

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

5'2023

Том 63

ОСОБЕННОСТИ
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ
ИНТЕРВАЛА QT ЭКГ НА ФОНЕ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ
ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
ПАЦИЕНТОВ С ХСН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ
SMART-РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ
ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ
ПОРОКОВ СЕРДЦА

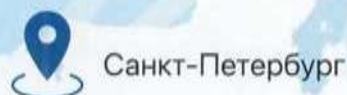
МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА
ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОКС
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ
СД 2-ГО ТИПА

POSSIBLE PREDICTORS OF STROKE
IN PATIENTS WITH ATRIAL
MICROFIBRILLATION

EVALUATION OF THE TRIGLYCERIDE-
GLUCOSE INDEX IN CORONARY
SLOW FLOW PATIENTS

РАСТВОРИМАЯ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА:
ВОССТАНОВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ
СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NO-РГЦ-ЦГМФ:
НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ В ТЕРАПИИ СН

Карта мероприятий 2023



Санкт-Петербург



Москва



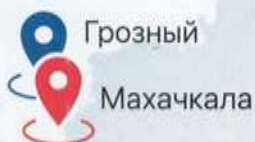
Казань



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

5'2023

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 «КлиниМед 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)
Ардашев 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)
Галлявич 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)	Carrato 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 18.05.2023. 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

- Особенности эхокардиографического исследования у пациентов с COVID-19
Голухова Е.З., Сливнева И.В., Мамалыга М.Л., Алехин М.Н. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Дистанционный мониторинг интервала QT
электрокардиограммы на фоне полихимиотерапии
Фашафша З.З.А., Чомахидзе П.Ш., Меситская Д.Ф., Новикова А.И.,
Потемкина Н.А., Суворов А.Ю., Тюканова Е.С., Фатьянова А.С.,
Агакина Ю.С., Секачева М.И., Поддубская Е.В., Копылов Ф.Ю. 12

- Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой
инфекции пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С.,
Авдеев С.Н., Костинов М.П., Коршунов В.А., Фомин И.В. 19

- Эффективность программы SMART-реабилитации
у больных после коррекции клапанных пороков сердца
Рожнев В.В., Горбунова Е.В., Садовников А.В.,
Ляпина И.Н., Барбараш О.А. 27

- Маркеры окислительно-восстановительного потенциала
лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме
в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа
Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г.,
Черненко И.Н., Потапова Е.С., Иванчук Ю.С. 33

- Possible predictors of stroke in patients with atrial microfibrillation
Cihan Aydın 40

- Evaluation of the operator learning curve for radiofrequency
ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia
Ayhan Kup, Mehmet Celik, Alper Kepez, Serdar Demir, Kamil Gulsen,
Mehmet Ozgeyik, Batur Gonenc Kanar, Ali Karagoz, Cagan Yildirim,
Muhammed Raşit Tanircan, Taylan Akgun, Abdulkadir Uslu 47

- ST266 inhibits neointimal hyperplasia after arterial balloon injury in rats
Xin-Meng Cheng, Tao Yang, Yan Zi, Li-Kui Zhang, Ling-Bo Yang, William Wang, Xue-Ning Wang 53

- Evaluation of the triglyceride-glucose index in coronary slow flow patients
Yasin Yuksel, Cennet Yildiz 62

ОБЗОР

- Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути
NO–pGC–цГМФ: новая возможность в терапии сердечной недостаточности
Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В. 68

Голухова Е.З.¹, Сливнева И.В.¹, Мамалыга М.А.¹, Алехин М.Н.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента, Москва, Россия

Особенности эхокардиографического исследования у пациентов с COVID-19

Новая коронавирусная инфекция стала одной из актуальных проблем здравоохранения XXI века. Возникающие при этом расстройства часто приводят к формированию кардиопульмональной патологии, требующей создания новой парадигмы в диагностике и лечении. Исследования, проведенные в период пандемии, показали важную роль эхокардиографии (ЭхоКГ) в диагностике дисфункции правого желудочка (ПЖ) у пациентов с дыхательной недостаточностью при COVID-19. С этой целью проведен анализ показателей ЭхоКГ, обладающих высокой прогностической ценностью. На основании полученных данных можно полагать, что при ЭхоКГ дополнительный акцент должен быть сделан на изучении размеров правых отделов сердца, сократительной функции ПЖ и систолического давления в легочной артерии (ЛА) как наиболее чувствительных показателей постнагрузки ПЖ и косвенных маркеров тяжести заболевания легких. Для оценки систолической функции ПЖ можно рекомендовать RV FAS как наиболее информативный показатель. Кроме того, установлено, что продольный стрейн ПЖ имеет дополнительное значение в ранней идентификации признаков систолической дисфункции и стратификации риска у пациентов с COVID-19. Помимо эффективности и воспроизводимости метода, важным преимуществом ЭхоКГ является ее доступность, возможность сохранять изображения для дистанционной интерпретации другими специалистами, отслеживание изменений морфофункциональных параметров сердца. Таким образом, проведенный анализ мировой литературы позволяет полагать, что ЭхоКГ играет важную роль в прогнозировании тяжелых кардиопульмональных нарушений, своевременном выборе стратегии лечения пациентов с COVID-19, поэтому должна служить дополнительным методом клинической оценки, особенно у лиц с умеренной или тяжелой формой заболевания.

Ключевые слова Эхокардиография; дисфункция правого желудочка; COVID-19; предиктор неблагоприятного исхода; продольный стрейн правого желудочка

Для цитирования Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Mamalyga M.L., Alekhin M.N. Features of echocardiographic study in patients with COVID-19. 2023;63(5):3–11. [Russian: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Мамалыга М.А., Алехин М.Н. Особенности эхокардиографического исследования у пациентов с COVID-19. Кардиология. 2023;63(5):3–11].

Автор для переписки Сливнева Инесса Викторовна. E-mail: slivneva@mail.ru

Введение

Новая коронавирусная инфекция стала одной из актуальных проблем здравоохранения XXI века. Пандемия этого заболевания вызвала не только значительные изменения характера социально-экономических отношений в обществе, но и поставила перед медициной конкретные задачи, связанные с разработкой новых научно обоснованных подходов для диагностики и эффективного лечения COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019). Особая сложность лечения COVID-19 обусловлена тем, что возникающие при этом расстройства часто приводят к формированию коморбидных пульмональных и кардиальных нарушений, требующих создания новой парадигмы в диагностике и лечении кардиопульмональной патологии. В связи с этим большое значение стала приобретать предиктивная диагностика, в задачи которой входит прогнозирование риска жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятного исхода заболевания.

Кардиоваскулярные осложнения

Известно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает не только повреждение легких, но и прямые или опосредован-

ные жизнеугрожающие структурно-функциональные повреждения сердечно-сосудистой системы [1, 2]. В качестве первичного звена формирования сердечно-сосудистой патологии при COVID-19 можно предполагать прямое воздействие вируса на миокард, а также токсическое действие цитокинов, высвобождающихся во время инфекции, сопровождающееся развитием миокардита, острого инфаркта миокарда или стрессовой кардиомиопатии [3, 4].

Кроме того, сердечные заболевания могут быть связаны с острым повреждением легких, вызывающим вторичную дисфункцию правого желудочка (ПЖ) [3]. Это может быть результатом острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) как наиболее тяжелой стадии острого повреждения легких, острой легочной эмболии на фоне нарушений свертывания крови, венозной тромбоза. Развитие синдрома острого повреждения легких при новой коронавирусной инфекции значительно ухудшает прогноз. Если летальность при ОРДС различной этиологии по данным мета-анализа [5] составляет около 45%, то при ОРДС на фоне COVID-19 отмечаются особенно высокие показатели летальности, которые могут достигать 85% [6–8]. Одним из наиболее вероят-

ных объяснений такого несоответствия может быть высокая частота и тяжесть сердечно-сосудистых осложнений при коронавирусной инфекции.

