптической подложки слоем коллагена ее поверхность инкубировали с раствором коллагена в концентрации 0,1 мг/мл в течение 2 часов при комнат-

ной температуре. Стеклянную поверхность оптической подложки перед покрытием коллагеном очищали 70%-м раствором этилового спирта. В работе использовали коллаген крысы типа I и фосфатно-солевой буфер производства фирмы Sigma (США), моноклональные антитела (мАт) кролика к рецепторам GPIIb тромбоцитов человека фирмы ИМТЕК (Россия). Растворы коллагена хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$, мАт – при -70°C .

Получение образцов цельной крови

Забор крови осуществляли из локтевой вены в вакуумные пробирки S-Monovette (Sarstedt, Германия), содержащие 100 мкМ D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметилкетона (Enzo, США). Все эксперименты проводились в течение 2 часов после забора крови.

Измерение адгезии тромбоцитов к коллагеновой поверхности

В лаборатории клеточного гемостаза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России создано микрофлюидное устройство для регистрации кинетики адгезии клеток крови к белковой поверхности в условиях контролируемого потока [4, 5]. Устройство состоит из проточной камеры с оптической подложкой с коллагеновым покрытием, перистальтического насоса, обеспечивающего движение крови через проточную камеру, источника лазерного излучения, фотодетектора и аналогово-цифрового преобразователя, подключенного к компьютеру (рис. 1). На первом этапе эксперимента цельная кровь помещалась в микропробирку и подсоединялась к системе, обеспечивающей движение крови в проточной камере. Лазерное излучение направлялось на оптическую подложку проточной камеры, на которую был нанесен коллаген. Рассеянное лазерное излучение улавливалось фотодетектором. При включении устройства цельная кровь двигалась внутри проточной камеры с заданной скоростью. Скорость сдвига при этом составляла $\approx 1300\text{ с}^{-1}$, что считают умеренным ее повышением, характерным для артерий с умеренным стенозированием просвета [6]. Форменные элементы крови, в первую очередь тромбоциты, проходя внутри проточной камеры, взаимодействовали с коллагеновым покрытием и адгезировали к нему. Это вызывало рассеяние лазерного излучения, которое нарастало по мере увеличения количества адгезированных клеток на поверхности подложки. Регистрируемое фотодетектором рассеянное лазерное излучение преобразовывалось в электрическое напряжение и измерялось в милливольты (мВ). Таким образом, нарастание электрического напряжения на выходе фотодетектора отражало увеличение степени адгезии клеток к подложке с коллагеновым покрытием. Циркуляция крови в системе и регистрация сигнала фотодетектора осуществлялись

Рисунок 1. Микрофлюидное устройство для регистрации кинетики адгезии тромбоцитов в условиях контролируемого потока



в течение 15 минут. Степень адгезии тромбоцитов определяли по максимальному значению сигнала фотодетектора по окончании 15-минутной циркуляции. Запись и обработка регистрируемого фотодетектором изменения интенсивности рассеянного света производились с помощью программного обеспечения L-Graph 2 версия 2.35.16 (L-CARD, РФ), которое позволяло представить эти изменения в виде графика. На втором этапе эксперимента в цельную кровь добавляли 10 мкг мАт к рецепторам GPIIb

тромбоцитов и повторяли 15-минутную циркуляцию крови через новую протоочную камеру. Результаты измерений сопоставляли между группами пациентов.

Статистический анализ

Собранные в ходе исследования количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, а также в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерий Манна-Уитни – при сравнении количественных признаков в двух независимых группах, критерий Краскела-Уоллиса – при сравнении количественных признаков в трех и более независимых группах, критерий Вилкоксона – при сравнении количественных признаков в двух зависимых группах. Связь между величиной снижения опосредованной GPIIb адгезии тромбоцитов и наличием преждевременной ИБС, выраженную через отношение шансов, оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05. Все тесты были двусторонними. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica v. 6.0 («StatSoft Inc.», США) и SPSS Statistics v. 17.0 («SPSS Inc.», США).

Таблица 1. Клиническая характеристика

Показатель	Преждевременная ИБС (n=58)	Контрольная группа (n=33)	p
Возраст, лет	52,6 $\pm$ 5,7	46,3 $\pm$ 10,8	0,0005
Мужчины/женщины, n (%)	45 (78)/13 (22)	13 (40)/20 (60)	0,0005
Неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, n (%)	14 (24,1)	7 (21,2)	0,8
Гиперлипидемия, n (%)	54 (93,1)	25 (75,7)	0,02
Курение, n (%)	33 (56,9)	12 (36,3)	0,08
Активный курильщик, n (%)	18 (54,6)	5 (41,6)	0,1
Бывший курильщик, n (%)	15 (45,4)	7 (58,4)	0,7
Индекс курильщика	34,2 $\pm$ 17,7	12,5 $\pm$ 9,3	0,0007
Злостный курильщик, n (%)	23 (69,7)	2 (16,6)	0,0004
Ожирение, n (%)	33 (56,9)	18 (54,5)	0,8
Сахарный диабет, n (%)	14 (24,1)	1 (3)	0,008
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (93,1)	24 (72,7)	0,01

ИБС – ишемическая болезнь сердца; индекс курильщика – среднее количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на количество лет курения и деленное на 20; злостный курильщик – индекс курильщика ≥ 25 .

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика больных с преждевременной ИБС и пациентов контрольной группы, вошедших в исследование. Пациенты обеих групп не отличались по наличию ожирения и неблагоприятной наследственности в отношении ИБС. Пациенты с преждевременной ИБС чаще являлись мужчинами, чаще имели сахарный диабет, артериальную гипертензию и гиперлипидемию. Пациенты обеих групп имели сопоставимое количество активных курильщиков и тех, кто прекратил курить более чем за 6 месяцев до включения в исследование. У пациентов с преждевременной ИБС был выше индекс курильщика. Они также чаще являлись злостыми курильщиками.

Среди пациентов с преждевременной ИБС ее первые клинические проявления возникали в среднем в возрасте 47 $\pm$ 6 лет. В 43% случаев первым проявлением ИБС был ИМ. Частота возникновения ИМ, как первого проявления ИБС, не отличалась у мужчин и у женщин. До включения в исследование 64% пациентов подверглись стентированию коронарных артерий, 9% больных – шунтированию коронарных артерий. Гемодинамически значимое поражение передней нисходящей артерии по данным КАГ было выявлено у 72%, огибающей артерии – у 47%, правой коронарной артерии –

у 55%, основного ствола левой коронарной артерии – у 13% больных.

Результаты оценки адгезии тромбоцитов в зависимости от принимаемой пациентами антитромбоцитарной терапии представлены в таблице 2. Было выявлено различие по степени адгезии в исходных измерениях ($p=0,04$). По степени адгезии при блокировании GPIIb рецепторов тромбоцитов и по относительному изменению адгезии после блокирования рецепторов к GPIIb в сравнении с ее исходным значением, выраженному в %, различий между пациентами, принимавшими ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, двойную антитромбоцитарную терапию и находившимися без терапии, не было выявлено. Таким образом, снижение степени адгезии тромбоцитов при блокировании рецепторов GPIIb не зависело от антитромбоцитарной терапии.

Результаты оценки адгезии тромбоцитов у пациентов с преждевременной ИБС и у пациентов без ИБС представлены в таблице 3. У пациентов с преждевременной ИБС значение адгезии тромбоцитов, которое оценивалось по максимальному увеличению интенсивности рассеянного лазерного излучения, равнялось в среднем 9,1 мВ, а после добавления в кровь мАт к рецепторам GPIIb тромбоцитов – 2,5 мВ, что было на 74,8% (55,6; 82,7) меньше, чем без блокирования рецепторов GPIIb. У пациентов контрольной группы значение адгезии тромбоцитов после циркуляции цельной крови без добавления в нее мАт к рецепторам GPIIb тромбоцитов равнялось в среднем 15,2 мВ, после блокирования мАт рецепторов GPIIb – 11,3 мВ, что было на 28,9% (9,8; 50,5) меньше, чем без блокирования рецепторов GPIIb. Во всей выборке пациентов медиана снижения адгезии тромбоцитов после блокирования GPIIb составила 62,8% (52,2; 71,2). Блокирование мАт взаимодействия рецепторов GPIIb тромбоцитов с ФВ в крови пациентов с преждевременной ИБС приводило к больше-

Таблица 2. Адгезия тромбоцитов в зависимости от антитромбоцитарной терапии

Анти-тромбоцитарная терапия	Число пациентов	Исходная адгезия, мВ	Адгезия после добавления мАт к GPIIb, мВ	Δ , %
Без терапии	5	9,9 (5,9; 13,3)	2,6 (1,4; 5,5)	70,3 (51,7; 82,4)
АСК	11	11,0 (8,3; 15,9)	3,5 (1,7; 10,1)	55,7 (47,9; 84,7)
Клопидогрел	7	5,7 (4,4; 6,4)	1,3 (1,0; 1,8)	72,7 (55,6; 83,4)
АСК + клопидогрел	35	10,4 (6,0; 18,3)	2,0 (1,6; 3,4)	76,6 (66,2; 82,8)
P	–	0,04	0,14	0,7

АСК – ацетилсалициловая кислота, мВ – милливольт, мАт – моноклональные антитела, GPIIb – гликопротеин IIb, Δ – относительное изменение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов к GPIIb мАт в сравнении с ее исходным значением, выраженное в %; p – сравнение трех и более независимых групп (критерий Краскела–Уоллиса). Пациенты принимали АСК и клопидогрел в суточной дозе равной, соответственно, 100 и 75 мг. У 5 пациентов забор крови осуществляли при поступлении, до назначения антитромбоцитарной терапии.

му снижению адгезии тромбоцитов в сравнении с пациентами контрольной группы ($p=0,0001$).

Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения в зависимости от времени циркуляции крови в проточной камере у пациентов с преждевременной ИБС и у пациентов контрольной группы представлены, соответственно, на рисунках 2 и 3.

Связь между величиной снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb и традицион-

Рисунок 2. Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения до и после блокирования мАт рецепторов GPIIb тромбоцитов у пациентов с преждевременной ИБС

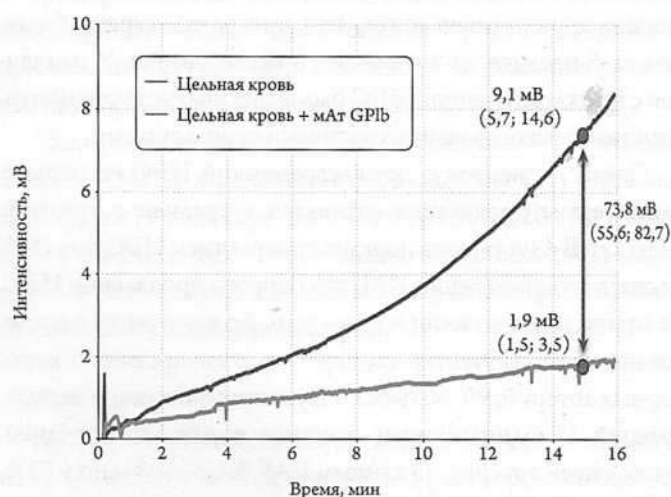
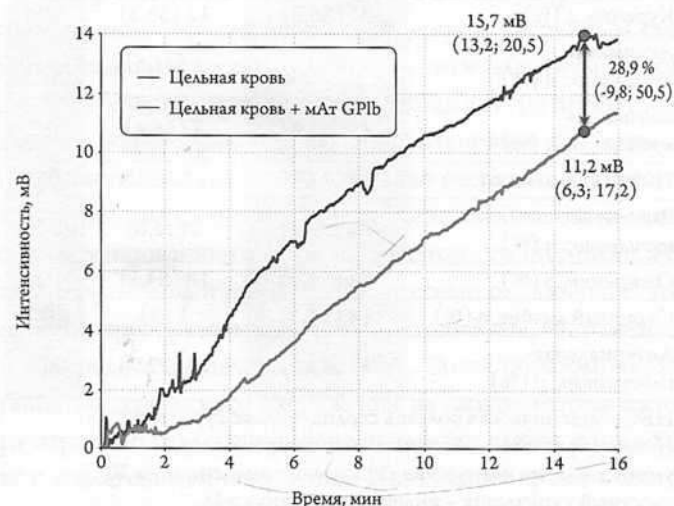


Рисунок 3. Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения до и после блокирования мАт рецепторов GPIIb тромбоцитов у пациентов контрольной группы



ными факторами риска (мужской пол, возраст, неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и курение) с наличием преждевременной ИБС оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Четыре независимых переменных (величина снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb/IIIa $\geq 62,8\%$, мужской пол, возраст, сахарный диабет) влияли на качество регрессионной логистической модели. Другие переменные не влияли или ухудшали качество модели, в связи с чем были из нее исключены. Модель давала 81,6% правильных предсказаний ($p < 0,001$). С поправкой на традиционные факторы риска ИБС, снижение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb/IIIa $\geq 62,8\%$ увеличивало вероятность наличия преждевременной ИБС (ОШ=9,84, 95% ДИ 2,80–34,59; $p < 0,001$).

Обсуждение

Фактор фон Виллебранда – один из компонентов системы гемостаза, играющий ключевую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию при нарушении целостности эндотелиального слоя. Обнажение компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса инициирует прикрепление ФВ к коллагену сосудистой стенки. Сайты связывания в доменах A1 ФВ начинают взаимодействовать с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов, вызывая их захват из кровотока и адгезию к стенке артерии [7–9]. Блокирование рецепторов GPIIb/IIIa будет нарушать это взаимодействие и тем самым подавлять адгезию. Мы предположили, что нарушение взаимодействия ФВ с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов с помощью мАт к ним может отличаться у больных с преждевременной ИБС и у пациентов без этого заболевания. Иными словами, будет различным «вклад» взаимодействия ФВ с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов в пристеночное тромбообразование

на начальном этапе. Результаты настоящего исследования подтвердили наше предположение.

В кровотоке ФВ находится в одной из двух конформаций – глобулярной (неактивной) и развернутой (активной). Конформация ФВ зависит от скорости сдвига в сосудах. При низкой скорости сдвига ФВ остается в глобулярной форме, скрывающей свои сайты связывания, и, как следствие этого, не взаимодействует с циркулирующим тромбоцитами. При высокой скорости сдвига ФВ разворачивается и открывает сайты связывания [6]. Используемое нами микрофлюидное устройство позволяет контролировать скорость движения крови в проточной камере и достигать требуемой для развертывания ФВ скорости сдвига.