Результаты клинических исследований подтверждают, что пациенты с имеющейся сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, клапанные или врожденные пороки сердца), подвержены наибольшему риску развития осложнений [9]. По всей видимости серьезные кардиальные осложнения усугубляют состояние пациента из-за сниженного функционального резерва сердечно-сосудистой системы [3]. Кроме того, при синдроме системного воспаления гиперметаболизм приводит к повышению потребления кислорода, усугублению ишемии миокарда и сердечной недостаточности. Все это позволяет предположить, что инфекционный стресс при COVID-19 может быстро перевести пациента с сердечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца из компенсированного состояния в нестабильное [8].

Эхокардиография в эру пандемии новой коронавирусной инфекции

Эхокардиография (ЭхоКГ) в течение многих десятилетий была сфокусирована на функциональной оценке левых камер сердца. Многие исследователи отмечали отсутствие изменений со стороны левых камер сердца в течение длительного времени у большинства больных COVID-19 [10–13], что на заре распространения вируса SARS-CoV-2 привело к преуменьшению значимости ЭхоКГ. Дополнительно, неосведомленность и недооценка патофизиологической и клинической ценности структурно-функциональных изменений ПЖ также ограничили применение ЭхоКГ среди пациентов с COVID-19. В сочетании с предотвращением трансмиссии коронавируса и стремлением защитить медицинский персонал, вышеуказанные причины привели к лимитированному использованию ЭхоКГ. Но, учитывая высокую частоту кардиоваскулярных осложнений, все сложнее становилось придерживаться исходных рекомендаций [14, 15].

Небезосновательно было ограничено использование чреспищеводного ЭхоКГ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, поскольку выдыхаемая дисперсия аэрозолей воздушной смеси во время процедуры увеличивает риск инфицирования персонала [3, 16]. При этом частое отсутствие оптимальной трансторакальной визуализации у пациентов с ОРДС и/или искусственной вентиляцией легких не позволяет полностью отказаться от использования чреспищеводного доступа [17].

Относительно трансторакальной ЭхоКГ первичные положения претерпели изменения. Новые научные исследования, выполненные к 2021 г. (третья волна распространения новой коронавирусной инфекции), позволи-

ли дополнить протокол ЭхоКГ концептуальными диагностическими представлениями о методике проведения исследования, значимости показателей и оценки риска жизнеугрожающих нарушений. В настоящее время признано, что трансторакальная ЭхоКГ представляет собой баланс пользы и риска, особенно в приемном отделении при маршрутизации пациентов, при определении тактики лечения, при подозрениях на дисфункцию левого и/или правого желудочка [14]. Особое внимание уделяется преимуществам фокусированной трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с COVID-19 с нестабильной гемодинамикой, находящихся в критическом состоянии, где ЭхоКГ приобретает все большее значение для принятия клинических решений [16, 18, 19].

На фоне пандемии наши представления о диагностическом алгоритме также существенно изменились. Согласно накопленным данным за последние десятилетия снижение производительности ПЖ является независимым предиктором осложненного течения заболевания и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью, легочной гипертензией, ишемической болезнью сердца, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), врожденными или приобретенными пороками сердца [20–22]. Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции расширили представления о реальных возможностях прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и правожелудочковой дисфункцией [10, 23].

ЭхоКГ протокол у пациентов с COVID-19

Использование стандартного протокола общепринятых ЭхоКГ параметров имеет ограниченную информативность [23], обусловленную сложной неправильной трехгранной формой ПЖ и стремительно меняющимися гемодинамическими условиями при прогрессировании COVID-19 [21]. До сих пор не существует единого протокола ЭхоКГ исследования, принятого научными сообществами, для оценки кардиопульмональной системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Тем не менее в свете имеющейся информации мы стремились определить наиболее информативные ЭхоКГ показатели, на которые стоит обращать внимание при проведении исследования среди пациентов с COVID-19.

Безусловно, основные способы оценки в эхокардиографии являются традиционными – широко применяется фракция выброса ЛЖ, используется оценка объемных и линейных показателей камер сердца. Но, поскольку у пациентов с новой коронавирусной инфекцией ПЖ лучше отражает состояние пульмональной системы и доказана связь внутрибольничной летальности с дилатацией ПЖ [14], то ЭхоКГ протокол должен включать оценку размерных показателей с акцентом на правые камеры

Таблица 1. ЭхоКГ оценка правых камер сердца

Размерные показатели правых камер сердца
Линейные и объемные показатели ПП
Линейные размеры ПЖ
Площадь ПЖ
Отношение площади ПЖ/ЛЖ
Показатели систолической функции ПЖ
Фракционное изменение площади ПЖ (FAC RV)
Систолическая скорость (S') движения трикуспидального кольца
Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE)
Индекс производительности миокарда ПЖ (индекс Tei)
Показатели деформации миокарда (LS FW RV, GLS RV)
Параметры легочной гемодинамики
Систолическое давление в ЛА
Среднее давление в ЛА
Легочное сосудистое сопротивление

ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, FAC (fractional area change) – фракционное изменение площади; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическое движение трикуспидального кольца; LS FW RV (longitudinal strain of free wall right ventricle) – продольная деформация свободной стенки правого желудочка, GLS RV (global longitudinal strain of right ventricular) – глобальная продольная деформация правого желудочка; ЛА – легочная артерия.

сердца [24, 25]. Далее, необходима оценка систолической функции ПЖ с помощью таких показателей, как фракционное изменение площади (FAC), миокардиальная скорость (S') ПЖ, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE); индекс производительности миокарда ПЖ, или индекс Tei, также это могут быть показатели деформации миокарда ПЖ (продольный стрейн свободной стенки ПЖ (longitudinal strain of free wall right ventricle – LS FW RV) и глобальный продольный стрейн ПЖ (global longitudinal strain right ventricle –

GLS RV). И как обязательная часть исследования, должна проводиться оценка легочной гемодинамики с измерением давления в легочной артерии (ЛА) (табл. 1).

Морфометрический анализ правых камер сердца

Первоначальным способом оценки правых отделов сердца является их морфометрический анализ, в том числе у пациентов с острым поражением легочной ткани. Резервуарная функция правых камер сердца компенсирует возросшую постнагрузку, и это выражается в компенсаторной дилатации как ПЖ, так и ПП. По мере нарастания легочного сопротивления происходит дилатация ПЖ, увеличение как абсолютных значений ПЖ, так и отношения площади ПЖ к площади ЛЖ, которое может приближаться к 1,0 и даже превышать указанное значение (норма 0,6) (рис. 1). И в таком случае верхушка сердца может формироваться ПЖ.

Согласно Argulian и соавт. [26], дилатацию ПЖ часто определяли среди госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении фокусированного ЭхоКГ исследования. По данным унивариантного анализа, смертность при новой коронавирусной инфекции была ассоциирована с искусственной вентиляцией легких, кардиотонической поддержкой, дилатацией ПЖ, тогда как при мультивариантном анализе дилатация ПЖ оказалась единственной переменной, связанной с неблагоприятным исходом (отношение шансов (ОШ) 4,5; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5–13,7; $p = 0,005$).

Параметры систолической функции ПЖ

Наиболее распространенным и легко воспроизводимым методом оценки систолической функции ПЖ является движение трикуспидального кольца – TAPSE [27]. Снижение экскурсии (< 17 мм) указывает на систолическую дисфункцию ПЖ [28].