В подавляющем большинстве исследований, в которых изучалось влияние ФВ на возникновение и течение ИБС, проводилось измерение его уровня в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа [10–13]. В проспективном исследовании 1411 мужчин, не имевших ИБС, были разделены по тертилям в зависимости от уровня ФВ. По течении наблюдения, максимальный срок которого был равен 16 годам, у пациентов верхнего тертиля риск возникновения ИБС после поправки на общепринятые факторы риска ИБС был выше, чем у пациентов нижнего тертиля (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,10–2,12) [14]. Тем не менее, согласно крупному исследованию ARIC, в которое вошли 14 477 участников в возрасте 45–64 лет, повышенный уровень ФВ может рассматриваться в качестве фактора риска ИБС, однако учет повышенного уровня ФВ в дополнение к традиционным факторам риска мало влияет на предсказание возникновения заболевания [15]. Во многих исследованиях была обнаружена прямая связь между уровнем ФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС при сравнении с контролем [16–18]. В проспективное исследование ЕСАТ вошли 3043 пациента со стенокардией. Продолжительность исследования составила 2 года. Согласно полученным результатам пациенты, у которых возник ИМ или внезапная сердечная смерть, исходно имели более высокое содержание в крови ФВ. В зависимости от уровня ФВ пациенты были разделены по квантилям. У пациентов верхнего квантиля риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был в 1,85 раза выше, чем у пациентов нижнего квантиля [19]. Следует, однако, отметить, что измерение уровня ФВ в плазме крови имеет значительные ограничения, так как не дает представления о том, каково соотношение функционально активных и неактивных форм ФВ. Активность ФВ оценивают с помощью ристоцетин-кофакторного теста, в котором определяют способность ФВ связываться с GPIIb/IIIa тромбоцитов под действием антибиотика ристоцетина. Этот тест позволяет выявить тяжелую недостаточность функции ФВ. Однако в ристоцетин-кофакторном тесте взаимодействие GPIIb/IIIa тромбоцитов с ФВ происходит под действием хими-

Таблица 3. Адгезия тромбоцитов у пациентов с преждевременной ИБС и у пациентов контрольной группы

Группы	Исходно, мВ	мАт к GPIIb/IIIa, мВ	Δ , %	P
Преждевременная ИБС (n=58)	9,1 (5,7; 14,6)	1,9 (1,5; 3,5)	74,8 (55,6; 82,7)	<0,0001
Контрольная группа (n=33)	15,7 (13,2; 20,5)	11,2 (6,3; 17,2)	28,9 (-9,8; 50,5)	0,03

ИБС – ишемическая болезнь сердца, мВ – милливольт, мАт – моноклональные антитела, GPIIb/IIIa – гликопротеин IIb/IIIa, Δ – относительное изменение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов к GPIIb/IIIa мАт в сравнении с ее исходным значением, выраженное в %; p – сравнение исходного уровня с уровнем после добавления мАт к GPIIb/IIIa.

ческого агента, что не позволяет оценить физиологическую функцию ФВ [20]. В процессе тромбообразования участвует много факторов, разработка новых методов диагностики для выявления нарушений отдельных звеньев этой сложной цепи, в том числе направленных на оценку функциональной активности ФВ в условиях максимально приближенных к естественным, может приводить к разработке новых лекарственных средств.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являлся небольшой размер исследуемых групп пациентов.

Заключение

Блокирование взаимодействия рецепторов GPIIb с ФВ при повышенной скорости сдвига у пациентов с преждевременной ИБС приводит к большему снижению адгезии тромбоцитов, при сравнении с пациентами без ИБС. Это позволяет предположить, что чрезмерное взаимодействие ФВ с тромбоцитами может участвовать в патогенезе преждевременной ИБС.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(1):136–56. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.001
- Zeitouni M, Clare RM, Chiswell K, Abdulrahim J, Shah N, Pagidipati NP et al. Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(24):e017712. DOI: 10.1161/JAHA.120.017712
- Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *American Heart Journal*. 2012;164(4):547–552.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.07.007
- Gabbasov ZA, Avtaeva YN, Melnikov IS, Okhota SD, Caprnda M, Mozos I et al. Kinetics of platelet adhesion to a fibrinogen-coated surface in whole blood under flow conditions. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(9):e23939. DOI: 10.1002/jcla.23939
- Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Gabbasov Z.A. Real-Time Recording of Platelet Adhesion to Fibrinogen-Coated Surface under Flow Conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):157–60. [Russian: Автаева Ю.И., Мельников И.С., Габбасов З.А. Регистрация в реальном времени адгезии тромбоцитов на иммобилизованном на оптической подложке фибриногеном покрытии в условиях потока. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2018; 1:48–52]. DOI: 10.1007/s10517-018-4119-5
- Rana A, Westein E, Niego B, Hagemeyer CE. Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:141. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00141
- Lancellotti S, Sacco M, Basso M, Cristofaro RD. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomolecular Concepts*. 2019;10(1):194–208. DOI: 10.1515/bmc-2019-0022
- Stuklov N.I., Kobelevskaya N.V., Polikarpova T.S., Chistyakova A.V., Ogurtsov P.P. Physiology and pathology of hemostasis. -M.: GEOTAR-Media; 2016. - 112 p. [Russian: Стуклов Н.И., Кобелевская Н.В., Поликарпова Т.С., Чистякова А.В., Огурцов П.П. Физиология и патология гемостаза. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. - 112с]. ISBN 978-5-9704-3625-7
- Avdonin P.P., Tsvetaeva N.V., Goncharov N.V., Rybakova E.Yu., Trufanov S.K., Citrina A.A. et al. Von Willebrand factor in norm and pathology. *Membrane and Cell Biology*. 2021;38(4):237–56. [Russian: Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А. и др. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2021;38(4):237–56]. DOI: 10.31857/S0233475521040034
- Rutten B, Maseri A, Cianflone D, Laricchia A, Cristell N, Durante A et al. Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: A multicenter and multiethnic study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015;4(1):64–74. DOI: 10.1177/2048872614534388
- Li Y, Li L, Dong F, Guo L, Hou Y, Hu H et al. Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(5):1743–9. DOI: 10.3892/etm.2015.2721
- Chion CKNK, Doggen CJM, Crawley JTB, Lane DA, Rosendaal FR. ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men. *Blood*. 2007;109(5):1998–2000. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038166
- Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55175. DOI: 10.1371/journal.pone.0055175
- Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2002;23(22):1764–70. DOI: 10.1053/ehj.2001.3237
- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1102
- Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Heart*. 1991;66(5):351–5. DOI: 10.1136/hrt.66.5.351
- Rumley A, Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *British Journal of Haematology*. 1999;105(1):110–6. PMID: 10233372
- Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, Murphy S, Antman EM, Braunwald E. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome. *European Heart Journal*. 2005;26(5):440–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi104
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(10):635–41. DOI: 10.1056/NEJM199503093321003
- Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: Contribution of Multimer Analysis to Diagnosis and Classification. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006;32(5):514–21. DOI: 10.1055/s-2006-947866

Oğuz Kılıç¹, Hakan Süygün¹, Mehmet Muştı², Fatma Ozpamuk Karadeniz²,
Sümeyye Fatma Ozer¹, Hande Senol³, Derya Kaya⁴, Ipek Büber⁴, Ahmet Karakurt²

¹ Karaman Research and Training Hospital, Department of Cardiology, Karaman, Turkey

² Karamanoglu Mehmetbey University, Department of Cardiology, Karaman, Turkey

³ Pamukkale University School of Medicine, Department of Biostatistics, Denizli, Turkey

⁴ Pamukkale University Hospitals, Department of Cardiology, Denizli, Turkey

IS THE NAPLES PROGNOSTIC SCORE USEFUL FOR PREDICTING HEART FAILURE MORTALITY

Aim	The Naples prognostic score (NPS) simultaneously evaluates inflammation and malnutrition, which are two main factors that play a role in the pathophysiology and prognosis of heart failure (HF). In this study, we aimed to examine the relationship of NPS with in-hospital mortality of hospitalized patients with a diagnosis of HF.
Material and Methods	A total of 496 hospitalized HF patients included in this study. The patients were divided into two groups as deceased and living. The clinical and demographic characteristics of each patient were recorded. NPS of each patient was calculated.
Results	NPS was significantly higher in the deceased group compared to the living group (3.6 ± 0.61 , 3.21 ± 0.97 , respectively; $p=0.003$). According to multivariate regression analysis: NPS (OR: 1.546, 95% CI: 1.027–2.327; $p=0.037$), systolic blood pressure (OR: 0.976, 95% CI: 0.957–0.995; $p=0.015$), and white blood cell count (OR: 1.072, 95% CI: 1.007–1.142; $p=0.03$) are independent predictors for in-hospital mortality in HF patients.
Conclusion	This study demonstrated a strong correlation between NPS and mortality in HF. This new score can be used to predict the prognosis of HF as it shows both the level of inflammation and nutrition.
Keywords	Naples prognostic score; heart failure; inflammation; nutrition
For citations	Oğuz Kılıç, Hakan Süygün, Mehmet Muştı, Fatma Ozpamuk Karadeniz, Sümeyye Fatma Ozer, Hande Senol et al. Is the Naples prognostic score useful for predicting heart failure mortality. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):61–65. [Russian: Огуз Килич, Хакан Суйгюн, Мехмет Мушту, Фатма Озпамук Карадениз, Сумейе Фатма Озер, Ханде Сенол и др. Использование прогностической шкалы Неаполя (Naples Prognostic Score) для прогнозирования смертности от сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):61–65].
Corresponding author	Oğuz Kılıç. E-mail: dr.kilicoguz@gmail.com

Introduction

Heart failure (HF) still continues to have a high mortality rate, and its frequency increase with the increasing age of the population. The HF prevalence is around 10% over the age of 70 [1]. The mortality after diagnosis of heart failure is 50% at 10 yrs and 10% at 5 yrs [1].

Despite advances in treatment options in recent years, the lifetime risk of HF remains high. Many risk models have been developed to reduce mortality and hospitalizations in HF and to increase the quality of life [2].

Inflammation is very important in the pathophysiology of HF, as in other cardiovascular diseases [3, 4]. In recent studies, hematologic inflammatory biomarkers, such as the neutrophil-lymphocyte ratio and the monocyte-lymphocyte ratio, were found to have poor prognostic value in HF [5–9]. Those findings contributed importantly to the risk classification and mortality assessment of HF patients. Another factor affecting the prognosis of HF is malnutrition [10, 11]. Hypoalbuminemia and cachexia are indicators of malnutrition, and studies have shown that these indicators adversely affect the prognosis of HF [12, 13]. Most of the HF prognosis studies considered either inflammation or malnutrition.

The Naples prognostic score (NPS) is a newly defined score calculated from the serum total albumin, total cholesterol, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and the monocyte-lymphocyte (NMR) ratio [14]. The NPS score was especially useful in evaluating the prognosis of oncologic malignancies [14]. To the best of our knowledge, the NPS score has not been examined in the cardiovascular area. NPS simultaneously evaluates inflammation and malnutrition, which are two main factors that play a role in the pathophysiology and prognosis of HF. Somewhere state that a high NPS might be expected to indicate a poor prognosis. Therefore, we thought that the NPS would provide more accurate results for evaluating the prognosis of HF patients. In this study, we aimed to examine the relationship of the NPS with in-hospital mortality in hospitalized patients diagnosed with HF.

Material and Methods

Study Population

A total of 562 HF patients with reduced ejection fraction and acute decompensated or moderate HF were followed in our clinic during the last three years. 496 of these patients

were included in this study; 66 patients were excluded due to missing data. Those included in the study were mostly HF patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), LVEF <40, plus a small number of patients with mildly reduced LVEF ($40 \leq \text{LVEF} < 50$) hospitalized with acute decompensation.

We excluded patients with cardiogenic shock, cardiac arrest, chronic inflammatory diseases, severe infection, major surgery, trauma, acute pulmonary embolism, stroke, respiratory failure, and tumor over the past three months; we also excluded patients without complete clinical data. This study was conducted according to the Declaration of Helsinki, and it was approved by the local ethics committee. The patients' data were assessed retrospectively using the hospital registry system.

Clinical characteristics and physical examination findings of the patients were recorded at the time of admission. Bed-side echocardiography was performed for each patient. LVEF was calculated by the modified Simpson method. Demographic characteristics, fasting blood glucose concentrations, total blood counts, renal function parameters, including urea, creatinine, glomerular filtration rate, and electrolyte concentrations, C-reactive protein (CRP), lipid profiles [low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglyceride (TG) concentration], albumin, aspartate transaminase (AST) were among the clinical variables recorded. Demographic and laboratory data are listed in Table 1. Patients were considered as hypertensive (HT) if the systolic blood pressure/diastolic blood pressure was above 140/90 mmHg in two or more measurements, or if the patients were using any antihypertensive agent. Diabetes mellitus (DM) was defined if fasting blood glucose was above 126 mg/dl, if postprandial blood glucose was above 200 mg/dl, if glycated hemoglobin above 6.5%, or if the patient was using any anti-diabetic medication.

Calculation of the NPS

To compute the NPS, as defined by Galizia et al. [14], for serum albumin <40 g/l, for total cholesterol ≤ 180 mg/dl, and for NLR >2.96, or LMR ≤ 4.44 each was assigned 1 point or, otherwise, 0 points were assigned. The NPS was defined as the sum of the points. The patients were classified according to their NPS: 0, 1 or 2, and 3 or 4 [14].

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software [IBM Corp., Armonk, NY, USA]). Continuous variables are reported as mean $\pm$ standard deviation (SD) median (IQR: 25th–75th percentiles) and categorical variables are reported as number and percent. Kolmogorov Smirnov and Shapiro Wilk tests were used to identify normal distributions. For independent group comparisons, we used the independent samples t-test when para-

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the study population

Variable	Death		p value	
	Yes (n=116) Group 1	No (n=380) Group 2		
Age (yr) (range)	70.8±10.2 (47-90)	68.5±11.8 (31-93)	0.136	
Gender, male	72 (62)	239 (62.8)	0.128	
DM	43 (37.06)	185 (48.6)	0.103	
HT	57 (49.1)	191 (50.2)	0.944	
HL	18 (15.5)	45 (11.8)	0.377	
Smoking	28 (24.1)	102 (26.8)	0.63	
CAD	65 (56.03)	233 (61.3)	0.516	
CRF	28 (24.1)	78 (20.5)	0.422	
Stroke	5 (4.3)	16 (4.2)	0.992	
Respiratory failure	23 (19.8)	64 (16.8)	0.539	
Malignancy	9 (7.8)	19 (5)	0.372	
LVEF	36.65±12.33	38.0±11.6	0.378	
Systolic blood pressure (mmHg)	106.03±21.93	117.4±24.1	0.0001*	
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.97±10.94	68.6±11.7	0.003*	
NPS	0	0 (0)	0.003*ab	
	1	2 (1.7)		
	2	3 (2.6)		
	3	37 (31.9)		
	4	75 (64.6)		
Medi- cation	Asa	45 (38.7)	198 (52.1)	0.064
	P2y12 Inh.	20 (17.2)	67 (17.6)	0.877
	Bb	77 (66.3)	261 (68.6)	0.693
	ACEI/ARB	35 (30.1)	152 (40)	0.137
	Statin	18 (15.5)	85 (22.3)	0.224
	Spiro- lactone	36 (31)	124 (32.6)	0.871
	Anticoagulan	46 (39.6)	125 (32.8)	0.212
	Diuretic	81 (69.8)	226 (59.4)	0.108
	CCB	28 (24.1)	75 (19.7)	0.473
Digoxin	23 (19.8)	68 (17.8)	0.714	

Data are mean $\pm$ SD or count (percentage).

* Significant difference, Yes vs No. DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; HL, hyperlipidemia; CAD, coronary artery disease; CRF, chronic renal failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; NPS, Naples prognostic score; ASA, acetyl salicylic acid; BB, beta blocker; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB, angiotensin receptor blocker. CCB, calcium channel blocker.

a: Significant difference between score 2 and score 3;

b: Significant difference between score 2 and score 4.

metric test conditions were satisfied and the Mann-Whitney U test when parametric test conditions were not satisfied. Difference between categorical variables was analyzed with Chi-Square analysis. Independent predictors of mortality were determined using multivariate logistic regression analysis. All variables with a p-value of <0.05 in the univariate analysis and variables known as risk factors for HF were examined in the multivariate model. Statistical significance was determined as $p < 0.05$.