Рисунок 1. Морфометрический анализ размеров правого желудочка



ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ВТПЖ – выводной тракт правого желудочка.

Согласно систематическому обзору с мета-анализом (Martha и соавт., 2021), включившему 641 пациента с COVID-19, снижение показателя TAPSE на 1 мм было ассоциировано с увеличением летальности (отношение рисков (ОР) 1,24; 95% ДИ: 1,18–1,31; $p < 0,001$; в объединенной скорректированной модели ОР 1,21; 95% ДИ: 1,11–1,33; $p < 0,001$) [29]. В среднем разница между значениями TAPSE в группе выживших и умерших составила 3,74 мм, но стоит заметить, что всего в двух исследованиях из семи этот показатель был ниже референсного значения, в остальных публикациях значение TAPSE в группе неблагоприятного исхода варьировало от 18 до 21 мм.

Согласно данным китайских исследователей, среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19 снижение показателя TAPSE отмечалось всего в 4% случаев [30]. Примечательно, что в ряде исследований снижение TAPSE наблюдали, как правило, у терминальных больных с COVID-19, да и среди них значения нередко превышали пороговые, что, по всей видимости, может быть обусловлено рядом недостатков, присущих данному параметру, ведущим из которых является оценка продольной функции ПЖ на уровне только базальных сегментов (см. дополнительные материалы на сайте издания). Выраженная трикуспидальная регургитация (ТР) также может приводить к завышению показателя TAPSE [2].

Применение тканевой доплерографии позволяет измерять систолическую скорость движения фиброзного кольца трехстворчатого клапана (S'). В норме этот показатель в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии должен превышать 9,5 см/с [28]. Перегрузка давлением при развитии ОРДС сопровождается появлением ТР, и, вероятно, приводит к завышению значений S' [2]. Кроме того, применение этого показателя, как и TAPSE, у пациентов на фоне стремительной перегрузки давлением ограничена оценкой базальных сегментов ПЖ [31] и его продольной функцией.

В ряде исследований показано, что фракционное изменение площади ПЖ (FAC RV) хорошо коррелирует с фракцией выброса (ФВ) ПЖ по данным магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования [32, 33]. В норме этот показатель превышает 35% [28].

В исследовании Bagman и соавт., несмотря на статистически значимое снижение показателя FAC RV в группе тяжелого течения COVID-19 (41% против 45% в группе выживших) в сочетании с признаками левожелудочковой дисфункции [34], этот показатель превышал пороговое значение. Аналогичные данные были получены в исследовании Голуховой и соавт., посвященном определению ЭхоКГ предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [23], согласно которым отмечалось статистически значимое снижение FAC RV среди умерших пациентов (45,4% против 52,7% в группе выживших). Тем

не менее полученные значения в группе тяжелого течения заболевания или неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 зачастую оказывались выше границы нормы, т. е. превышали 35%.

Наоборот, в исследовании Bleakley и соавт. значительно более высокая доля пациентов с дисфункцией ПЖ была выявлена с помощью FAC RV [35]. Однако исследование было посвящено изучению фенотипа правожелудочковой дисфункции среди критических больных ОРДС коронавирусной этиологии, из которых у 42,2% применялась вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация. Авторы предположили, что доминирующим фенотипом ПЖ дисфункции у таких пациентов является не продольное (от основания сердца к его верхушке) нарушение, а радиальное (от периферии к центру полости), в связи с чем такие параметры оценки продольной функции, как TAPSE и систолическая миокардиальная скорость ПЖ ($RV S'$), не несут должной информации из-за гипердинамики, возможно, в ответ на радиальную дисфункцию. И более предпочтительно применять FAC RV в комбинации с систолическим давлением в ЛА (сопряжение ПЖ с малым кругом кровообращения).

Более точным параметром оценки систолической функции ПЖ можно было бы считать индекс производительности миокарда ПЖ (индекс Tei). В норме индекс Tei ПЖ не превышает 0,40 при импульсно-волновой доплерографии и не превышает 0,55 при импульсно-волновой тканевой доплерографии [27]. Однако повышение давления в ЛА приводит к «псевдонормализации» показателя, что является существенным недостатком в использовании этого параметра у пациентов с возрастающим легочным сопротивлением [36].

Важно отметить, что фракция выброса ПЖ по данным ЭхоКГ в значительной мере зависит от условий нагрузки, и поэтому не может служить надежным критерием оценки сократительной способности миокарда ПЖ у пациентов с выраженной дилатацией или на фоне перегрузки давлением, которая часто встречается у пациентов с COVID-19. Новые ЭхоКГ методы, включая двумерное отслеживание спеклов (2D STE) и трехмерную ЭхоКГ, помогли достичь высокого уровня точности в функциональной оценке ПЖ, сопоставимого с данными МРТ, признанным эталонным методом визуализации и оценки ПЖ [37]. Однако 3D анализ ПЖ требует соответствующего программного пакета и напрямую зависит от качества изображения. Кроме того, весомым недостатком 3D моделирования ПЖ является зависимость от нагрузки, что при выраженной дилатации может приводить к неполному включению всего ПЖ в набор данных пирамидальной формы, и в конечном итоге, приведет к большой погрешности при 3D-расчетах. Таким образом, внесение трехмерного анализа в фокусированный протокол у па-

циентов с COVID-19 нецелесообразно из-за отсутствия сведений о прогностической ценности метода [28], а также имеющихся ограничений метода.

Современной и перспективной методикой, позволяющей оценивать функцию ПЖ и механику его миокарда, является визуализация деформации миокарда [10, 38, 39]. Деформация миокарда или стрейн представляет собой изменение объекта по отношению к его начальной форме [28]. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда ПЖ может быть выполнена с использованием методов TDI (Tissue Doppler Imaging) или 2D STE (Two-Dimensional Speckle Tracking Echo). Оба метода считаются воспроизводимыми и достаточно точными для дифференцирования различных физиологических и патологических состояний [40]. Технология STE позволяет анализировать трек спеклов во время укорочения. В свою очередь, спеклы представляют собой крапинки, зернистость, но, по сути, это такая уникальная ультразвуковая картина, которая остается относительно постоянной на протяжении сердечного цикла и, соответственно, узнаваемой для программы. Каждый сегмент ПЖ может быть проанализирован в отдельности, также можно рассчитать среднее значение деформации свободной стенки ПЖ, либо всего ПЖ, т.е. с включением септальных сегментов. Таким образом, эта методика позволяет проводить количественную оценку производительности каждого сегмента в отдельности. В отличие от доплеровской методики, у спекл-трекинга нет зависимости от угла сканирования, поэтому деформация миокарда может быть отслежена в любом направлении [28].

В ряде исследований убедительно доказано, что анализ продольной деформации ПЖ является мощным инструментом прогнозирования неблагоприятного течения различных заболеваний [10, 23, 41, 42]. Важным преимуществом оценки продольной деформации свободной стенки ПЖ (LS FW RV) является независимость предиктивной ценности данного показателя от глобальной систолической функции ЛЖ [10], а также более высокая прогностическая ценность по сравнению с глобальной деформацией ПЖ (GLS RV) у пациентов с COVID-19 [43]. Кроме того, недоплеровская методика визуализации продемонстрировала преимущество при мониторинге функциональных возможностей ПЖ [2] и может применяться в клинических алгоритмах, направленных на предотвращении прогрессирующей дисфункции ПЖ у пациентов с COVID-19 [23].