Table 2. Laboratory values of the study population

Variable	Death		p value
	Yes (n=116) Group 1	No (n=380) Group 2	
WBC (μl/ml)	11.1±5.19	9.93±3.69	0.118 (z=-1.562)
HMG (g/dl)	11.88±1.91	12.04±2.08	0.546 (t=0.604)
RDW (%)	17.41±2.65	16.26±2.56	0.0001* (z=-3.583)
Glucose (mg/dl)	154.66±79.15	157.92±84.43	0.656 (z=-0.446)
Creatine (mg/dl)	1.73±0.89	1.39±0.69	0.0001* (z=-3.517)
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	52.13±17.54	60.4±23.8	0.001* (t=3.318)
Sodium (mmol/l)	134.9±6.84	136.84±5.28	0.02* (z=-2.331)
Potassium (mmol/l)	4.55±0.73	4.45±0.67	0.226 (z=-1.211)
AST (U/l)	53.69±58.68	42.92±37.25	0.235 (z=-1.188)
CRP (mg/l)	5.29±5.82	4.59±6.46	0.017* (z=-2.387)
Uric Acid (mg/dl)	9.24±3.72	8.41±3.34	0.076 (z=-1.776)
Platelets (10 ³ /l)	237.09±113.58	234±87.84	0.748 (z=-0.321)
Lymphocytes (K/uL)	1.18±0.83	1.34±0.72	0.016* (z=-2.405)
Neutrophils (10 ³ /l)	8.43±4.69	7.33±3.18	0.097 (z=-1.658)
Monocytes (10 ³ /l)	0.70±0.28	0.64±0.27	0.068 (z=-1.826)
Albumin (g/l)	3.43±0.57	3.63±0.60	0.007* (z=-2.699)
Total cholesterol (mg/dl)	125.77±33.44	143.34±42.74	0.001* (z=-3.381)
PLR	302.8±291.0	247.5±222.87	0.114 (z=-1.58)
NLR	10.07±11.52	7.86±8.17	0.004* (z=-2.847)
LMR	2.0±1.9	2.9±4.8	0.004* (z=-2.872)
NPS	3.6±0.6	3.21±0.97	0.003* (z=-2.956)

Data are mean±SD and Median (IQR: 25th – 75th percentiles);

z: Mann Whitney U test; t: Independent samples t test;

*Significant difference, Yes vs No. WBC, white blood cell;

HMG, hemogram; RDW, red cell distribution width;

GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase;

CRP, C-reactive protein; PLR, platelet-lymphocyte ratio;

PLR, neutrophil-lymphocyte ratio; LMR, lymphocyte-monocyte

ratio; NPS, Naples prognostic score.

Results

The patients were divided into two groups: Group 1, patients who died in-hospital (n=116; 23.3%); Group 2, patients alive at the end of the follow-up period (n=380; 76.7%), Table 1. The mean age was 70.8±10.2 yrs in Group 1 and 68.5±11.8 yrs in Group 2. 72 (p=0.128) patients in Group 1 and 239 patients in Group 2 were male. 298 patients had ischemic HF. 65 (56.03%) of these patients are in Group 1. The mean LVEF values of the patients were 36.65±12.33% in Group 1 and 37.96±11.65% in Group 2. There was no significant difference between the percentage of Group 1 vs Group 2 in terms of HT (57; 49.1%, 191;

50.2%, p=0.944), DM (43; 37.06%, 185; 48.6%, p=0.103), smoking (28; 24.1%, 102; 26.8%, p=0.63), CRF (28; 24.1%, 78; 20.5%, p=0.422), and medications. However, there were significant differences in Group 1 vs Group 2 for systolic (106.03±21.93 mmHg, 117.45±24.09 mmHg, p=0.0001) and diastolic (64.97±10.94 mmHg, 68.65±11.67 mmHg, p=0.003) blood pressure, Table 1. When evaluated in terms of percentages of Group 1 and Group 2 patients receiving optimal medical treatment, there were no significant differences between the two groups: beta blocker, 77 (66.3%), 261 (68.6%), p=0.693; angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, 35 (30.1%), 152 (40%), p=0.137; Spironolactone: 36 (31%), 124 (32.6%), p=0.871; diuretic, 81 (69.8%), 226 (59.4%), p=0.108).

Creatinine (1.73±0.89 vs 1.39±0.69, p=0.0001), red blood cell distribution width (RDW) (17.41±2.65 vs 16.26±2.56, p=0.0001), CRP (5.29±5.82 vs 4.59±6.46, p=0.017), NLR (10.07±11.52 vs 7.86±8.17, p=0.004), and NPS (3.6±0.61 vs 3.21±0.97, p=0.003) were found to be higher in Group 1, the deceased group, Table 2. Glomerular filtration rate GFR (52.13±17.54 vs 60.4±23.8, p=0.001), sodium (134.9±6.84 vs 136.84±5.28, p=0.02), total cholesterol (125.77±33.44 vs 143.34±42.74, p=0.001), albumin (3.43±0.57 vs 3.63±0.6, p=0.007), and LMR (2.03±1.9 vs 2.9±4.76, p=0.004) were lower in Group 1, Table 2.

Table 3 shows the results of the regression analysis. According to multivariate regression analysis; high NPS (OR: 1.546, 95% CI: 1.027–2.327; p=0.037), low systolic blood pressure (OR: 0.976, 95% CI: 0.957–0.995; p=0.015) and high white blood cell count (OR: 1.072, 95% CI: 1.007–1.142; p=0.03) are independent predictors of in-hospital mortality in HF patients. As a result of the ROC analysis for the probability values obtained with the multivariate model in Table 3, the AUC value was 73.7% (p=0.0001; 95% CI: 0.676–0.798).

Discussion

The results of this study showed that NPS was a strong predictor of in-hospital mortality in HF. The NPS is a new scoring system that evaluates inflammation and malnutrition together. The NPS was first described by Galizia G et al [14]. It was also studied to evaluate the prognosis of cancer patients, such as those with gastric and esophageal squamous cell carcinoma. A study conducted in 2021 showed that NPS can be used to independently predict the survival of gastric cancer in cases that have undergone surgery [15]. Another study showed that NPS is a useful independent prognostic score for patients with resected esophageal squamous cell carcinoma [16]. However, this score has not been previously studied in the cardiovascular area or, specifically, for HF. Malnutrition and inflammation have a pivotal role at HF. We thought that this scoring system would be very useful at evaluating the prognosis of HF, since it simultaneously

Table 3. Univariate and multivariate regression analyses

	Variable	p value	OR	95% CI for OR	
				Lower Limit	Upper Limit
Univariate regression analysis	Age	0.136	1.018	0.994	1.041
	DM	0.104	0.648	0.385	1.093
	HT	0.944	0.982	0.59	1.635
	HL	0.378	1.385	0.671	2.856
	Smoking	0.63	0.866	0.482	1.556
	CAD	0.516	0.843	0.504	1.411
	CRF	0.422	1.279	0.701	2.333
	Stroke	0.992	0.993	0.266	3.704
	Respiratory Failure	0.54	1.227	0.638	2.359
	Malignancy	0.376	1.573	0.577	4.288
	LVEF	0.391	0.99	0.969	1.012
	Systolic blood pressure	0.0001*	0.977	0.965	0.99
	Diastolic blood pressure	0.016*	0.971	0.948	0.994
	WBC	0.032*	1.067	1.006	1.131
	HMG	0.545	0.962	0.849	1.09
	RDW	0.001*	1.172	1.066	1.289
	Glucose	0.763	1	0.996	1.003
	Creatine	0.001*	1.705	1.244	2.337
	GFR	0.006*	0.983	0.971	0.995
	Sodium	0.01*	0.945	0.904	0.987
	Potassium	0.25	1.241	0.859	1.791
	AST	0.061	1.005	1	1.011
	CRP	0.394	1.017	0.979	1.056
	Uric Acid	0.065	1.07	0.996	1.15
	Beta blocker	0.693	0.897	0.522	1.541
	ACEI/ARB	0.138	0.66	0.381	1.143
	Spironolactone	0.871	0.955	0.552	1.655
	Diuretic	0.109	1.565	0.904	2.709
	NPS	0.002*	1.793	1.248	2.577
Multivariate regression analysis	Systolic blood pressure	0.015*	0.976	0.957	0.995
	Diastolic blood pressure	0.346	1.018	0.981	1.057
	WBC	0.03*	1.072	1.007	1.142
	RDW	0.14	1.086	0.973	1.213
	Creatine	0.111	1.523	0.907	2.557
	GFR	0.871	1.002	0.982	1.021
	Sodium	0.253	0.973	0.928	1.02
	NPS	0.037*	1.546	1.027	2.327

* Significant effect. OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; HL, hyperlipidemia; CAD, coronary artery disease; CRF, chronic renal failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; WBC, white blood cell; HMG, hemogram; RDW, red cell distribution width; GFR, glomerular filtration rate; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; ACEI/ARB, angiotensin converting enzyme inhibitor / angiotensin receptor blocker; NPS, Naples prognostic score.

considers malnutrition and inflammation. In the results we obtained, the prediction of in-hospital mortality of NPS was quite strong.

HF is a chronic disease. The mortality rate is high, and it is important to determine the prognostic factors. Inflammation and malnutrition are two main factors affecting prognosis. Inflammation plays an important role in both the pathogenesis, progression, and poor outcome of HF [4, 16]. The humoral immune system and inflammatory biomarkers activated during inflammation cause cardiac remodeling and worsen cardiac systolic and diastolic function. Depending on the immune system activation, changes occur in the number of neutrophils, lymphocytes, monocytes and platelets, and these changes become evident as heart failure progresses. The commonality in the pathophysiology of both ischemic and non-ischemic HF is the correlation between increased serum markers of inflammation and adverse clinical outcome [4]. The most commonly used inflammation biomarkers are the NLR, the LMR, and the platelet-lymphocyte ratio. Many previous studies have shown that a high NLR is associated with high mortality in both coronary artery disease and HF [17–19]. In a study of patients with decompensated HF, a high NLR was found to be correlated with a poor prognosis [19]. A 2021 study that included 1701 HF patients found that a low LMR was associated with high long-term mortality [20]. In the current study, the NLR was higher in the deceased group (Group 1), and the LMR is lower in the deceased group. Our findings agree with the literature in this respect.

There are studies showing that malnutrition is a poor prognostic factor for HF [21]. In advanced HF, increased anorexia with increased catabolism predominates. This, in turn, leads to an imbalance of carbohydrates, fats, and proteins that negatively affects the prognosis [22]. In many studies, the importance of malnutrition, hypoalbuminemia, low cholesterol, and cachexia has been shown in the prognosis of HF [23]. In a study evaluating 1673 HF patients, the prognostic nutritional index was shown to be independently associated with long-term survival in patients hospitalized for decompensated HF [24]. In another study, a high controlling nutritional status (CONUT) (low CONUT score 0–4 points, high CONUT score 5–9 points) score was found to be associated with in-hospital mortality in hospitalized patients with acute decompensated HF [25]. In our study, albumin and total cholesterol values were lower in the deceased group. Our findings agree with the literature in this respect, and they agree with another study showing that mortality was high in HF patients with low blood pressure and with high white blood cell count [26].

Conclusion

This study is the first to compare the relationship between NPS and mortality in HF. The findings showed a strong correlation between NPS and mortality in hospitalized HF patients. Thus, NPS can be used to predict HF prognosis and mortality.

Limitations

The current study has certain limitations. First, it was a single-center study that included a relatively small number of patients. Second, some patients were excluded because of missing clinical data and/or laboratory variables. Finally, the presence of multiple comorbidities, frailty, and the low rate of

optimal medical treatment of the patients may have affected the in-hospital mortality rate.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 21/10/2022

REFERENCES

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):4–131. DOI: 10.1002/ehf.2333
- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research*. 2013;113(6):646–59. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268
- Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal*. 2015;67(2):89–97. DOI: 10.1016/j.ehj.2014.11.005
- Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M et al. Utility of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(3):433–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.039
- Turfan M, Erdoğan E, Tasal A, Vatankulu MA, Jafarov P, Sönmez O et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Clinics*. 2014;69(3):190–3. DOI: 10.6061/clinics/2014(03)08
- Savic-Radojevic A, Radovanovic S, Pekmezovic T, Pljesa-Ercegovac M, Simic D, Djukic T et al. The Role of Serum VCAM-1 and TNF- α as Predictors of Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure: VCAM-1 and TNF- α in Chronic Heart Failure. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2013;27(2):105–12. DOI: 10.1002/jcla.21570
- Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(6):327–40. DOI: 10.1038/s41569-019-0326-7
- Hajahmadi M, Rajabian MS, Rad S, Zahedi S, Rajabi AK. Diagnostic value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Predicting Mortality of Heart Failure. *Journal of Clinical and Medical Images, Case Reports*. 2022;2(3):1–8. DOI: 10.55920/2771-019X/1166
- Silva N, Bettencourt P, Guimarães JT. The lymphocyte-to-monocyte ratio: An added value for death prediction in heart failure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(11):1033–40. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.07.004
- Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, López-Ibáñez MC, Anguita-Sánchez M, Gallego de la Sacristana A et al. Hypoalbuminemia in Acute Heart Failure Patients: Causes and Its Impact on Hospital and Long-Term Mortality. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(5):350–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.016
- Arques S, Roux E, Stolidi P, Gelisse R, Ambrosi P. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2011;104(10):502–8. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.06.003
- Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part II: laboratory evaluation. *Nutrition*. 2000;16(2):131–40. DOI: 10.1016/S0899-9007(99)00251-8
- Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Annals of Medicine*. 2004;36(7):518–29. DOI: 10.1080/07853890410017467
- Galizia G, Lieto E, Auricchio A, Cardella F, Mabilia A, Podzemny V et al. Naples Prognostic Score, Based on Nutritional and Inflammatory Status, is an Independent Predictor of Long-term Outcome in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2017;60(12):1273–84. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000961
- Xiong J, Hu H, Kang W, Liu H, Ma F, Ma S et al. Prognostic Impact of Preoperative Naples Prognostic Score in Gastric Cancer Patients Undergoing Surgery. *Frontiers in Surgery*. 2021;8:617744. DOI: 10.3389/fsurg.2021.617744
- Feng J-F, Zhao J-M, Chen S, Chen Q-X. Naples Prognostic Score: A Novel Prognostic Score in Predicting Cancer-Specific Survival in Patients With Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:652537. DOI: 10.3389/fonc.2021.652537
- Arfsten H, Cho A, Prausmüller S, Spinka G, Novak J, Goliasch G et al. Inflammation-Based Scores as a Common Tool for Prognostic Assessment in Heart Failure or Cancer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:725903. DOI: 10.3389/fcvm.2021.725903
- Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;105(6):606–13. DOI: 10.5935/abc.20150126
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(6):653–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006
- Zhou Z, Liang M, Wu H, Huang S, Weng R, Hou J et al. Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Prognostic Predictor of Long-Term Mortality in Cardiac Surgery Patients: A Propensity Score Matching Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:639890. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639890
- Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40(4):475–86. DOI: 10.1177/0148607114566854
- Al-Najjar Y, Clark AL. Predicting Outcome in Patients With Left Ventricular Systolic Chronic Heart Failure Using a Nutritional Risk Index. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(9):1315–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.026
- Reuben DB, Ix JH, Greendale GA, Seeman TE. The Predictive Value of Combined Hypoalbuminemia and Hypocholesterolemia in High Functioning Community-Dwelling Older Persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(4):402–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1999.tb07230.x
- Cheng Y, Sung S, Cheng H, Hsu P, Guo C, Yu W et al. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e004876. DOI: 10.1161/JAHA.116.004876
- Kato T, Yaku H, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yamamoto E et al. Association with Controlling Nutritional Status (CONUT) Score and In-hospital Mortality and Infection in Acute Heart Failure. *Scientific Reports*. 2020;10(1):3320. DOI: 10.1038/s41598-020-60404-9
- Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5):e13230. DOI: 10.1111/eci.13230

Кобалава Ж.Д., Назаров И.С.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ПРЕПАРАТЫ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭПИЗОД ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Качественное изменение профиля рисков у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации сердечной недостаточности (СН), требует как можно более раннего терапевтического ответа. В условиях отсутствия единых рекомендаций по последовательности и срокам назначения препаратов базовой терапии в госпитальный и последующий «уязвимый» периоды клиническому врачу приходится опираться на имеющиеся экспертные мнения и данные проведенных исследований. В статье рассмотрена доказательная база по применению препаратов базовой терапии СН в указанные периоды и отдельно уделено внимание условиям и принципам ее инициации.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность; декомпенсация; медикаментозная терапия; «уязвимый» период; гемодинамика
Для цитирования	Kobalava Zh.D., Nazarov I.S. Pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction: heart failure basic therapy and an episode of decompensation. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(3):66–76. [Russian: Кобалава Ж.Д., Назаров И.С. Фармакотерапия сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: препараты базовой терапии сердечной недостаточности и эпизод декомпенсации. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):66–76].
Автор для переписки	Назаров Иван Сергеевич. E-mail: nazarovradomla@mail.ru

Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) продолжает расти и к 2030 году достигнет 9,81 человек на 1000 населения [1], или 1–3% взрослого населения индустриальных стран [2]. Несмотря на современные возможности терапии, прогноз у пациентов с СН остается неблагоприятным: смертность составляет 15–30% в течение года от постановки диагноза [2], а среди пациентов с III–IV функциональным классом (ФК) медиана дожития составляет всего 3,8 лет [3], что сопоставимо или хуже, чем выживаемость при наиболее распространенных формах онкологических заболеваний [4].

Бремя СН отражается и в проблеме госпитализаций. Каждый шестой пациент в течение 1,5 лет от постановки диагноза госпитализируется с СН [5], а доля госпитализаций по причине СН составляет 1–2% от всех госпитализаций [2]. Данные ключевых исследований по СН демонстрируют количественную и временную связь госпитализаций с неблагоприятным прогнозом. В исследованиях DAPA-HF и PARADIGM-HF частота наступления первичной конечной точки была наименьшей среди пациентов без анамнеза госпитализаций с СН, а максимальная частота наблюдалась у пациентов с госпитализацией, наиболее близкой к моменту включения в исследование [6, 7]. Одна регоспитализация приводит к удвоению рисков летального исхода при сравнении с пациентами без анамнеза госпитализаций, а при 4 и более регоспитализациях риск увеличивается в 6 раз. Пациенты, перенесшие одну госпитализацию, чаще переносят повторные, а время между госпитализациями постепенно уменьшается, хотя

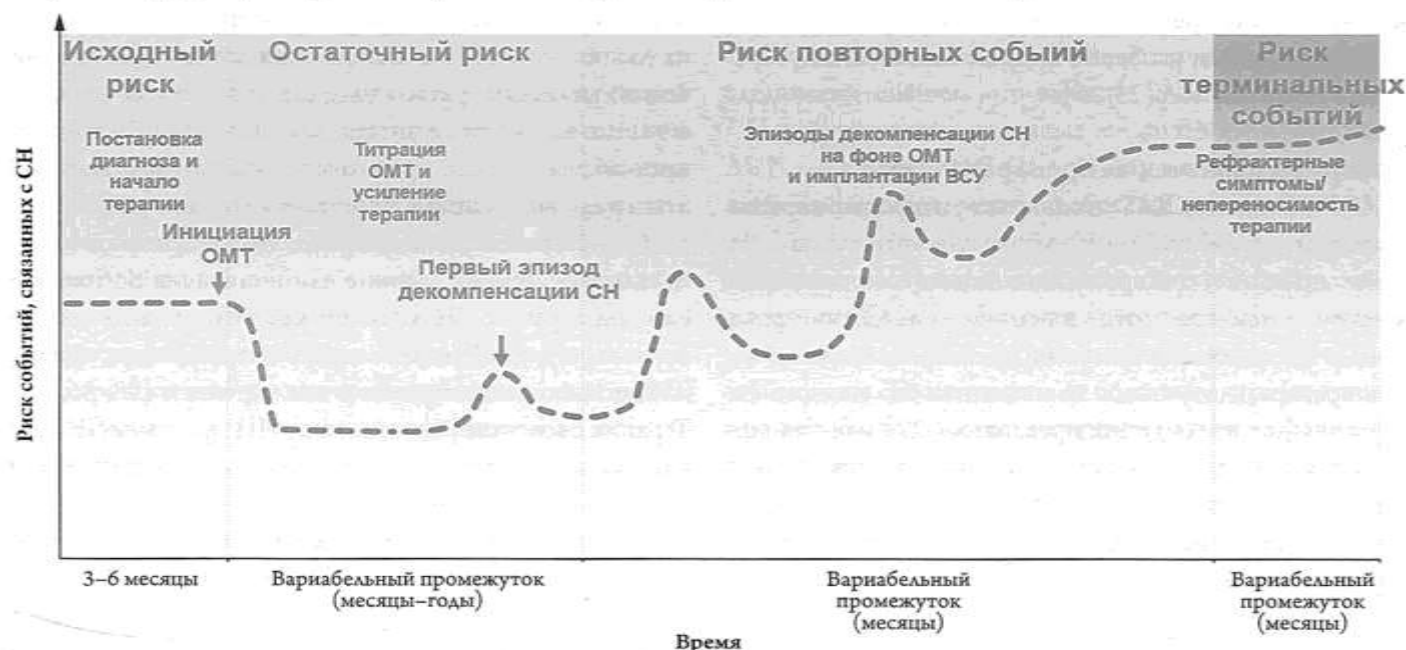
время между госпитализацией и последующей смертью значительно не зависит от порядкового номера госпитализации, что подчеркивает важность предотвращения любой из них [8].

Наибольшая частота неблагоприятных исходов отмечается именно в ранний период после перенесенной госпитализации, когда 30-дневная смертность может достигать 10%, а частота регоспитализаций – 25% [9]. Пациент входит в «уязвимый» период, длящийся от 2–3 [9] до 6 месяцев [10]. Даже во время ремиссии СН остаточный риск все равно равен или выше такового при других распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях. После декомпенсации риск сменяется на прогрессирующий (клиническая траектория прогрессирующей/ухудшающейся СН стадии C в предложенных классификациях СН [11, 12]) и потенциально приводит к профилю риска терминальной СН (рис. 1) [13].

Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) служит первой линией терапии а в случае хронической СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) имеет высокий класс рекомендаций и максимальную доказательную базу по улучшению прогноза у пациентов. Эпизод декомпенсации СН поднимает вопросы, связанные с применением, эффективностью и переносимостью препаратов ОМТ на госпитальном этапе и в «уязвимый» период, а также необходимостью разработки новых подходов и лекарств.

Целью обзора было рассмотрение существующих и появляющихся подходов и барьеров к применению медикаментозной терапии СНнФВ с фокусом на эпизоде декомпенсации и в «уязвимом» периоде.

Рисунок 1. Профили риска развития хронической сердечной недостаточности с течением времени



ВСУ – внутрисердечные устройства; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с рекомендациями, СН – сердечная недостаточность (адаптировано из [13]).

Поиск литературы проводился в базе данных PubMed. Для поиска данных использовались следующие ключевые слова: «acute heart failure»; «decompensated heart failure»; «worsening heart failure»; HFrEF; «reduced ejection fraction»; «foundational therapies»; pharmacotherapy; «guideline-directed medical therapy»; «optimal medical therapy»; strateg*; approach*; optimiz*; management; strategies; barrier. Отобрано 49 работ с 2018 по 2023 годы. Дополнительно проводился ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, мета-анализов, консенсусов, использовались также материалы рекомендаций.

Общие вопросы и барьеры применения медикаментозной терапии СНнФВ

Согласно рекомендациям ОМТ у пациентов с СНнФВ считается четырехкомпонентная терапия, в которую входят либо ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), либо ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибиторы (АРНИ), либо при невозможности применения АРНИ/иАПФ блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокаторы (БАБ) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ2) [12, 14, 15]. Применение такой терапии приводит к относительному снижению смертности на 73% [16]. На фоне неполной терапии закономерно чаще случается декомпенсация СН: 42,4% случаев на фоне монотерапии, 43,4% на фоне двойной терапии [5].

Отмечается низкая частота назначения полноценной терапии СНнФВ. В наблюдательных регистрах тройная терапия назначается у 13–25% пациентов [3, 17, 18], менее 1% пациентов достигают стабильной целевой дозировки по всем препаратам базисной терапии [18]. Хотя сама госпитализация положительно ассоциирована с инициацией и эскалацией терапии СН [19], 23% пациентов не получают ни одного препарата даже после нее [17, 18]. Наблюдается выраженная временная задержка в назначении препаратов после выписки, особенно новых классов, а также крайне высокая частота отмены в ранние сроки наблюдений [20].

Одной из причин неназначения ОМТ называется клиническая инерция [21], чему способствуют различия между пациентами из исследований и общей популяции пациентов с СН. Данные регистров показывают обратную зависимость назначения и титрования препаратов ОМТ от коморбидности, которая сама может снижать влияние ОМТ на прогноз, и от возраста, который признается основной причиной низкой приверженности к терапии [22–24]. Единственное проспективное исследование, целенаправленно включавшее только пациентов старше 70 лет, SENIORS, оставило открытым вопрос влияния БАБ на выживаемость и необходимость их титрования у таких пациентов [23, 24].

Физиологические ограничения для назначения и титрования терапии, такие как гипотония и нарушение функции почек, могут превалировать у 80% пациентов не

* Здесь и далее звездочкой отмечены препараты, не зарегистрированные для медицинского применения в РФ.

на ОМТ [21], однако даже среди них применение максимального числа препаратов ОМТ ассоциировано с улучшением прогноза, особенно в случае назначения дозировок $\geq 50\%$ от целевых [25, 26].

Алгоритм назначения препаратов ОМТ

Оптимизация ОМТ поднимает вопросы порядка и приоритета инициации и титрования препаратов [19]. Ранее принятая консервативная модель с инициацией и титрованием препаратов в порядке хронологии проведенных исследований не имеет доказательной базы: новые препараты изучались на пациентах без полного титрования доз предыдущих препаратов [27] или без полной базовой терапии, прямым свидетельством чего является использование АМКР только у 52–71% пациентов в последних исследованиях [28]. Эффективность новых препаратов не зависит от дозировок предшествующей базовой терапии [28].

Альтернативная очередность инициации препаратов в исследовании CIBIS III не повлияла на исходы [28], а моделирование альтернативной последовательности препаратов с ускоренным титрованием показало потенциальное снижение неблагоприятных исходов за счет меньшего времени оптимизации терапии и большей эффективности старта с двух препаратов при сравнении с монотерапией [29]. В регистре SwedeHF комбинация двух препаратов в субцелевой дозировке приводила к снижению относительного риска (ОР) комбинированного исхода на 14% ($P < 0,05$) по сравнению с полнотитровой монотерапией [30]. Таким образом, титрование одного класса препаратов не должно приводить к задержке в инициации остальных [27, 31–34]. Следует воздействовать на все модифицируемые патогенетические пути прогрессирования СН.

В настоящее время нет однозначных рекомендаций по порядку инициации и титрования терапии: предполагается индивидуализированный подход [13]. В то же время делаются предложения по унификации таких подходов: от ускоренной 4-недельной схемы, начинающейся с комбинации БАБ и иНГЛТ2 [27], подхода, основанного на фенотипах пациентов [35] или кластерах препаратов при СН [36], до почти одновременной инициации квадротерапии, в том числе во время госпитализации [33].

Вопросы терапии эпизода декомпенсации СНнФВ

Эпизод острой декомпенсации СНнФВ может быть разделен на несколько фаз, где усилия вначале направлены на гемодинамическую стабилизацию и снятие застоя, как клинического, так и гемодинамического, с помощью диуретиков, вазодилататоров и инотропов [37]. Впрочем, препараты базовой терапии СН играют важную роль и во время эпизода декомпенсации. Их применение на го-

спитальном этапе требует ответов на вопросы безопасности, времени и качества инициации или сохранения на госпитальном этапе. Важно понимание оценки клинической динамики, рисков ухудшения почечной функции и гипотонии на фоне внутривенной терапии. Стоит вопрос об увеличении продолжительности госпитального этапа ради инициации и титрования терапии [19].

Данные регистров и ретроспективных исследований показывают, что сохранение или инициация препаратов базовой терапии СН в стационаре безопасны и ассоциированы с лучшей выживаемостью пациентов и приверженностью к этой терапии в последующем [28, 36, 38]. Терапия базисными препаратами СН при выписке независимо ассоциирована со снижением на 5–35% риска смерти в зависимости от класса препарата [39]. Проспективное наблюдательное исследование BIOSTAT-CHF показало эффективность титрования ОМТ при прогрессирующей СН [40]. Рекомендации и консенсусы подчеркивают необходимость сохранения и оптимизации предшествующей госпитализации терапии, направленной на улучшение прогноза у пациентов с СНнФВ, или как можно более ранней ее инициации [12, 14, 15, 41].

Большинство проспективных рандомизированных исследований по ОМТ проводились на стабильных (соответствуют критериям «стабильной СН» в рекомендациях ESC 2016 года [42]) амбулаторных пациентах, что затрудняет интерпретацию результатов этих исследований в рамках госпитальной практики. В настоящее время нет однозначного определения «стабильности» [12, 14], а сам термин «стабильная СН» не рекомендовано употреблять [11]. «Стабильная СН» не исключает пациентов высокого риска: 19% пациентов в PARADIGM-HF и 27,3% в DAPA-HF были в «уязвимом» периоде или соответствовали траектории прогрессирующей СН, однако эффективность интервенционной терапии у таких пациентов была не меньшей или даже большей [6, 7].

Проспективные интервенционные исследования, посвященные именно эпизоду декомпенсации СН и последующему периоду, до недавнего времени не давали положительных и воспроизводимых результатов [43–48]. В то же время исследования TRANSITION, PIONEER-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF, исследование дапаглифлозина (NCT04778787), EMPAG-HF и IMPACT-HF позволяют оценить действие препаратов базовой терапии СН именно на госпитальном этапе.

Рандомизированное исследование TRANSITION ($n=1002$) сравнивало госпитальную и постгоспитальную инициацию сакубитрила/валсартана. Часть пациентов (11,6 и 15,5% в соответствующих группах) сразу получали дозировку в 2 раза больше минимальной. Инициация сакубитрила/валсартана в стационаре имела сходные

профили безопасности и переносимости в сравнении с назначением в ранний постгоспитальный период, хотя целевой дозировки препаратов в 200 мг к 10-й неделе достигли всего 45,4% пациентов в группе госпитальной инициации и 50,7% пациентов с постгоспитальной инициацией, что являлось первичной целью исследования [49]. Пациенты с госпитальной инициацией препарата уже к моменту выписки достигали значимого снижения NT-proBNP и, хотя не было влияния времени инициации на клинические исходы и достижение определенных дозировок препарата к 10-й неделе, отмечалось, что пациенты с хорошим ответом на терапию, оцениваемым по NT-proBNP, имели достоверно меньший риск регоспитализации или сердечно-сосудистой смерти [50].