Функция ЛЖ может быть нарушена вторично по отношению к перегрузке ПЖ давлением и/или объемом из-за взаимозависимости желудочков [44]. Интерес представляет исследование, в котором проводили сравнительный анализ бивентрикулярной деформации миокарда (GLS LV, LS FW RV, GLS RV) по данным ЭхоКГ у паци-

ентов с компенсированным и неблагоприятным вариантом течения COVID-19 [45]. Снижение GLS LV отмечалось у всех пациентов, в то время как показатели LS FW RV и GLS RV были значительно снижены только у пациентов с неблагоприятными исходами. Усредненные значения GLS RV в группе неблагоприятного исхода составили $-10,2 \pm 3,7\%$, LS FW RV $-9,8 \pm 3,8\%$, тогда как у компенсированных пациентов $-20,3 \pm 6,1\%$ ($p = 0,007$) и $-21,5 \pm 6,5\%$ ($p = 0,007$), соответственно.

По данным мета-анализа Wibowo и соавт. (2021) более низкие показатели GLS LV и LS FW RV независимо связаны с неблагоприятным исходом при COVID-19 и каждое уменьшение GLS LV и LS FW RV на 1% сопровождается увеличением смертности в 1,3 раза и 1,24 раза, соответственно [42].

По данным Ваусан и др., были определены следующие предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19: GLS LV $> -15,2\%$ (ОШ = 8,34, площадь под кривой (AUC) = 0,83, чувствительность = 77%, специфичность = 75%), LS FW RV $> -18,45\%$ (ОШ = 6,23, AUC = 0,77 чувствительность = 72%, специфичность = 66%) [43].

Крупное когортное исследование, проведенное на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции, показало высокую прогностическую ценность LS FW RV в оценке неблагоприятного прогноза, превосходящую показатели TAPSE или систолическую миокардиальную скорость ПЖ (RV S') [10]. Авторы отметили признаки дилатации ПЖ и систолической дисфункции ПЖ среди умерших пациентов и определили LS FW RV менее 23% (в абсолютных значениях) в качестве независимого предиктора госпитальной летальности по данным мультивариантного анализа (AUC = 0,87; чувствительность = 94,4%, специфичность = 64,7%, $p < 0,001$).

В исследовании Lassen и соавт. [46] наблюдалось снижение систолической функции обоих желудочков у госпитализированных пациентов с COVID-19. По данным многомерной регрессии Кокса, были выявлены взаимосвязи уменьшения TAPSE (ОР 1,18; 95% ДИ: 1,07–1,31; $p = 0,002$, уменьшение на 1 мм), GLS LV (ОР 1,20; 95% ДИ: 1,07–1,35; $p = 0,002$, уменьшение на 1%) и параметра LS FW RV (ОР = 1,64; 95% ДИ: 1,02–2,66; $p = 0,043$, уменьшение на 1%) с летальностью от COVID-19.

Подтверждает предиктивную способность продольной деформации как правого, так и ЛЖ исследование Всемирного альянса общества эхокардиографии [39]. В исследование были включены данные 13 медицинских центров. Из ЭхоКГ предикторов летальности у пациентов с COVID-19 были выделены следующие показатели: GLS LV $-16,7\%$ и LS FW RV, равный $-20,2\%$. Соответственно, эти значения могут быть важными маркерами и даже предикторами клинического течения COVID-19.

Оценка легочной гемодинамики

Наиболее вероятный механизм формирования сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 обусловлен заболеванием легких, приводящим к дисбалансу доставки и потребления кислорода, высокому сопротивлению легочных сосудов и стремительному развитию легочной гипертензии, что в конечном итоге приводит к острой перегрузке и дисфункции ПЖ [47]. Отмечены взаимосвязи между повышением систолического давления в ЛА и тяжестью заболевания, переводом пациентов в отделение реанимации, развитием ОРДС [48].

Оценка систолического давления в легочной артерии (СДЛА) рассчитывается по пиковому градиенту ТР по модифицированной формуле Бернулли с добавлением предполагаемого центрального венозного давления [27, 49]. Другим вариантом оценки легочной гемодинамики является измерение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) по формуле, предложенной Masuyama [50]. Однако при проведении исследований у пациентов с легочным поражением, ЭхоКГ изменение СрДЛА может сопровождаться акустическими помехами от В-линий в парастернальной позиции по короткой оси основания сердца.

Давление в ПП может быть измерено непосредственно по центральному венозному катетеру, но наиболее часто в клинической практике проводят оценку давления на основании диаметра нижней полой вены и ее реакции на вдох [27, 51]. Предполагаемое давление в ПП не превышает 20 мм рт. ст., однако, согласно обзору ведущих экспертов, у ряда пациентов с тяжелыми заболеваниями легких давление в ПП может превышать 30 мм рт. ст. (по данным прямой катетеризации) [41], что может приводить к значительной ЭхоКГ недооценке расчетного давления в ЛА. Согласно другим авторам, корреляция между результатами доплерографии и показателями при катетеризации правых отделов сердца демонстрирует приемлемую вариабельность [52, 53]. Но, как бы то ни было, из-за высокого риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, а также с целью сокращения необязательных процедур для оценки легочной гипертензии у пациентов с COVID-19 [48] эхокардиография позволяет отказаться от прямой катетеризации правых отделов сердца у пациентов с COVID-19.

Также возможно измерение ЭхоКГ эквивалента легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с помощью отношения максимальной скорости ТР (м/с) к интегралу линейной скорости во времени (VTI) в области выводного тракта ПЖ [54].

Анализ сопряжения ПЖ с малым кругом кровообращения (coupling) позволяет рассматривать ПЖ в комплексе с ЛА как единую кардиопульмональную систему [35, 55]. Современные технологии ЭхоКГ позволяют

определять изменения сопряжения без сложной схемы построения кривой давление – объем ПЖ, с использованием параметра систолической функции ПЖ по отношению к легочному давлению, полученному эхокардиографически [35, 55, 56]: 1) TAPSE/СДЛА, 2) FAC/СрДЛА или СДЛА. Эти формулы были предложены в качестве суррогатов инвазивных показателей ПЖ-артериальной связи – Ees/Ea (систолическая эластичность/артериальная эластичность) [56, 57]. Уменьшение сердечно-сосудистого сопряжения свидетельствует об уменьшении способности ПЖ сокращаться против возрастающей гидравлической нагрузки [58, 59] и развитию процессов дезадаптации [55], а также коррелирует с вероятностью неблагоприятного течения при различных патологических состояниях [35, 55, 60]. Согласно Bleakley и соавт., измерение ПЖ-ЛА сопряжения несет дополнительную информацию о выраженности функциональных нарушений ПЖ при ОРДС на фоне новой коронавирусной инфекции [35].

Ограничения

В силу различий в методиках исследований, накопленные к настоящему времени, ЭхоКГ данные среди пациентов с COVID-19 имеют различный вес и различную доказательную базу. Значительная степень гетерогенности данных также обусловлена большими различиями в популяциях, их этнической принадлежности, отсутствием протоколов эталонных тестов, а также изучением параметров у пациентов различной степени тяжести COVID-19. Для подтверждения имеющихся данных необходимо проведение рандомизированных исследований с разработанными стандартизированными протоколами, включающими сравнительный анализ с контрольной группой.

Заключение

Важная роль в прогнозировании тяжелых кардиопульмональных нарушений и своевременном выборе стратегии лечения пациентов с COVID-19 принадлежит ЭхоКГ. Анализ размеров, геометрии и функции ПЖ стал важнейшим компонентом оценки состояния сердца и способствует принятию клинических решений у пациентов с кардиореспираторной недостаточностью [16]. Подчеркивается возрастающая роль ЭхоКГ исследования в диагностике ПЖ дисфункции у пациентов с рефрактерной дыхательной недостаточностью [34]. Трансторакальная ЭхоКГ важна для клинической оценки пациентов с COVID-19, особенно с умеренной или тяжелой формой заболевания, при наблюдении за госпитализированными пациентами с множественными зонами консолидации легочной ткани и при ОРДС [17]. Более того, благодаря ЭхоКГ было установлено, что большие объемы искусственной вентиляции и повышение альвеолярного давления могут приводить к чрезмерной постнагрузке ПЖ

и повышению СДЛА [61], что способствовало переосмыслению дыхательной поддержки и применению «протективной» вентиляции у пациентов с COVID-19 [41].

Анализ результатов различных исследований пациентов с COVID-19 показал, что оптимизированный ЭхоКГ протокол должен быть направлен на изучение размеров правых отделов сердца, сократительной функции ПЖ и оценку легочного давления, как наиболее чувствительных показателей постнагрузки ПЖ и косвенных маркеров тяжести заболевания легких. Анализ деформации ПЖ способствует ранней идентификации признаков систолической дисфункции и стратификации риска у пациентов с COVID-19. Однако, помимо эффективности и воспроизводимости метода, другой важной составляющей в контексте продолжающейся пандемии является его доступность, особенно в пределах большинства от-

делений интенсивной терапии. В таком случае, для оценки систолической функции ПЖ можно рекомендовать RV FAC, как наиболее информативный показатель среди стандартных параметров оценки функционального состояния ПЖ, особенно при критических состояниях.

Важно отметить, что все эти исследования должны проводить опытные специалисты, что позволит сократить время процедуры сканирования и получить оптимальное качество записи. Также целесообразно сохранять изображения для дистанционной интерпретации другими специалистами и отслеживания эволюции морфофункциональных параметров сердца [3].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.08.2021

СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Alekhin M.N., Klyuchnikov I.V. et al. Structural and functional changes of the right ventricle in COVID-19 according to echocardiography. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):206–23. [Russian: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.Л., Алексин М.Н., Ключников И.В. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):206–23]. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223
- Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(9):1454–64. DOI: 10.1111/echo.14834
- Picard MH, Weiner RB. Echocardiography in the Time of COVID-19. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(6):674–5. DOI: 10.1016/j.jecho.2020.04.011
- Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M et al. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respiratory Care*. 2017;62(1):113–22. DOI: 10.4187/respcare.04716
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(10):1345–55. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539
- Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vincenzi M et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(18):2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Linschoten M, Peters S, Van Smeden M, Jewbali LS, Schaap J, Siebelink H-M et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(8):817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605
- Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2287–99. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014
- Bhatia HS, Bui QM, King K, DeMaria A, Daniels LB. Subclinical left ventricular dysfunction in COVID-19. *IJC Heart & Vasculture*. 2021;34:100770. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100770
- Hollenberg SM, Safi L, Parrillo JE, Fata M, Klinkhammer B, Gayed N et al. Hemodynamic Profiles of Shock in Patients With COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2021;153:135–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.05.029
- Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(20):2334–48. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.549
- Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(24):3078–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.002
- Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(6):592–8. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa072
- Cameli M, Pastore MC, Soliman Aboumarie H, Mandoli GE, D'Ascenzi F, Cameli P et al. Usefulness of echocardiography to detect cardiac involvement in COVID-19 patients. *Echocardiography*. 2020;37(8):1278–86. DOI: 10.1111/echo.14779
- Cresti A, Barchitta A, Barbieri A, Monte IP, Trocino G, Ciampi Q et al. Echocardiography and Multimodality Cardiac Imaging in COVID-19 Patients. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2020;30(Suppl 2):S18–24. DOI: 10.4103/jecho.jecho_58_20
- Zhang L, Wang B, Zhou J, Kirkpatrick J, Xie M, Johri AM. Bedside Focused Cardiac Ultrasound in COVID-19 from the Wuhan Epicenter: The Role of Cardiac Point-of-Care Ultrasound, Limited Transthoracic Echocardiography, and Critical Care Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(6):676–82. DOI: 10.1016/j.jecho.2020.04.004
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Davilouros PA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92(Suppl 1):i27–38. DOI: 10.1136/hrt.2005.077438
- Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II: Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Cir-*

- culation. 2008;117(13):1717–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584
22. Murninkas D, Alba AC, Delgado D, McDonald M, Billia F, Chan WS et al. Right ventricular function and prognosis in stable heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(5):343–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.018
23. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Marapov D.I., Klyuchnikov I.V. et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(11):16–29. [Russian: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.Л., Маратов Д.И., Ключников И.В. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(11):16–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1303
24. Hanley B, Jensen M, Osborn M. Emerging spectrum of COVID-19-related cardiopulmonary pathology in adults. *Diagnostic Histopathology*. 2021;27(8):317–24. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2021.05.002
25. Buja LM, Zhao B, McDonald M, Ottaviani G, Wolf DA. Commentary on the spectrum of cardiopulmonary pathology in COVID-19. *Cardiovascular Pathology*. 2021;53:107339. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107339
26. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2459–61. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010
27. 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
28. 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
29. Martha JW, Pranata R, Wibowo A, Lim MA. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured by echocardiography and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;105:351–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.029
30. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*. 2020;311:116–21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087
31. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginghina C, Voigt J-U. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(2):81–96. DOI: 10.1093/ejehocard/jep234
32. Agasthi P, Chao C, Siegel RJ, Pujari SH, Mookadam F, Venepally NR et al. Comparison of echocardiographic parameters with cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular function. *Echocardiography*. 2020;37(11):1792–802. DOI: 10.1111/echo.14877
33. Simsek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin C et al. Assessment of right ventricular systolic function in heart transplant patients: Correlation between echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Investigation of the accuracy and reliability of echocardiography. *Echocardiography*. 2017;34(10):1432–8. DOI: 10.1111/echo.13650
34. Barman HA, Atici A, Tekin EA, Baycan OF, Alici G, Meric BK et al. Echocardiographic features of patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(3):825–34. DOI: 10.1007/s10554-020-02051-9
35. Bleakley C, Singh S, Garfield B, Morosin M, Surkova E, Mandalia MS et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *International Journal of Cardiology*. 2021;327:251–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.11.043
36. Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K, Yuge K, Kisanuki A, Toyonaga K et al. Pseudonormalized doppler totalejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(5):S27–31. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03299-X
37. Valsangiacomo Buechel ER, Mertens LL. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging. *European Heart Journal*. 2012;33(8):949–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr490
38. Wright L, Dwyer N, Power J, Kritharides L, Celermajer D, Marwick TH. Right Ventricular Systolic Function Responses to Acute and Chronic Pulmonary Hypertension: Assessment with Myocardial Deformation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(3):259–66. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.010
39. Karagodin I, Carvalho Singulane C, Woodward GM, Xie M, Tucay ES, Tude Rodrigues AC et al. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute COVID-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021;34(8):819–30. DOI: 10.1016/j.echo.2021.05.010
40. Teske AJ, De Boeck BWL, Olmülder M, Prakken NH, Doeveindans PAF, Cramer MJ. Echocardiographic Assessment of Regional Right Ventricular Function: A Head-to-head Comparison Between 2-Dimensional and Tissue Doppler-derived Strain Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(3):275–83. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.027
41. D'Alto M, Marra AM, Severino S, Salzano A, Romeo E, De Rosa R et al. Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Critical Care*. 2020;24(1):670. DOI: 10.1186/s13054-020-03385-5
42. Wibowo A, Pranata R, Astuti A, Tiksnadi BB, Martanto E, Martha JW et al. Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*. 2021;9(1):9. DOI: 10.1186/s40560-020-00519-3
43. Baycan OF, Barman HA, Atici A, Tatlisu A, Bolen F, Ergen P et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(1):135–44. DOI: 10.1007/s10554-020-01968-5
44. Alpert JS. The effect of Right Ventricular Dysfunction on Left Ventricular Form and Function. *Chest*. 2001;119(6):1632–3. DOI: 10.1378/chest.119.6.1632
45. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, Anastasius M, Zhao W, Giustino G et al. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiology*. 2021;17(4):663–7. DOI: 10.2217/fca-2020-0100
46. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB et al. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4189–97. DOI: 10.1002/ehf2.13044
47. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
48. Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Rybka M.M., Mamalyga M.L., Alekhin M.N., Klyuchnikov I.V. et al. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):121–33. [Russian: Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.Л., Алехин М.Н., Ключников И.В. и др. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):121–33]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4136
49. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Heart*. 1981;45(2):157–65. DOI: 10.1136/hrt.45.2.157
50. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmo-