Исследование PIONEER-HF (N=881) оценивало эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом в снижении NT-proBNP при госпитальной инициации. К 8-й неделе отмечалось снижение NT-proBNP на 46,7% в случае АРНИ против 25,3% в группе ингибиторов ИАПФ, а оба препарата имели сходные профили безопасности и переносимости, однако в 20% случаев в обеих группах препараты были отменены, что, возможно, требует более тщательного отбора пациентов. Пациенты в группе АРНИ реже регоспитализировались (отношение рисков (ОР) 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,84) [51], а после переоценки исходов было отмечено значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций к 8-й неделе наблюдения: ОР 0,58; 95% ДИ 0,39–0,87; $P=0,007$ [52].

Исследование SOLOIST-WHF (N=1222) оценивало влияние сотаглифлозина*, иНГЛТ 1 и 2, назначенного перед выпиской (48,8%) или в течение 3 суток после нее (51,2%). Все пациенты имели сахарный диабет (СД) 2 типа. Достоверно реже наступала первичная конечная точка в группе сотаглифлозина (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,85; $P<0,001$), в первую очередь за счет снижения регоспитализаций и экстренных обращений по поводу ухудшения СН. Эффективность сохранялась независимо от ФВ ЛЖ и типа острой СН: de novo или ранее существовавшей декомпенсации. К сожалению, исследование было закончено преждевременно из-за недостатка финансирования [53].

В исследовании EMPULSE сравнивали назначение эмпаглифлозина с плацебо у 530 пациентов в течение 24 часов – 5 дней от момента госпитализации [54]. Первичная конечная точка в виде соотношения выигрыша и клинической пользы (win-ratio) на основе смертности, частоты и времени до первого экстренного обращения из-за СН и изменения качества жизни показала пользу от эмпаглифлозина к 90-му дню наблюдений (win ratio: 1,36; 95% ДИ 1,09–1,68; $P=0,0054$) независимо от ФВ ЛЖ, наличия СД и типа острой СН, хотя в анализе комбинированной точки сердечно-сосудистой смерти и экстренного обра-

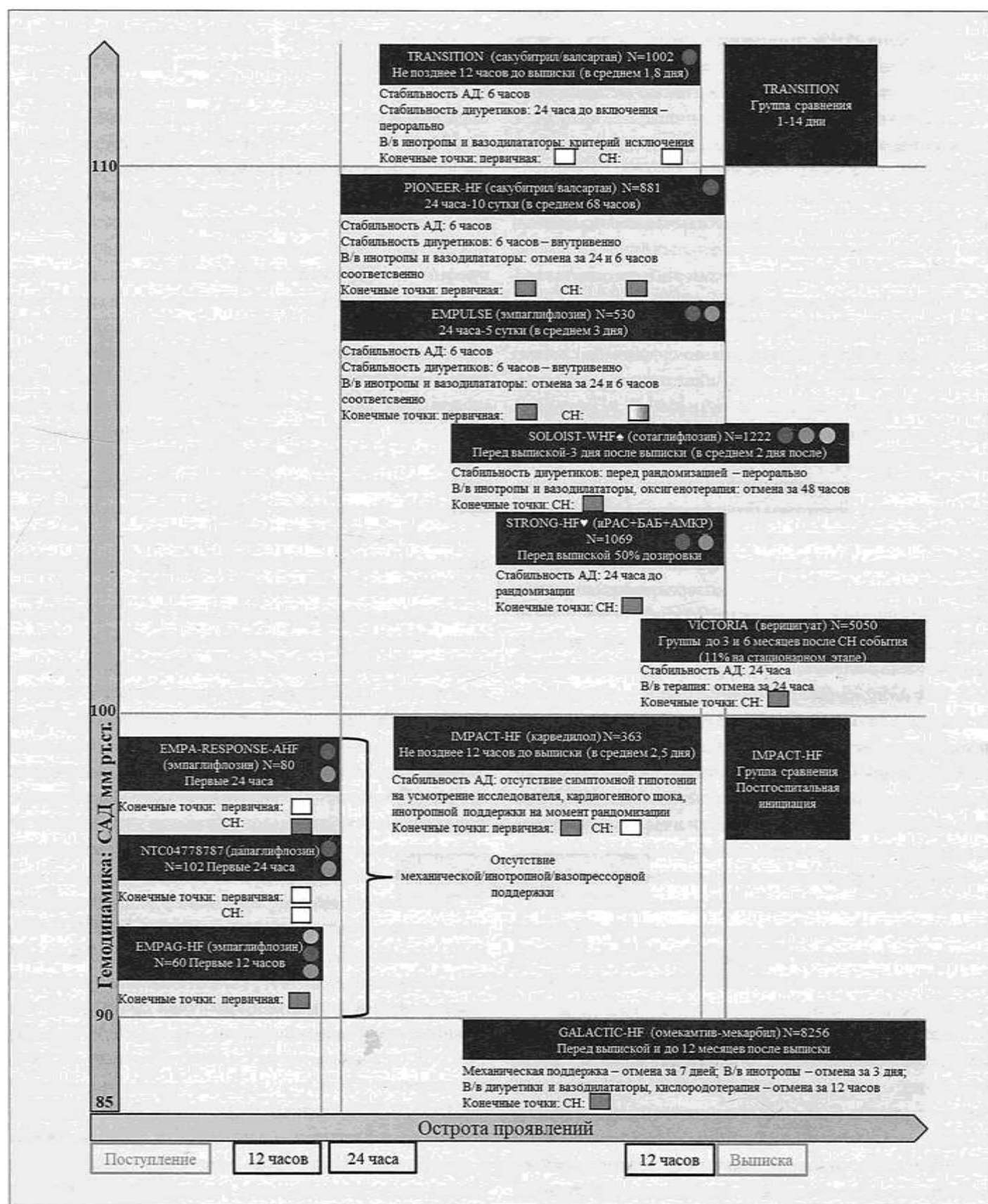
щения по поводу СН уже нет такой однозначности: ОР 0,69; 95% ДИ 0,45–1,08 [55].

В ряде небольших пилотных рандомизированных исследований оценивалось влияние иНГЛТ2 при острой СН на суррогатные конечные точки: EMPA-RESPONSE-AHF – N=80, EMPAG-HF – N=60, и исследование дапаглифлозина, проведенное в России (NCT04778787) – N=102 [56–58]. В EMPA-RESPONSE-AHF отмечено снижение частоты наступления внутрисосудистого ухудшения СН в комбинации с регоспитализациями и общей смертностью в группе эмпаглифлозина ($P=0,014$) к 60-му дню. Также отмечался больший диурез и лучший профиль баланса жидкости в первые сутки на фоне эмпаглифлозина при одинаковой динамике веса и средней используемой дозировке диуретика [56]. В NCT04778787 использование дапаглифлозина приводило к меньшей нагрузке петлевыми диуретиками. Отмечена значимая отрицательная динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) без достоверных межгрупповых различий по уровню СКФ. За 30 дней наблюдения не было зафиксировано различий в клинических исходах между группами [58]. Исследование EMPAG-HF включало пациентов только с СД2. Применение эмпаглифлозина в течение 5 дней достоверно увеличивало диурез за 5 дней на 25% ($P=0,003$) при меньших дозировках петлевых диуретиков и отразилось в большем снижении NT-proBNP. Выявлен тренд к большему снижению веса к 30-му дню (разница в кривых составила –0,07 кг/день в пользу эмпаглифлозина, $P=0,054$). Не было межгрупповой разницы по маркерам почечной функции (креатинин, цистатин С) или почечного повреждения, кроме более низкой СКФ в группе плацебо к 30-му дню [57]. Во всех трех исследованиях профиль безопасности значимо не различался между подгруппами. Присутствовала значительная часть пациентов с СН de novo, однако не было различий в конечных точках при анализе этой подгруппы.

В настоящий момент идет набор в два исследования с дапаглифлозином при острой СН: DICTATE-AHF (N=240) и DAPA ACT HF-TIMI 68 (N=2400) [59, 60]. Ожидается, что они расширят понимание безопасности и эффективности применения дапаглифлозина в ранние сроки декомпенсации СН, а DAPA ACT HF-TIMI 68, вероятно, сможет оценить влияние на жесткие конечные точки.

Исследование карведилола, IMPACT-HF (N=363), показало, что назначение данного БАБ перед выпиской у пациентов с СН приводит к большему охвату этой терапией на постгоспитальном этапе ($P<0,0001$) и более частому достижению целевой дозы препарата ($P=0,02$) по сравнению с группой инициации после выписки. Уровень вынужденной отмены препарата был одинаковым, хотя более ранняя отмена от начала терапии была в груп-

Рисунок 2. Основные проспективные исследования базовых и новых препаратов при СН в период декомпенсации и при траектории прогрессирующей СН: критерии (в том числе нижняя граница САД) и время инициации терапии



СН – конечные точки, связанные с клиническими исходами при СН; первичная – выбранная первичная конечная точка в исследовании; квадрат: зеленый – положительное влияние на исход, белый – нейтральное; круг: синий – включены пациенты с СН de novo, малиновый – включены пациенты с СНсФВ, желтый – включены пациенты только с СД 2 типа или нарушениями углеводного обмена; ♦ – окончено досрочно в связи с нехваткой финансирования; ♥ – окончено досрочно в связи с выявленной пользой от вмешательства (адаптировано из [71]).

пе постгоспитального назначения. Частота брадикардии, ухудшения СН, гипотонии не различалась, как и любые конечные исходы. Интересно, что у значительного числа пациентов в обеих группах на момент выписки определялись признаки сохраняющегося застоя, в том числе и в малом круге кровообращения, что не привело к дислокации пациента в группу более позднего назначения, но, вероятно, сказалось на крайне высоком уровне исходов за короткий период [61].

Время и критерии инициации препаратов ОМТ в исследованиях с декомпенсацией СН

В рекомендациях [12, 14] указаны лишь общие положения о необходимости «стабилизации» пациента, разрешения застоя с достижением эуволемии, перед инициацией новых препаратов. В большинстве приведенных исследований инициация терапии была возможна после гемодинамической стабилизации, ключевыми критериями которой были стабильность уровня систолического артериального давления (САД) и интенсивности диуретической терапии, отмена вазоактивных препаратов (рис. 2) [71].

Минимальный уровень САД в исследовании TRANSITION был 110 мм рт.ст. в течение 6 часов перед рандомизацией, в PIONEER-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE – 100 мм рт.ст. Исследования EMPA-RESPONSE-AHF; EMPAG-HF; NCT04778787 и IMPACT-HF исключали пациентов с кардиогенным шоком (САД менее 90 мм рт.ст.) или с симптомной гипотонией.

Переход на пероральную диуретическую терапию был условием начала терапии базовыми препаратами в TRANSITION и SOLOIST-WHF. В исследованиях PIONEER-HF и EMPULSE было достаточно за 6 часов до рандомизации не увеличивать дозировку внутривенного диуретика. В остальных исследованиях не было строгого требования к диуретической терапии.

Инотропная поддержка и применение внутривенных вазодилаторов были критериями исключения в исследовании TRANSITION. В PIONEER-HF и EMPULSE отмена внутривенного вазодилатора происходила не позднее 6 часов до рандомизации, а отмена инотропов за 24 часа. Исследование SOLOIST-WHF включало пациентов без применения вазоактивных препаратов и оксигенотерапии в течение 2 дней. EMPA-RESPONSE-AHF; EMPAG-HF; NCT04778787 и IMPACT-HF подразумевали отсутствие инотропной/вазопрессорной поддержки.

Время назначения препаратов также значительно варьировалось. Рандомизация происходила в среднем за 2,4 дня до выписки в TRANSITION и через 68 часов от поступления в PIONEER-HF (дополнительный период перед приемом препарата составил 0,6 дней и 36 часов соответственно). В IMPACT-HF среднее время рандоми-

зации составило 60,9 часов от поступления. В рекордно короткие сроки происходила рандомизация в пилотных исследованиях иНГАТ2 – до 12–24 часов. В EMPULSE – инициация терапии происходила в среднем на 3-й день от поступления, а в SOLOIST-WHF в среднем на 2-е сутки после выписки.

Ограничениями рассмотренных исследований являются отсутствие убедительных положительных результатов, концентрация на суррогатных конечных точках или особых популяциях пациентов. Включались пациенты с достаточно высоким уровнем СКФ (критерием исключения в большинстве исследований была СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и в относительно молодом возрасте.

STRONG-HF: «интенсивная» терапия острой СН

Эпохальным исследованием по препаратам базовой терапии при острой СН можно назвать STRONG-HF (N=1069), опубликованное в 2022 году. Интенсивный протокол исследования предполагал назначение половинных дозировок препаратов тройной терапии (без иНГАТ2) перед выпиской, а достижение целевых дозировок предполагалось уже на 2-й неделе после выписки. Ключевым параметром гемодинамики для включения было САД ≥ 100 мм рт.ст. за 24 часа до рандомизации, статус фоновой диуретической терапии по протоколу не был уточнен. Исследование было прекращено досрочно в связи с очевидной пользой от рандомизации в группу интенсивного ведения по сравнению с группой рутинной терапии. Пациенты к 90 и 180-му дню получали значительно больший объем базовой терапии и чаще достигали целевых дозировок, а разница рисков общей смертности или регоспитализации с СН к 180-му дню составила 8,1% (95% ДИ [2,9; 13,2], P=0,0021) в пользу группы интенсивной терапии [72].

Интенсивный подход с комбинированной инициацией и титрованием терапии в STRONG-HF не привел к значимому росту тяжелых нежелательных явлений, но в интервенционной группе чаще отмечалась гиперкалемия, гипотония и почечные нарушения. При этом традиционные факторы, ограничивающие назначение базовых препаратов СН (гипотония, брадикардия, гиперкалемия и снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) служили критериями исключения, что затрудняет экстраполяцию результатов на всю популяцию пациентов с СН [72]. В регистре GWTG-HF возможность использования интенсивного подхода в назначении ОМТ на стационарном этапе оценивалась в 20% пациентов, из них более 50% действительно получали тройную терапию при выписке [36].

Параметры застоя в STRONG-HF были достоверно меньше к 90-му дню в группе вмешательства, при статистически значимо меньших дозах диуретической терапии

(только к 90-му, но не к 180-му дню исследования) и практически без фонового использования иНГЛТ2 [72].

Стратегии по улучшению ведения пациентов в период декомпенсации СН и в ранний период после выписки

Появление и апробация стандартизированных алгоритмов по ведению пациентов с декомпенсацией СН может стать важным шагом для дальнейшего улучшения качества помощи в широкой практике. На госпитальном этапе можно привести пример внедрения протокола диуретической терапии в рекомендациях ESC 2021, а исследования ENACT-HF и PUSH-AHF дадут представление о его эффективности. Объективизированный алгоритм по маршрутизации и времени выписки пациента может улучшить прогноз пациентов и снизить нагрузку на стационар, что было продемонстрировано в недавнем исследовании COACH [73], а это крайне важно на фоне тенденции к уменьшению времени госпитализаций при неоднозначном влиянии на исходы, связанные с СН.

Ускорение оказания помощи пациентам с декомпенсацией СН является важной частью стратегии ведения. Если ранее предложенная концепция времени «дверь-диуретик» имеет противоречивое обоснование, то время назначения препаратов базовой терапии СН, как уже было показано, напрямую влияет на прогноз и является «модифицируемым фактором риска» [74]. Результаты приведенных исследований и экспертных мнений по применению препаратов ОМТ у пациентов в период декомпенсации и сразу после него образуют фундамент для внедрения стратегий раннего назначения и оптимизации базовых препаратов в широкой клинической практике.

Обеспечение «бесшовного» оказания медицинской помощи пациентам с СН, в том числе в виде преемственности госпитального и амбулаторного звеньев, является принципиальным тактическим решением для улучшения прогноза у пациентов с СН [10]. Одним из ключевых компонентов исследования STRONG-HF было частое наблюдение пациентов после выписки (в среднем 4,8 визита за 90 дней), что отличается от исследований со сходным дизайном, завершившихся без положительных результатов. Например, исследование ECAD-HF ограничивалось консультацией специалистом по СН и диетологом на 7 и 14-й дни после выписки, что соответствует положениям текущих рекомендаций [14]. Низкий уровень титрования препаратов после выписки частично объясняет отсутствие разницы в исходах между группами в ECAD-HF, но, конечно же это и результат недостаточности нынешнего подхода к специализированному ведению пациентов после выписки [75]. Наличие структурированного плана титрования терапии при выписке или «идеально-

го» выписного эпикриза [10] повышает вероятность достижения целевых дозировок базовых препаратов СН [76] и является неотъемлемой частью «бесшовной» стратегии.

Улучшение ведения пациентов с декомпенсацией СН возможно при применении препаратов, не входящих в ОМТ, но используемых при специфических клинических сценариях, или новых препаратов, способных воздействовать на патофизиологические пути, не затронутые стандартной терапией. Примером последнего может служить верицигуат*, стимулятор растворимой гуанилатциклазы. В международном рандомизированном исследовании VICTORIA, специально проведенном на пациентах в «уязвимом» периоде (11% пациентов получали препарат еще на госпитальном этапе), назначение верицигуата* в дополнение к базовым препаратам достоверно приводило к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации с СН в сравнении с плацебо при благоприятном профиле безопасности [77]. Появляется доказательная база для препаратов внутривенного железа при декомпенсации сердечной недостаточности и в «уязвимом» периоде: исследования AFFIRM [78] и IRONMAN [79]. Интерес представляет миотропный активатор взаимодействия между актином и миозином в миокарде (омекамтив мекарбил*), прошедший апробацию в исследовании GALACTIC-HF [80].

Новые препараты особенно интересны возможностью применения при клинических сценариях, когда использование базовых препаратов может быть ограничено: при тяжелой почечной дисфункции [81], на фоне гипотонии [82]; или именно при траектории прогрессирующей СН, когда симптомы СН «прорываются» через уже задействованную ОМТ [78]. Хотя в настоящее время нельзя сравнить напрямую эффективность принятой квадротерапии и альтернативных схем лечения, для косвенного представления можно пользоваться результатами последних проведенных мета-анализов [83, 84]. Применение многих лекарственных средств может вызывать чувство избыточности и неоправданной сложности терапии СН, а также породить опасения в отношении полипрагмазии. Тем не менее с учетом возможных объективных барьеров для ОМТ и высоких рисков даже на фоне ее применения новые и дополнительные классы препаратов могут быть интегрированы в схемы терапии при разных профилях пациентов с СН [35].

Заключение

Одним из значимых факторов продолжающегося роста бремени СН является недоиспользование препаратов ОМТ как вследствие объективных барьеров, так и клинической инерции. Эпизод декомпенсации отражает качественный переход пациента на траекторию прогрессиру-

Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности —

почему это важно?

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**¹
- **Каждый второй или третий пациент** с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации^{2,3}
- **Доля повторных госпитализаций** по поводу СН **за два года** наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике⁴
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**⁵



Узнайте больше о ХСН
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект

МА-М-VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935–944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12–21.

4. Виноградова Н.Г. и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59–69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (45): 33–43.

При поддержке АО «Байер», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.
Для специалистов здравоохранения.

ющей СН и одновременно является уникальной возможностью для пересмотра терапии и коррекции факторов риска. Время является одним из самых важных модифицируемых факторов риска. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости оптимизации терапии еще на госпитальном этапе, как только пациент достигает гемодинамической стабилизации, и о важности интенсивного ведения пациентов в течение всего «уязвимого» периода. Дальнейшего изучения требуют такие глобаль-

ные проблемы, как возможность коррекции остаточного застоя, применение стандартизированных алгоритмов и протоколов, разработка и интеграция новых препаратов при СН.

Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер».
PP-M_VER-RU-0015-1

Статья поступила 31.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 2020;5(15):1–6. DOI: 10.21037/amj.2020.03.03
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118(17):3272–87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1095–104. DOI: 10.1002/ehf.822
5. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):935–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.049
6. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2021;6(5):499–507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585
7. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC: Heart failure*. 2016;4(10):816–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.002
8. Lindmark K, Boman K, Stålhammar J, Olofsson M, Lahoz R, Studer R et al. Recurrent heart failure hospitalizations increase the risk of cardiovascular and all-cause mortality in patients with heart failure in Sweden: a real-world study. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2144–53. DOI: 10.1002/ehf2.13296
9. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghide M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(4):220–9. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.14
10. Villevalde S.V., Soloveva A.E. Decompensated heart failure with reduced ejection fraction: overcoming barriers to improve prognosis in the “vulnerable” period after discharge. *Kardiologiya*. 2021;61(12):82–93. [Russian: Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки. *Кардиология*. 2021;61(12):82–93]. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1860
11. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
13. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(6):e007132. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
15. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
16. Bassi NS, Ziaieian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2020;5(8):948–51. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0898
17. Wirtz HS, Sheer R, Honarpour N, Casebeer AW, Simmons JD, Kurtz CE et al. Real-World Analysis of Guideline-Based Therapy After Hospitalization for Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(16):e015042. DOI: 10.1161/JAHA.119.015042
18. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2365–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.015
19. Srivastava PK, DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J et al. Heart Failure Hospitalization and Guideline-Directed Prescribing Patterns Among Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(1):28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.017
20. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH et al. Heart Failure Drug Treatment – Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC: Heart Failure*. 2023;11(1):1–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.08.009
21. Jarjour M, Henri C, de Denus S, Fortier A, Bouabdallaoui N, Nigam A et al. Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines. *Clinical Inertia or Physiological Limitations?* *JACC: Heart Failure*. 2020;8(9):725–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.019
22. Takeuchi S, Kohno T, Goda A, Shiraishi Y, Kawana M, Saji M et al. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2022;9(4):2500–10. DOI: 10.1002/ehf2.13954
23. Stolfo D, Sinagra G, Savarese G. Evidence-based Therapy in Older Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2022;8:e12. DOI: 10.15420/cfr.2021.34
24. Stolfo D, Lund LH, Becher PM, Orsini N, Thorvaldsen T, Benson L et al. Use of evidence-based therapy in heart failure with reduced ejec-

- tion fraction across age strata. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(6):1047–62. DOI: 10.1002/ehf.2483
25. Chen X, Cui X, Thunström E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Guideline-directed medical therapy in real-world heart failure patients with low blood pressure and renal dysfunction. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(7):1051–62. DOI: 10.1007/s00392-020-01790-y
26. Chen Y-L, Hang C-L, Su C-H, Wu P-J, Chen H-C, Fang H-Y et al. Feature and impact of guideline-directed medication prescriptions for heart failure with reduced ejection fraction accompanied by chronic kidney disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(12):2570–80. DOI: 10.7150/ijms.55119
27. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):882–94. DOI: 10.1002/ehf.2149
28. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC: Basic to Translational Science*. 2022;7(5):504–17. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.10.018
29. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*. 2022;43(27):2573–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac210
30. D'Amario D, Rodolico D, Rosano GMC, Dahlström U, Crea F, Lund LH et al. Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(5):871–84. DOI: 10.1002/ehf.2477
31. Brownell NK, Ziaiean B, Fonarow GC. The Gap to Fill: Rationale for Rapid Initiation and Optimal Titration of Comprehensive Disease-modifying Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2021;7:e18. DOI: 10.15420/cfr.2021.18
32. Dixit NM, Shah S, Ziaiean B, Fonarow GC, Hsu JJ. Optimizing Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction During Hospitalization. *US Cardiology Review*. 2021;15:e07. DOI: 10.15420/usc.2020.29
33. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure – Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiology*. 2021;6(7):743–4. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0496
34. Cox ZL, Nandkeolyar S, Johnson AJ, Lindenfeld J, Rali AS. In-hospital Initiation and Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2022;8:e21. DOI: 10.15420/cfr.2022.08
35. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):872–81. DOI: 10.1002/ehf.2206
36. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(4):632–43. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.12.028
37. Njoroge JN, Cheema B, Ambrosy AP, Greene SJ, Collins SP, Vaduganathan M et al. Expanded algorithm for managing patients with acute decompensated heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(4):597–607. DOI: 10.1007/s10741-018-9697-9
38. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.011
39. Feng J-L, Qin X. Association between evidence-based medication at discharge and outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(1):81–9. DOI: 10.1007/s10741-019-09900-3
40. Bistola V, Simitsis P, Parissis J, Ouwerkerk W, Veldhuisen DJ, Cleland JG et al. Association between up-titration of medical therapy and total hospitalizations and mortality in patients with recent worsening heart failure across the ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(7):1170–81. DOI: 10.1002/ehf.2219
41. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1966–2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.001
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
43. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G et al. Effects of Seralaxin in Patients with Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):716–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1801291
44. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(15):1419–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0912613
45. Konstam MA. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure The EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319–31. DOI: 10.1001/jama.297.12.1319
46. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(20):1956–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1601895
47. Kozuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(23):2292–302. DOI: 10.1001/jama.2019.18598
48. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):950–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2198
49. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):998–1007. DOI: 10.1002/ehf.1498
50. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noë A, Schwende H et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(10):822–33. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.012
51. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
52. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*. 2019;139(19):2285–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331
53. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
54. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(5):826–34. DOI: 10.1002/ehf.2137
55. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022;28(3):568–74. DOI: 10.1038/s41591-021-01659-1
56. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot

- study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):713–22. DOI: 10.1002/ehfj.1713
57. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
58. Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, Dyachuk I, Tarasenko S, Poltavskaya M et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart*. 2022;9(1):e001936. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001936
59. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, Ili ATM, Davidson BT et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *American Heart Journal*. 2021;232:116–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.071
60. The TIMI Study Group. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of In-Hospital Initiation of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients Who Have Been Stabilized During Hospitalization for Acute Heart Failure DAPA-gliflozin and Effect on Cardiovascular Events in ACUTE Heart Failure - Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). 2021. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>]
61. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Pre-discharge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(9):1534–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.040
62. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola V, Rosano G, Laroche C et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1338–52. DOI: 10.1002/ehfj.1492
63. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzed-dine OF et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
64. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:185–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067
65. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., B. K. Sarlykov, F. E. Cabello, M. Bayarsaikhan, Diane ML et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):29–35. [Russian: Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарыков Б.К., Кабелло Ф.Э., Баярсайхан М., Диане М.Л. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):29–35]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4799
66. Rivas-Lasarte M, Maestro A, Fernández-Martínez J, López-López L, Solé-González E, Vives-Borrás M et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical pulmonary congestion at discharge in patients with acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2621–8. DOI: 10.1002/ehf2.12842
67. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(13):1185–95. DOI: 10.1056/NEJMoa2203094
68. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martínez M, Conde-Martel A et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *European Heart Journal*. 2023;44(5):411–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac689
69. Biegun J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *European Heart Journal*. 2023;44(1):41–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac530
70. Anker SD, Khan MS, Butler J, Ofstad AP, Peil B, Pfarr E et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(1):117–27. DOI: 10.1002/ehfj.27228
71. Dębska-Kozłowska A, Książczyk M, Lelonek M. New therapeutic options for patients with heart failure with reduced ejection fraction and acute decompensated heart failure. *Advances in Medical Sciences*. 2022;67(1):95–102. DOI: 10.1016/j.advms.2022.01.003
72. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *The Lancet*. 2022;400(10367):1938–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1
73. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, Austin PC, Taljaard M, Chong A et al. Trial of an Intervention to Improve Acute Heart Failure Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):22–32. DOI: 10.1056/NEJMoa2211680
74. Abidin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Failure*. 2021;8(6):4444–53. DOI: 10.1002/ehf2.13646
75. Logeart D, Berthelot E, Bihry N, Eschallier R, Salvat M, Garçon P et al. Early and short-term intensive management after discharge for patients hospitalized with acute heart failure: a randomized study (ECAD-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):219–26. DOI: 10.1002/ehfj.2357
76. Hickey A, Suna J, Marquart L, Denaro C, Javorsky G, Munns A et al. Improving medication titration in heart failure by embedding a structured medication titration plan. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:99–106. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.001
77. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
78. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
79. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*. 2022;400(10369):2199–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9
80. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797
81. Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(8):1313–21. DOI: 10.1002/ehfj.2221
82. Metra M, Pagnesi M, Claggett BL, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV et al. Effects of omecamtiv mecarbil in heart failure with reduced ejection fraction according to blood pressure: the GALACTIC-HF trial. *European Heart Journal*. 2022;43(48):5006–16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac293
83. Pagnesi M, Baldetti L, Aimo A, Inciardi R, Tomasoni D, Vizzardi E et al. Prognostic Benefit of New Drugs for HFrEF: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2):348. DOI: 10.3390/jcm11020348
84. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, Van der Meer P et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(2):73–84. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.09.004

Суюндукова А.Т.¹, Демкин В.П.¹, Мочула А.В.², Гуля М.О.², Мальцева А.Н.², Завадовский К.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

² НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА: ИСТОРИЯ ВОПРОСА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Одним из современных методов диагностики ишемической болезни сердца является рентгеновская компьютерно-томографическая коронарография (КТКГ). Хотя данный метод обладает высокими специфичностью и отрицательной предсказательной ценностью в аспекте диагностики обструктивного поражения коронарных артерий, имеются ограничения в определении гемодинамической значимости стенозов. Широкое использование инвазивных методов оценки гемодинамики коронарных сосудов, в частности, оценки фракционного резерва кровотока (ФРК), ограничено в связи с высокой стоимостью и рисками осложнений. Математическое моделирование коронарного кровотока и его резерва на основе данных, полученных при выполнении КТКГ, является современной методикой, имеющей экспериментальное подтверждение и клиническую валидизацию. Метод показал высокие значения диагностической эффективности в ряде крупных исследований, где в качестве «золотого стандарта» было использовано инвазивное определение ФРК. Настоящий обзор литературы посвящен современному состоянию исследований в области математического моделирования фракционного коронарного резерва у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также ограничениям и перспективам данного метода.

Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; фракционный резерв кровотока; ишемия миокарда; компьютерная томография; коронарный кровоток; математическое моделирование
Для цитирования	Suyundukova A.T., Demkin V.P., Mochula A.V., Gulya M.O., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V. State of the art mathematical methods of the coronary blood flow modelling: background and clinical value. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):77–84. [Russian: Суюндукова А.Т., Демкин В.П., Мочула А.В., Гуля М.О., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Современные математические методы моделирования коронарного кровотока: история вопроса и клиническое значение. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):77–84].
Автор для переписки	Завадовский К.В. E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, являющееся основной причиной смертности во всем мире [1]. Ишемическая болезнь сердца на фоне обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) в большинстве случаев сопровождается нарушением миокардиального кровоснабжения и может приводить к тяжелым последствиям, в частности, к острому инфаркту миокарда и сердечной недостаточности [2]. На сегодняшний день высокий уровень летальности, инвалидизации и временной нетрудоспособности по причине ИБС представляют собой не только важную медицинскую, но и серьезную социально-экономическую проблему [1].