- nary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74(3):484–92. DOI: 10.1161/01.CIR.74.3.484
51. Magnino C, Omedè P, Avenatti E, Presutti D, Iannaccone A, Chiarlo M et al. Inaccuracy of Right Atrial Pressure Estimates Through Inferior Vena Cava Indices. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(9):1667–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.069
52. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, Campana C, Klersy C. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2002;144(6):1087–94. DOI: 10.1067/mhj.2002.126350
53. Lindqvist P, Soderberg S, Gonzalez MC, Tossavainen E, Henein MY. Echocardiography based estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension: a simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(12):961–6. DOI: 10.1093/ejecho-card/jer222
54. Opatowsky AR, Clair M, Afialo J, Landzberg MJ, Waxman AB, Moko L et al. A Simple Echocardiographic Method to Estimate Pulmonary Vascular Resistance. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(6):873–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.016
55. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1211–21. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024
56. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(9):e009047. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009047
57. Bashline MJ, Simon MA. Use of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Pulmonary Artery Systolic Pressure As a Non-Invasive Method to Assess Right Ventricular-PA Coupling in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(9):e009648. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009648
58. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86(2):513–21. PMID: 1638719
59. Knai K, Skjaervold NK. A pig model of acute right ventricular afterload increase by hypoxic pulmonary vasoconstriction. *BMC Research Notes*. 2017;10(1):2. DOI: 10.1186/s13104-016-2333-7
60. Topilsky Y, Oh JK, Shah DK, Boilson BA, Schirger JA, Kushwaha SS et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes After Continuous Left Ventricular Assist Device Implantation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(3):211–22. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.10.012
61. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(10):1836–8. DOI: 10.1007/s00134-013-3045-2

Фашафша З.З.А.¹, Чомахидзе П.Ш.¹, Меситская Д.Ф.², Новикова А.И.²,
Потемкина Н.А.², Суворов А.Ю.¹, Тюканова Е.С.², Фатянова А.С.²,
Агакина Ю.С.², Секачева М.И.¹, Поддубская Е.В.², Копылов Ф.Ю.¹

¹ Научный центр мирового уровня (НЦМУ) Институт персонализированной кардиологии Центр
«Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Первого Московского государственного
медицинского университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ИНТЕРВАЛА QT ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Цель	Оценка частоты удлинения скорректированного интервала QT (QTc) с помощью дистанционного одноканального мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) у первичных онкологических пациентов с запланированной полихимиотерапией (ПХТ).
Материал и методы	В исследование включены 49 пациентов онкологического профиля с запланированной ПХТ. С помощью портативного электрокардиографа CardioQVARK в период между первым и вторым курсом ПХТ регистрировали одноканальную 1-минутную ЭКГ.
Результаты	По результатам анализа интервала QTc, удлинение интервала QTc >500 мс выявлено в 8,2% случаев, удлинение QTc >480 мс – в 18,3%, а удлинение интервала QTc от исходного >60 мс – в 12,2%.
Заключение	Дистанционная регистрация одноканальной ЭКГ при помощи портативного электрокардиографа является эффективным методом регистрации и выявления различных форм нарушений ритма сердца.
Ключевые слова	Химиотерапия; кардиотоксичность; удлинение интервала QT; дистанционная одноканальная электрокардиограмма
Для цитирования	Fashafsha Z.Z.A., Chomakhidze P.Sh., Mesitskaya D.F., Novikova A.I., Potemkina N.A., Suvorov A. Yu. et al. Remote Monitoring of the QT Interval During Polychemotherapy. Kardiologia. 2023;63(5):12–18. [Russian: Фашафша З.З.А., Чомахидзе П.Ш., Меситская Д.Ф., Новикова А.И., Потемкина Н.А., Суворов А.Ю. и др. Дистанционный мониторинг интервала QT электрокардиограммы на фоне полихимиотерапии. Кардиология. 2023;63(5):12–18].
Автор для переписки	Фашафша Заки З.А. E-mail: fashafshazaki@gmail.com

Введение

В связи с непрерывным развитием возможностей химиотерапевтического лечения выживаемость онкологических пациентов значительно увеличилась. В то же время сердечно-сосудистые осложнения, связанные с противоопухолевой терапией, становятся все более клинически значимыми и служат одной из причин смертности [1]. Частота и интенсивность возникновения кардиотоксичности широко варьируют и зависят от применяемых режимов, класса и дозировки вводимых химиотерапевтических препаратов [2].

Одним из проявлений кардиотоксичности служит нарушение ритма сердца (НРС): тахи- и брадиаритмии, наджелудочковые и желудочковые аритмии, нарушения проводимости, в частности, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) [3]. Удлинение интервала QT чревато желудочковыми НРС, в том числе полиморфной желудочковой тахикардией, так называемой torsade de pointes. Клиническая картина варьирует от минимальных симптомов в виде перебоев в работе сердца до внезапной сердечной смерти (ВСС) [4].

Противоопухолевые препараты многих классов могут вызывать удлинение интервала QT. К ним относят триоксид мышьяка, антрациклины, антимаболиты, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы гистондеацетилазы и ингибиторы протеинкиназы С [5]. Однако удлинение интервала QT, по данным ЭКГ, может быть неспецифичным при применении химиопрепаратов, и его возникновение может быть вызвано метаболическим дисбалансом и зависит от факторов риска (ФР) кардиотоксичности. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности 2016 г., выделяют курательные ФР: электролитный дисбаланс, в частности гипокалиемия ($\leq 3,5$ мэкв/л), гипомагниемия ($\leq 1,6$ мэкв/л) и гипокалиемия ($\leq 8,5$ мэкв/л), и некурательные: семейный анамнез ВСС, пожилой возраст, женский пол, перенесенный инфаркт миокарда, тяжелое нарушение функции почек и печени [6].

В настоящее время принято определять скорректированный интервал QT (QTc) по формуле Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$ с при частоте сердечных сокраще-

ний (ЧСС) 60–100 уд/мин) или по формуле Фредерика ($QTc = QT / \sqrt{RR}$ с при ЧСС <60 и >100 уд/мин) [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС, интервалы $QTc >450$ мс у мужчин и >460 мс у женщин считаются верхней границей нормы при исходном электрокардиографическом исследовании [8]. Удлинение интервала $QTc >500$ мс и/или изменения от исходного >60 мс служит предиктором возникновения угрожающих жизни НРС. При увеличении длительности интервала $QTc >500$ мс или более чем на 60 мс от исходного следует временно прекратить противоопухолевое лечение и устранить возможные predisposing факторы [6, 7].