Современная диагностическая стратегия в отношении стабильной ИБС предполагает выполнение оценки наличия и степени обструкции коронарных артерий и определение гемодинамической значимости выявленных стенозов [3]. Актуальные рекомендации предлагают использование неинвазивной компьютерно-томографической коронарографии (КТКГ) как теста первой линии у пациентов с низкой предгестовой вероятностью ИБС [3, 4]. Однако данный метод не отвечает на вопрос о гемодинамической значимости стеноза, иными словами,

не позволяет установить наличие ишемии, обусловленной конкретным стенозом. При этом важно подчеркнуть, что при наличии сужения КА менее 90% [5] именно наличие ишемии является показанием для реваскуляризации.

В данный момент эталонными методами оценки гемодинамической значимости стенозов, с которыми сравнивают другие методики, являются инвазивное определение фракционного резерва кровотока (Fractional Flow Reserve – FFR) и моментального резерва кровотока (Instant Wave-Free Ratio, iFR) [6]. Идентифицировать ишемию возможно при использовании неинвазивных тестов, таких как стресс-эхокардиография, магнитно-резонансная томография в состоянии стресса (МРТ), нагрузочная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). При этом последние два метода сопряжены с ионизирующим излучением, а МРТ предполагает введение контрастного вещества.

С 2010 г. активно происходит разработка технологии определения FFR на основе модели коронарного дерева, полученной при выполнении КТКГ. В основе указанной технологии лежит численный метод Computational Fluid Dynamics Analysis (CFD), позволяющий моделировать физиологические процессы с учетом пространственных характеристик объекта [7]. В случае коронарных артерий

данный алгоритм позволяет установить значение фракционного резерва в каждой пространственной точке коронарного дерева. Хотя определение FFR по данным КТКГ еще не входит в рекомендации по диагностике ИБС, имеется большое число публикаций, посвященных изучению возможностей оценки ишемии миокарда данным методом. При этом в русскоязычном сегменте литературы отсутствуют обзоры, касающиеся использования численного моделирования коронарного кровотока.

Целью настоящего обзора является рассмотрение современных возможностей математического моделирования коронарного кровотока.

Поиск статей был проведен в базах данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, E-library без ограничений по дате публикации. При поиске источников литературы использовались следующие ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фракционный резерв кровотока, ишемия миокарда, компьютерная томография, коронарный кровоток, математическое моделирование, ischemic heart disease, coronary artery disease, fractional flow reserve, myocardial ischemia computed tomography, coronary blood flow, mathematical modeling.

Всего для анализа были выбраны 107 работ (58 были исключены по причине несоответствия теме исследования или отсутствия информации по вопросам математического моделирования коронарных артерий). Последующий анализ включил в себя 47 работ, из них 38 оригинальных статей, 7 рандомизированных исследований и 2 обзора литературы.

История определения фракционного резерва кровотока

Оценка фракционного резерва кровотока – метод, используемый при коронарографии для измерения различия давления в стенозированной коронарной артерии с целью определения ишемии миокарда. FFR определяется, как отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза (в аорте) на пике максимальной фармакологически индуцированной гиперемии. На сегодняшний день данный метод признан «золотым стандартом» в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. При этом снижение значения FFR до 0,8 и ниже говорит о критическом влиянии выявленного сужения на кровоснабжение миокарда левого желудочка [8].

Одним из методов, который был использован для оценки точности показателя FFR как маркера ишемии миокарда, является сцинтиграфия сердца с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки крови (ММА) мечеными йодом ^{131}I (^{131}I -ММА). Метод заключается во введении радиофармацевтического препарата с ^{131}I -ММА непосредственно в левый желудочек и временной эмболиза-

ции капиллярного русла коронарных артерий. В работе Heymann M.A. et al. (1977 г.) [9] приведена полная справка о возможностях использования меченых макроагрегатов в кардиологии. Валидизация метода проводилась путем сопоставления результатов радиоизотопного исследования с данными прямого измерения кровотока при помощи электромагнитного трансдюсера в экспериментах на животных. В данном исследовании была показана тесная корреляционная взаимосвязь распределения микросфер и скорости кровотока [9].

В работе Pijls N.H. et al. [10] впервые была продемонстрирована прямая связь между коронарным давлением и скоростью кровотока. В исследовании предложен метод расчета показателя FFR, вычисляемого как отношение максимально достижимого кровотока в стенозированном сосуде к максимальному кровотоку в том же сосуде, но при отсутствии этого стеноза. Опыт был проведен на пяти собаках, которые были обследованы доплеровским эпикардальным датчиком скорости коронарного кровотока. В более позднем исследовании [11] было показано, что FFR, полученный из измерений давления, тесно коррелирует с резервом кровотока по данным ПЭТ с ^{15}O - H_2O . В 1996 г. Pijls N.H. et al. (1996 г.) [12] ввели в клиническую практику показатель FFR для определения наличия ишемии.

Предпосылки и история развития метода вычислительного гидродинамического анализа (Computational Fluid Dynamics Analysis, CFD)

Метод Computational Fluid Dynamics Analysis [13] подразумевает использование численных методов и алгоритмов для анализа потоков жидкостей и газов, состоящих в решении уравнений Навье–Стокса или уравнений Эйлера, методами конечных объемов, элементов, разностей и др. Уравнение Навье–Стокса применяется для потоков при наличии трения, а уравнение Эйлера – для потоков без трения и описывает модель течения среды.

Описание гидродинамики кровообращения в реальном физиологическом режиме функционирования с помощью уравнения Навье–Стокса в общем виде представляет нетривиальную задачу. Так, к 70-м годам XX века в нескольких фундаментальных работах были сформулированы основные принципы гидродинамики кровообращения [14, 15]. На основании этих работ было проведено большое количество теоретических и экспериментальных исследований потока крови в отдельных сегментах сердечно-сосудистой системы [16, 17]. Однако попытки применения алгоритмов CFD для описания гидродинамики кровообращения по сей день не позволяют построить экспериментально достоверные модели течения крови. Это связано с тем, что решения уравнений Навье–Стокса не стационарны и существенно зависят от началь-

ных и граничных условий. Кроме того, численное моделирование кровотока через артерии, которое бы полностью соответствовало клиническим данным, чрезвычайно затруднено из-за сложной анатомии коронарных сосудов, гибкости артериальной стенки, пульсирующего кровотока, переменного сосудистого сопротивления и неньютоновских свойств крови [18]. Тем не менее CFD представляется исключительным по эффективности и доступности инструментом для моделирования сложных транспортных явлений в медицине и биологии.

Современные математические модели и подходы математического моделирования кровотока

Для численного моделирования кровотока в сосудистом русле используют нульмерные (0D), одномерные (1D), двумерные (2D) и трехмерные (3D) модели [19, 20]. Нульмерные модели при описании процесса кровообращения в целом учитывают переменные давления кровотока и объема внутри кровеносного сосуда, но лишь по времени. Такие осредненные математические модели кровотока устанавливают взаимосвязь между средними характерными значениями объемного кровотока, давления и объема крови во всем организме или его частях (компартаментах). В то время как более сложные модели учитывают изменение этих параметров в объеме сосуда. 0D-модели, или модели с сосредоточенными параметрами, основаны на аналогии системы кровообращения с эквивалентной электрической цепью [21].

При исследовании волновых процессов в кровеносной системе используются одномерные модели [22]. Ключевой особенностью 1D моделирования, по сравнению с подходом с сосредоточенными параметрами, является возможность учитывать явление распространения волн. 1D модель обладает значительной экономией вычислений по сравнению с моделированием полного трехмерного CFD, при этом фиксируя характеристики пульсовой волны, и осредненное по сечению давление в деформируемых сосудах. Движение крови в такой модели описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, представляющих собой осредненные по поперечному сечению сосуда уравнения неразрывности и Навье–Стокса [20].

Для детализированного описания кровотока используются 2D и 3D математические модели. Такие модели основаны на системе нелинейных уравнений в частных производных в трехмерных областях сложной формы. Реализация такого подхода требует построения трехмерной геометрической модели, соответствующей форме сосуда или участку сосудистого русла, с использованием методов сегментации медицинских изображений, полученных с помощью рентгеновской компьютерной или МРТ. Использование 3D и 2D моделей требует постанов-

ки точных граничных условий на границах, через которые происходит течение крови, задания реологических свойств крови, учета подвижности стенки сосудов, упругих свойств стенки, давления окружающих тканей. Все это делает использование моделей данного класса весьма сложным, трудоемким процессом, требующим достаточно большого количества вычислительных ресурсов [20, 23]. В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных моделированию кровотока с использованием различных модальностей визуализации, что говорит об актуальности и развитии данного направления [7, 24].

Современные 2D и 3D модели описывают различные компоненты кровеносной системы [25, 26], позволяют детально рассмотреть кровоток в локальной области и помогают изучить многие эффекты, наблюдаемые при движении крови в рамках одного или нескольких соединенных между собой сосудов.

Компьютерное моделирование фракционного резерва кровотока

Существенный вклад в неинвазивную методику расчета FFR внесла американская компания HeartFlow (FFRCT, HeartFlow Inc., США), которая разработала первый алгоритм использования данных рутинной КТКГ для неинвазивного расчета FFR. Минимальными требованиями для вычисления FFR служат изображения коронарных артерий, выполненные на 64-срезовом компьютерном томографе. На этой основе строится трехмерная структура коронарных сосудов и расчетная сетка; на последней численно решаются трехмерные уравнения Навье–Стокса. Полученные данные показывают распределение скорости кровотока и давления вдоль коронарных сосудов. Состояние гиперемии моделируется путем модификации граничных условий: коронарный кровоток на входе и сопротивление на выходе корректируются, чтобы учесть предварительно рассчитанные эффекты вазодилататора. В результате получают значения рассчитанного по данным КТ-исследования фракционного резерва кровотока (FFRCT) для каждой артерии. При этом анализ производится на протяжении всего сосуда, что отличается от инвазивного измерения, при котором значения FFR получают для конкретного стеноза (или серии стенозов). Изначально на обработку данных затрачивалось около 24 часов, но совершенствование методики, автоматизация алгоритма и использование высокомоощных компьютеров позволили сократить время анализа до 1–4 часов.

При поддержке данной компании было проведено несколько многоцентровых исследований: DISCOVER – FLOW (Diagnosis of Ischemia – Causing Stenoses Obtained via Non-invasive Fractional Flow Reserve [27], NXT

(Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography) [28], DeFACTO (Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography) [29], в которых была показана высокая диагностическая точность определения FFRCT в сравнении с КТКГ и инвазивным измерением FFR (табл. 1).

Первое международное многоцентровое исследование DISCOVER-FLOW (2011 г.) [27] было направлено на изучение диагностической точности методики в сравнении с рутинной КТКГ. Исходно дизайн исследования предполагал только анализ по сосудам (сосудистым территориям) ввиду малого размера выборки. Диагностическая точность FFRCT (84%) превзошла КТКГ (59%). Показатели чувствительности и специфичности для FFRCT составили 88 и 82% соответственно, для КТКГ – 91 и 40% соответственно. В дальнейшем был проведен анализ и по пациентам, по данным которого показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности для FFRCT составили: 87, 93, 82% соответственно, для КТКГ: 61, 94, 25% соответственно.

Сходный дизайн был использован в исследовании DeFACTO (2013 г.) [29] и подразумевал оценку диагностической точности FFRCT в сравнении с КТКГ и применением инвазивного определения FFR в качестве референсного стандарта. При анализе данных по пациентам в исследовании DeFACTO выявлена более высокая по сравнению с КТКГ, диагностическая значимость FFRCT с точки зрения диагностики стенозов КА, способных вызывать ишемию.

В исследовании NXT (2013 г.) впервые производилось сравнение точности FFRCT с КТКГ и инвазивной коронарографией. Также оценивали диагностическую значимость FFRCT в сравнении с инвазивным определением FFR в качестве референсного стандарта [28]. Более того в исследовании NXT впервые применялась обновленная версия программного обеспечения для построения 3D-модели коронарного кровотока, которая на данный момент является коммерчески доступной. Данная версия была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) и Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). В этом исследовании диагностическая точность при анализе по сосудам FFRCT была равна 86%, чувствительность – 84%, специфичность – 86%, данные показатели для КТКГ равны 65, 83, 60% соответственно. При анализе по пациентам точность составила: FFRCT (81%) и КТКГ (53%), чувствительность – FFRCT (86%) и КТКГ (94%), специфичность – FFRCT (79%) и КТКГ (34%).

В субанализе исследования PACIFIC (The Prospective Comparison of Cardiac PET/CT, SPECT/CT Perfusion

Imaging and CT Coronary Angiography With Invasive Coronary Angiography) сравнивались методики FFRCT, ПЭТ и однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ). FFRCT была выполнена для всех КТКГ данных из оригинального исследования [30]. В качестве метода сравнения были использованы данные инвазивного измерения FFR. Методика FFRCT продемонстрировала показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности – 90, 86, 87%; для КТКГ эти значения составили – 68, 83, 79%; для ОФЭКТ – 42, 97, 82% и для ПЭТ – 81, 76, 80% соответственно.

Существует и иной алгоритм обработки данных КТКГ, предложенный компанией Siemens Healthcare (Германия) – cFFR, в котором для участка со стенозами вручную выстраивается трехмерная модель [31]. Данная технология позволяет определять расчетный показатель фракционного резерва кровотока с рабочей станции врача без стороннего анализа, а вычисление занимает от 30 минут до 2 часов [32].

Результаты крупного многоцентрового исследования Result From the MACHINE Consortium (Machine Learning Based CT Angiography Derived FFR: A Multi-Center Registry), в котором использовалось программное обеспечение cFFR v1.4 (Siemens Healthcare), продемонстрировало, что диагностическая точность метода в определении функционально значимых стенозов КА составила 78% (данный показатель для КТКГ равен – 58%). Участниками данного исследования стали пять медицинских центров, располагающихся в Европе, Азии и США; был включен 351 пациент (525 сосудов), в качестве референсного метода применяли инвазивное измерение FFR [33].

Альтернативный алгоритм 4D-CT-FFR компании Canon Medical System Corporation (Япония) основан на анализе изображений, полученных из 4 диастолических фаз сердечного цикла (от 70 до 100% интервала RR). Такой подход позволяет анализировать изменения объема аорты и коронарных сосудов во времени. Граничные условия давления и жесткость сосуда определяются с использованием иерархической модели Байеса из деформации поперечного сечения сосуда и формы поперечного сечения. Далее, на основании обработанных КТ-изображений, производится компьютерная симуляция анатомии коронарных сосудов и тока крови в них с последующим определением расчетного FFR [34].

Точность алгоритма 4D-CT-FFR была изучена в работе Ko B. S. et al. (2017), основанной на результатах обследования 42 пациентов [35]. При анализе по сосудам показатель чувствительности алгоритма оказался сходным с КТКГ – 78% против 79%, но продемонстрировал более высокую специфичность – 87% против 74% соответственно.

Таблица 1. Диагностическая значимость методики FFRCT в сравнении с инвазивным измерением FFR у пациентов с предполагаемой или подтвержденной ИБС

Исследование	Количество проанализированных сосудов	Тестируемый метод	Метод сравнения	Диагностическая точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
DISCOVER-FLOW, 2011 г. (версия ПО – HeartFlow v1.1) [27]	159	FFRCT	Инвазивное определение FFR	84	88	82
		КТКГ		59	91	40
De-FACTO, 2013 г. (версия ПО – HeartFlow v1.1) [29]	408	FFRCT	Инвазивное определение FFR	73	80	61
		КТКГ		–	–	–
NTX, 2013 г. (версия ПО – HeartFlow v1.3) [28]	484	FFRCT	Инвазивное определение FFR	86	84	86
		КТКГ		65	83	60
PACIFIC [30]	612	FFRCT	Инвазивное определение FFR	87	90	86
		КТКГ		79	68	83
		ОФЭКТ		82	42	97
		ПЭТ		80	81	76
Result From the MACHINE Consortium (Machine Learning Based CT Angiography Derived FFR: A Multi-Center Registry) [35]	525	cFFR	Инвазивное определение FFR	78	81	76
		КТКГ		58	88	38
Ko B. S. et al. [35]	78	4D-CT-FFR	Инвазивное определение FFR	84	78	87
		КТКГ		78	79	74
Институт вычислительной математики РАН совместно с исследователями Сеченовского университета [38]	29	FFRCT	Инвазивное определение FFR	88	91	87

FFRCT – автоматизированный алгоритм неинвазивной оценки FFR при помощи построения одномерной математической модели; cFFR – алгоритм расчета фракционного резерва кровотока компании «Siemens Healthcare»; FFRCT – алгоритм компании «HeartFlow»; 4D-CT-FFR – алгоритм 4D-CT-FFR компании «Canon Medical System Corporation»; КТКГ – компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

В России специалистами Института вычислительной математики РАН совместно с исследователями Сеченовского университета в 2015 г., впервые в мировой практике был предложен полностью автоматизированный алгоритм неинвазивной оценки FFR с использованием одномерной математической модели [36–38]. В работе [36] рассматриваются два индивидуальных случая с множественными стенозами коронарных артерий. Одномерная гемодинамическая модель строилась на основе данных КТ-ангиографии и компьютерной томографии, затем вычислялся персонализированный виртуальный FFR. Следует заметить, что данный метод оценки FFR не обеспечивает условия $FFR = 1,0$ при стенозе 0%, причиной этому служат граничные условия в узлах стыка, предполагающие перепады давления в бифуркациях.

Краткая информация об исследованиях информативности КТ определения FFR представлена в таблице 1.

Результаты численных экспериментов по расчету FFR позволяют оперативно провести персонализированную оценку значимости стеноза для принятия врачебного решения о стентировании пораженного участка сосуда. Коронарное стентирование является высокотехнологич-

ным методом лечения [39], однако проблема рестенозирования далека от своего решения [40]. На сегодняшний день не существует опубликованных данных для неинвазивного определения FFR по данным КТКГ при оценке рестеноза внутри стента или в случае шунтирования КА. Персонализированная геометрия основана на изображениях КТКГ, сделанных до реваскуляризации, и не учитывает анатомические изменения локальной кривизны из-за податливости сосуда к стенту или микрососудистого повреждения, возникающего во время процедуры чрескожного коронарного вмешательства.

Ограничения существующих исследований

В рассмотренных выше работах расчет FFR при помощи компьютерного моделирования, как правило, основывается на данных КТКГ, которые могут содержать артефакты, обусловленные движением пациента, нерегулярностью сердечного ритма, низким контрастом, кальцификацией коронарных артерий, наличием в окружающих тканях структур высокой плотности и т. д. Эти факторы могут ухудшать точность расчета FFR по причине невозможности точно различить границу стеноза и просвета артерии.

Так, в ретроспективном исследовании PACIFIC, для которого было отобрано 208 пациентов (612 сосудов), только 505 (83%) сосудов можно было оценить с помощью FFRCT. Для 17% сосудов от общего числа выполнить оценку не удалось, поскольку данные были недостаточно хорошего качества [30, 41]. Это говорит о том, что помимо ограничений, возникающих в математических моделях, большую роль в точности вычислений играет качество самого исследования (в частности, наличие артефактов). По результатам работы Leipsic J. et al. (2014 г.) [42], использование β -блокаторов и нитроглицерина перед выполнением КТКГ приводило к увеличению специфичности с 51 до 66% ($p=0,03$) и с 54 до 75% ($p=0,013$), соответственно, в определении расчетного FFR.

В недавно проведенном исследовании [43] приняли участие 314 пациентов (проанализировано 482 сосуда), его целью было изучение влияния выраженности показателя коронарного кальция на диагностическую эффективность cFFR, полученного на основе подхода машинного обучения, а не с использованием CDF. В результате было показано, что кальцификация коронарных сосудов отрицательно влияет на диагностическую эффективность cFFR. Кроме того, авторы отмечают, что выбор порогового значения стеноза $>70\%$ или 50% , оказывает влияние на специфичность cFFR, что также нужно учитывать при интерпретации результатов исследования.

Оценка точности многомерной математической модели представляет собой одну из методологических проблем в теории моделирования: учесть погрешности дискретизации и округления, возникающие в результате решения подобных комплексных задач и огромного количества вычислений практически невозможно. Кроме того, такие модели обладают повышенной чувствительностью к заданию начальных данных.

С другой стороны, к недостатку всех методик, применяемых непосредственно на месте получения КТ-изображений [алгоритмы компаний Siemens Healthcare (Германия) и Canon Medical System Corporation (Япония)], относится необходимость специалиста затрачивать дополнительное время на постобработку данных, что потенциально способно снизить количество исследований в единицу времени.

Перспективы

Накопленный в настоящее время опыт по использованию КТКГ для определения расчетного FFR стал основой для внесения данного метода (по технологии компании HeartFlow) в рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании [44]. Согласно экономическим расчетам использование CTFFR у пациентов со стабильной ИБС позволит экономить до 391 фунта на одного па-

циента; суммарная экономия в год составит 9,4 миллиона фунтов за счет снижения частоты использования инвазивной коронарной ангиографии. По всей видимости, в ближайшие годы данная технология будет внедрена в клиническую практику в странах Европейского союза и США. Это позволяет ожидать влияния клинического применения данного исследования на тактику лечения и исходы ИБС. Правильное воспроизведение скорости кровотока по сосудистой сети предоставляет возможность моделировать распространение различных веществ в сердечно-сосудистой системе в целом и ее отделах, влияние этих веществ на гемодинамику, воспроизводить в вычислительном эксперименте перераспределение содержания кислорода в крови, лекарственных препаратов и др. [45–47].

В перспективе методы CFD могут быть использованы для прогнозирования изменений интракоронарной гемодинамики после реваскуляризации миокарда (стентирования и аорто-коронарного шунтирования). Более того, данный подход может быть использован для определения других показателей, отражающих коронарную физиологию, таких как скорость кровотока, резерв коронарного кровотока, напряжение сдвига и др. Эти сведения могут быть полезны и для оценки кровотока по коронарным шунтам.

Заключение

Анализ современной научно-технической литературы свидетельствует, что неинвазивная оценка FFR с применением математического моделирования является на сегодняшний день эффективным методом неинвазивной экспресс-диагностики. Численная модель гемодинамики позволяет расширить представление о физиологии сердечно-сосудистых заболеваний и дает возможность создавать более реалистичные виртуальные макеты коронарных артерий на основании неинвазивного метода мульти-спиральной компьютерной томографии.

Важно отметить, что метод определения гемодинамической значимости стеноза артерии, адекватный клиническим условиям, позволит задавать определенные параметры персонально для каждого измерения. Это говорит о том, что возможно проводить персонифицированный мониторинг изменений гемодинамики не только на диагностическом этапе, но и после оперативного вмешательства. В целом численное моделирование будет способствовать лучшему пониманию развития заболевания, его диагностики и лечения.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен

Статья поступила 05.11.2021

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(1):12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
2. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(4):545–54. DOI: 10.1007/s12350-010-9255-x
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
4. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.А., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
5. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
6. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213–24. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611
7. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational Fluid Dynamics Applied to Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve: scientific basis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2233–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.083
8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
9. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JIE, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1977;20(1):55–79. DOI: 10.1016/S0033-0620(77)80005-4
10. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354–67. DOI: 10.1161/01.CIR.87.4.1354
11. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013–22. DOI: 10.1161/01.CIR.89.3.1013
12. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(26):1703–8. DOI: 10.1056/NEJM199606273342604
13. Ferziger JH, Perić M. *Computational methods for fluid dynamics*. – Berlin Heidelberg: Springer; 1997. – 364 p. ISBN 978-3-540-59434-5
14. Caro C, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. *The mechanics of the circulation*. – Cambridge: Cambridge University Press; 2012. – 523 p. ISBN 978-0-521-15177-1
15. Pedley TJ. *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*. – Cambridge: Cambridge University Press; 1980. – 464 p. ISBN 978-0-521-22626-4
16. Perktold K, Rappitsch G. Computer Simulation of Arterial Blood Flow. *Biological Flows*. 1995;83–114. DOI: 10.1007/978-1-4757-9471-7_6
17. Stephanoff KD, Pedley TJ, Lawrence CJ, Secomb TW. Fluid flow along a channel with an asymmetric oscillating constriction. *Nature*. 1983;305(5936):692–5. DOI: 10.1038/305692a0
18. Malota Z, Glowacki J, Sadowski W, Kostur M. Numerical analysis of the impact of flow rate, heart rate, vessel geometry, and degree of stenosis on coronary hemodynamic indices. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):132. DOI: 10.1186/s12872-018-0865-6
19. Sharma P, Itu L, Xudong Zheng, Kamen A, Bernhardt D, Suciu C et al. A framework for personalization of coronary flow computations during rest and hyperemia. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012;2012:6665–8. DOI: 10.1109/EMBC.2012.6347523
20. Simakov SS. Modern methods of mathematical modeling of blood flow using reduced order methods. *Computer Research and Modeling*. 2018;10(5):581–604. DOI: 10.20537/2076-7633-2018-10-5-581-604
21. Frolov S.V., Aliev N.E., Korobov A.A., Sindeev S.V. Approaches to zero-dimensional modeling of the cardiovascular system and their use in assessing cerebral circulation. *Bulletin of TulaSU Technical science*. 2018;10:240–8. [Russian: Фролов С.В., Алиев Н.Э., Коробов А.А., Синдеев С.В. Подходы к нульмерному моделированию сердечно-сосудистой системы и их использование при оценке мозгового кровообращения. Известия ТулГУ Технические науки. 2018;10:240–8]
22. Duanmu Z, Chen W, Gao H, Yang X, Luo X, Hill NA. A One-Dimensional Hemodynamic Model of the Coronary Arterial Tree. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:853. DOI: 10.3389/fphys.2019.00853
23. Lee J, Smith NP. The Multi-Scale Modelling of Coronary Blood Flow. *Annals of Biomedical Engineering*. 2012;40(11):2399–413. DOI: 10.1007/s10439-012-0583-7
24. Zhang J-M, Zhong L, Su B, Wan M, Yap JS, Tham JPL et al. Perspective on CFD studies of coronary artery disease lesions and hemodynamics: A review. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. 2014;30(6):659–80. DOI: 10.1002/cnm.2625
25. Ojeda G, Galindo D, Cadena A, Percybrooks WS, Velez JC, Juan PTP. Two-Dimensional Simulation of Blood Flow in Thoracic Aorta. *ICBET '19: 2019 9th International Conference on Biomedical Engineering and Technology*. 2019. P. 153–159. DOI: 10.1145/3326172.3326206
26. Saveljic I, Nikolic D, Milosevic Z, Isailovic V, Nikolic M, Parodi O et al. 3D Modeling of Plaque Progression in the Human Coronary Artery. *Proceedings*. 2018;2:388. DOI: 10.3390/ICEM18-05213
27. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.066
28. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.043
29. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography. *JAMA*. 2012;308(12):1237–45. DOI: 10.1001/2012.jama.11274
30. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Min JK, Leipsic JA et al. 1185 Head-to-head comparison of FFR-CT against coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging for the diagnosis of ischaemia. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1): 234–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.1185
31. De Geer J, Sandstedt M, Björkholm A, Alfredsson J, Janzon M, Engvall J et al. Software-based on-site estimation of fractional flow re-

- serve using standard coronary CT angiography data. *Acta Radiologica*. 2016;57(10):1186–92. DOI: 10.1177/0284185115622075
32. Tesche C, De Cecco CN, Baumann S, Renker M, McLaurin TW, Duquay TM et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology*. 2018;288(1):64–72. DOI: 10.1148/radiol.2018171291
33. Coenen A, Kim Y-H, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(6):e007217. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007217
34. Kato M, Hirohata K, Kano A, Higashi S, Goryu A, Hongo T et al. Fast CT-FFR Analysis Method for the Coronary Artery Based on 4D-CT Image Analysis and Structural and Fluid Analysis. *ASME 2015 International Mechanical Engineering Congress and Exposition*. 2015;3:V003T03A023. DOI: 10.1115/IMECE2015-51124.
35. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, Wong DTL, Fujisawa Y, Sakaguchi T et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(6):663–73. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.07.005
36. Gamilov TM, Kopylov PYu, Pryamonosov RA, Simakov SS. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2015;30(5):269–76. DOI: 10.1515/rnam-2015-0024
37. Vassilevski Y, Gamilov T, Kopylov P. Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenoses. *Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS Congress 2016)*. 2016. P. 90–97. DOI: 10.7712/100016.1794.8793
38. Gognieva D.G., Gamilov T.M., Pryamonosov R.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S., Liang F. et al. Noninvasive assessment of the fractional reserve of coronary blood flow with a one-dimensional mathematical model. Preliminary results of the pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):60–8. [Russian: Гогниева Д.Г., Гамилов Т.М., Прямоносков Р.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С., Лианг Ф. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. Промежуточные результаты пилотного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):60–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-60-68
39. Garg S, Serruys PW. Coronary Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(10 Suppl):S1–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.007
40. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(23):1897–907. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.028
41. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1100–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2471
42. Leipsic J, Yang T-H, Thompson A, Koo B-K, Mancini GBJ, Taylor C et al. CT Angiography (CTA) and Diagnostic Performance of Non-invasive Fractional Flow Reserve: Results From the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) Study. *American Journal of Roentgenology*. 2014;202(5):989–94. DOI: 10.2214/AJR.13.11441
43. Tesche C, Otani K, De Cecco CN, Coenen A, De Geer J, Kruk M et al. Influence of Coronary Calcium on Diagnostic Performance of Machine Learning CT-FFR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(3):760–70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.027
44. NICE. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. *Medical technologies guidance [MTG32]*. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>
45. Belotserkovskiy O.M., Kholodov A.S. Some dynamic models of external respiration and blood circulation, taking into account their connectivity and transport of substances. In: *Computer models and the progress of medicine: a collection*. -M.: Nauka;2001. - P. 127–163. [Russian: Белоцерковский О.М., Холодов А.С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ. В книге: Компьютерные модели и прогресс медицины. - М.: Наука, 2001. - С.127–163]. ISBN 978-5-02-008371-4
46. Kumar A, Varshney CL, Sharma GC. Computational technique for flow in blood vessels with porous effects. *Applied Mathematics and Mechanics*. 2005;26(1):63–72. DOI: 10.1007/BF02438366
47. Formaggia L, Lamponi D, Quarteroni A. One-dimensional models for blood flow in arteries. *Journal of Engineering Mathematics*. 2003;47(3/4):251–76. DOI: 10.1023/B:ENGL.0000007980.01347.29



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.



AstraZeneca