Необходимость мониторинга для выявления удлинения интервала QT на исходном этапе у онкологических пациентов изучена достаточно. Однако мониторинг ЭКГ на амбулаторном этапе химиотерапевтического лечения крайне затруднено. В настоящее время активно внедряется цифровая технология в медицину и дистанционное наблюдение за пациентами, в частности, использование смартфонов. Кроме того, активно изучается возможность их использования в разных областях медицины: мониторинг интервала QT, ритма сердца при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (ФП), систолической функции миокарда, уровня артериального давления [9–11]. Использование смартфонов для регистрации ЭКГ с целью измерения интервала QT достаточно эффективно. Так, в своем исследовании P. Garabelli и соавт. [12] продемонстрировали высокую чувствительность определения интервала QTc по сравнению со стандартным методом регистрации ЭКГ у пациентов с синусовым ритмом.

В отечественной литературе описано исследование пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию, у которых выявление удлинения интервала QT оказалось эффективным при помощи одноканального электрокардиографа CardioQVARK [13].

С учетом перечисленных данных на базе Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета проводится исследование по мониторингу нарушений ритма и проводимости сердца у онкологических пациентов.

Цель

Оценка частоты удлинения интервала QTc с помощью дистанционного одноканального мониторинга ЭКГ у первичных онкологических пациентов с запланированной полихимиотерапией (ПХТ).

Материал и методы

Данная работа является аналитической частью открытого проспективного интервенционного научного ис-

следования, включавшего 49 пациентов онкологического профиля с запланированной ПХТ, госпитализированных в онкологическое отделение противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 34–20 от 09.12.2020 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; подписанное информированное согласие; запланированная ПХТ.

В исследование не включали пациентов, получавших лучевую терапию; пациентов с исходно тяжелыми нарушениями ритма и/или проводимости, в том числе с полной блокадой правой или левой ножек пучка Гиса; пациентов с нарушениями двигательной функции верхней конечности; пациентов с деменцией; пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью; пациентов с минимальной ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 мес; беременных.

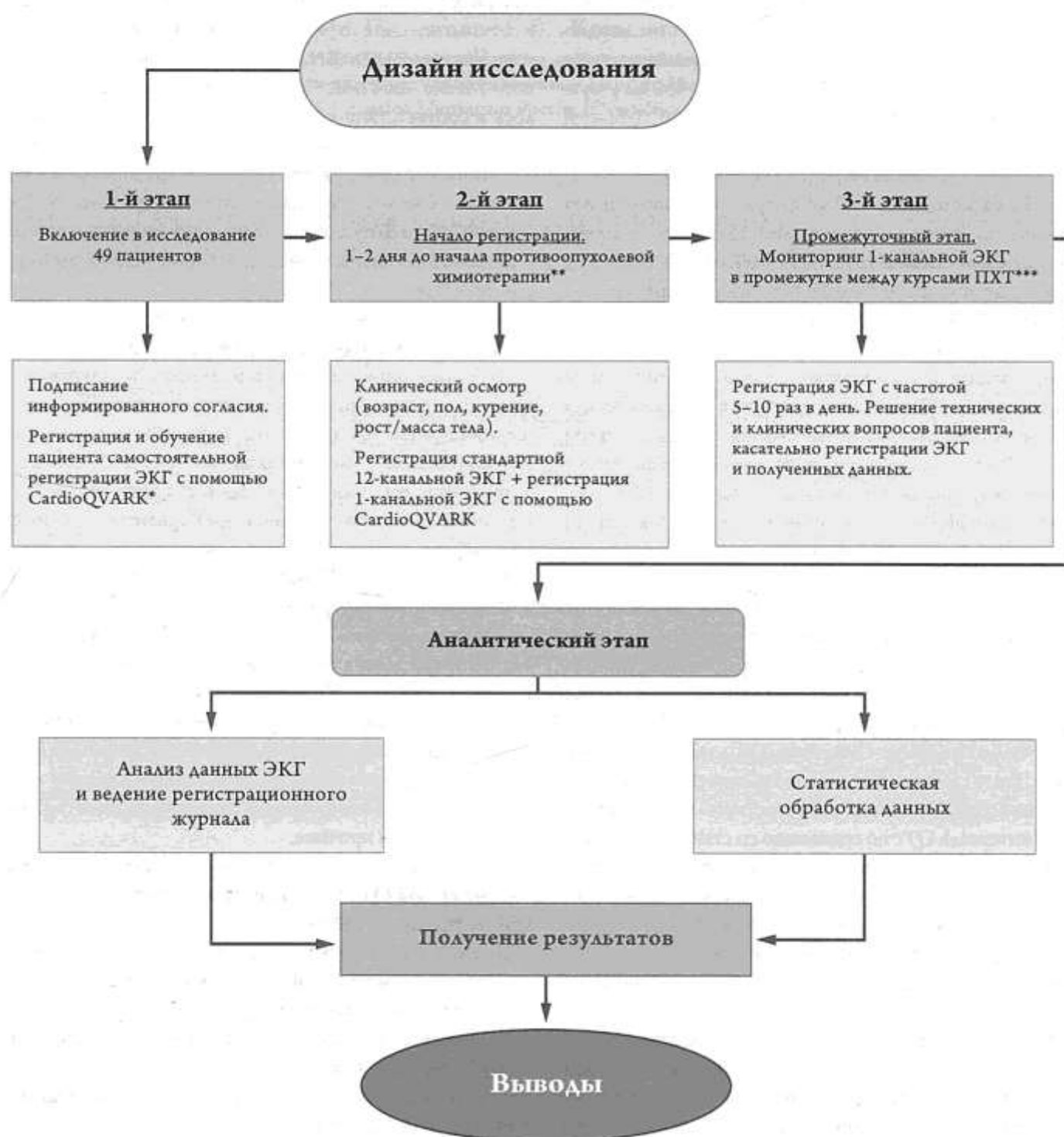
Критериями исключения из исследования являлись: отказ от продолжения участия в исследовании; неудовлетворительное качество одноканальной записи ЭКГ с помощью электрокардиографа CardioQVARK (тремор рук пациента, движение во время записи ЭКГ, запись ЭКГ менее 1 мин); недостаточность записей и/или плохое качество для анализа интервала QTc ; непереносимость ПХТ по внесердечной причине.

Конечная точка исследования – регистрация удлинения интервала $QTc >500$ мс и/или удлинение интервала QTc от исходного >60 мс.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей определяли характер распределения с помощью теста Шапиро–Уилка, среднее значение, стандартное отклонение или медиану и межквартильный интервал в зависимости от вида распределения данных. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное число значений. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили на основании t-теста Уэлча (2 группы) или ANOVA (более 2 групп) с последующим попарным сравнением групп; для количественных признаков с распределением, отличным от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни (2 группы) или критерия Краскела–Уоллиса (более 2 групп). Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием точного

Рисунок 1. Дизайн исследования



ПХТ – полихимиотерапия.

* – у всех пациентов регистрировали одноканальные ЭКГ длительностью 1 мин с помощью кардиомонитора CardioQVARK. Устройство CardioQVARK представляет собой портативный электрокардиограф в форме чехла для смартфона, регистрирующий данные о биоэлектрической активности сердца в I стандартном отведении с возможностью передачи данных на удаленный сервер. Следует учесть, что интервалы QTc неодинаковы в различных отведениях. Исторически продолжительность интервала QT измерялась как во II стандартном отведении, так и отведениях I и aVF [14]. Согласно Рекомендациям по стандартизации и интерпретации ЭКГ Американской коллегии кардиологов 2009 г., рекомендовано измерять интервал QT с наибольшим интервалом QT (V_2 , V_3) [15]. Сравнение интервала QTc стандартных 12-канальных ЭКГ и одноканальной ЭКГ CardioQvark производилось двумя независимыми врачами функциональной диагностики.

** – каждому включенному пациенту выдавался электрокардиограф CardioQVARK для регистрации ЭКГ амбулаторно без помощи врача на период между первым и вторым курсами ПХТ.

*** – временной интервал между курсами определен стандартом лечения онкологического процесса, рекомендуемым экспертами онкологических сообществ, и меняется в зависимости от схемы противоопухолевой терапии; в нашем исследовании составляла 14–21 день.

теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка влияния факторов на конечную точку проведена с помощью алгоритма LASSO-регрессии. Категориальные факторы приведены к бинарным (процедура one-hot-encoding), количественные признаки нормализованы. Указанные процедуры позволили определить стандартизованные коэффициенты для каждого фактора и отобрать наибольшие из них по модулю. Благодаря алгоритму регрессии LASSO факторы, слабо влияющие на дисперсию конечной точки, получили коэффициенты, равные 0.

Результаты

Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1–3.

Проведен анализ интервала QTc одноканальных 1-минутных ЭКГ, зарегистрированных с помощью электрокардиографа CardioQVARK, у 49 пациентов в период между первым и вторым курсом ПХТ: минимальное число записей ЭКГ на одного пациента составило 20, в среднем у одного пациента было проанализировано 46 записей. Удлинение интервала QTc в среднем составило 27,9 мс. Удлинение интервала QTc > 500 мс выявлено в 8,2% случаев, удлинение QTc > 480 мс – в 18,3%, а удлинение интервала QTc от исходного > 60 мс – в 12,2%.

Удлинение интервала QTc > 500 мс регистрировалось у 4 (8,2%) пациентов (табл. 4), 2 пациента данной группы имели удлинение QTc от исходного > 60 мс. Пациенты данной группы оказались статистически значимо старше ($p = 0,027$). Удлинение интервала QT достоверно чаще выявлялось у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го ти-

Таблица 1. Характеристика пациентов до начала ПХТ (n=49)

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,0 $\pm$ 10,8
Пол, n (%)	
Мужчины	23 (46,9)
Женщины	26 (53,1)
Курение, n (%)	21 (42,9)
ИМТ, кг/м ²	
нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²), n (%)	14 (28,6)
избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²), n (%)	21 (42,9)
ожирение I стадии (ИМТ 30,0–34,9 кг/м ²), n (%)	14 (28,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	25 (51,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (4,1)
Хроническая сердечная недостаточность и/или заболевания сердца (ИБС, ПИКС), n (%)	12 (24,5)
Сахарный диабет 2-го типа*, n (%)	5 (10,2)
Прием препаратов по поводу сердечно-сосудистой патологии, n (%)	14 (28,6)
Уровень креатинина, мкмоль/л	82,9 $\pm$ 21,2
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,8 $\pm$ 0,7

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$, если не указано другое. ПХТ – полихимиотерапия; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. * – пациенты находились на регулярной сахароснижающей терапии, назначенной ранее эндокринологом.

па и с более высоким уровнем глюкозы в крови до начала химиотерапии ($p = 0,002$ и $p = 0,023$ соответственно). Пациенты данной группы страдали раком пищевода, мочевого пузыря, желудка и саркомой мягких тканей, получали схемы терапии TPF, GemCis, FLOT и AI. Процентная доля получения химиопрепарата в данной группе была распределена следующим образом: доцетаксел – 20%, цисплатин – 20%, 5-фторурацил – 20%, доксорубин –

Таблица 2. Локализация опухолевого процесса и схема проводимой ПХТ

Локализация опухоли	Число пациентов	Частота выявления опухолевого процесса, %	Схема ПХТ	Частота использования указанной схемы ПХТ, %
Легкие	3	6,1	EP ¹	6,1
Желудок	3	6,1	FLOT ²	6,1
Поджелудочная железа	4	8,2	FOLFIRINOX ³	8,2
Полость рта	2	4,1	PF ⁴	4,1
Пищевод	4	8,2	TPF ⁵	8,2
Кишечник (ректосигмоидный отдел)	15	30,6	XELOX ⁶ FOLFOX ⁷ FOLFIRI ⁸	16,2 8,2 6,2
Мочевой пузырь	2	4,1	GemCis ⁹	4,1
Молочная железа	12	24,4	AC ¹⁰	24,4
Саркома мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область	3	6,1	AI ¹¹	6,1
Тело матки	1	2,1	PC ¹²	2,1

ПХТ – полихимиотерапия; ¹ – этопозид + цисплатин; ² – доцетаксел + оксалиплатин + 5-фторурацил; ³ – иринотекан + 5-фторурацил + оксалиплатин; ⁴ – цисплатин + 5-фторурацил; ⁵ – доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил; ⁶ – оксалиплатин + капецитабин; ⁷ – оксалиплатин + 5-фторурацил; ⁸ – иринотекан + 5-фторурацил; ⁹ – гемцитабин + цисплатин; ¹⁰ – доксорубин + циклофосфамид; ¹¹ – доксорубин + ифосфамид; ¹² – паклитаксел + карбоплатин.

Таблица 3. Частота использования химиопрепаратов. Количество химиопрепаратов, применяемых для лечения пациентов в данном исследовании (n=13)

Химиопрепарат	Процент использования отдельного химиопрепарата среди применяемых схем ПХТ, %	n = число пациентов, получивших химиопрепараты
Доцетаксел	14,35	7
Иринотекан	14,35	7
Паклитаксел	2,05	1
Карбоплатин	2,05	1
Капецитабин	16,4	8
Этопозид	6,15	3
Оксалиплатин	38,9	19
Цисплатин	22,5	11
5-фторурацил	41	20
Гемцитабин	4,1	2
Доксорубин	30,7	15
Циклофосфамид	24,6	12
Ифосфамид	6,15	3

10%, ифосфамид – 10%, гемцитабин – 10, оксалиплатин – 10%. Необходимо отметить, что в каждую из четырех схем ПХТ входил один химиопрепарат из группы антимицелитов (5-фторурацил, ифосфамид, гемцитабин).

Удлинение интервала QTc >480 мс регистрировалось у 9 (18,3%) пациентов (табл. 4), из них у 4 отмечено удлинение интервала от исходного >60 мс. В данной группе, как и в группе с QTc >500 мс, удлинение интервала QTc статистически значимо чаще определялось у пациентов с СД 2-го типа (p=0,037). Обращает внимание достоверное удлинение интервала QTc у больных раком мочевого пузыря, получавших схему GemCis (p=0,031). Процентная доля получения химиопрепарата в данной группе была распределена следующим образом: доцетаксел – 14,3%, цисплатин – 14,3%, 5-фторурацил – 14,3%, капецитабин – 9,5%, оксалиплатин – 19%, гемцитабин – 9,5%, доксорубин – 9,5%, ифосфамид – 4,8%, циклофосфамид – 4,8%.

В период наблюдения выявлены также 3 впервые возникших пароксизма ФП длительностью более 30 с у боль-

Таблица 4. Частота удлинения интервала QTc у первичных онкологических пациентов на фоне первого курса ПХТ

Показатель	Удлинение интервала QTc >500 мс (n=49)			Удлинение интервала QTc >480 мс (n=49)		
	Группа пациентов без удлинения QTc	Группа с удлинением QTc	p	Группа пациентов без удлинения QTc	Группа с удлинением QTc	p
Число пациентов, n (%)	45 (91,8)	4 (8,2)	–	40 (81,6)	9 (18,4)	–
Возраст, годы	61,04±10,6	73,0±5,79	0,027	60,67±10,52	68,0±9,96	0,085
Пол						
• мужчины, n (%)	21 (46,7)	2 (50,0)	1,000	19 (47,5)	4 (44,4)	1,000
• женщины, n (%)	24 (53,3)	2 (50,0)	1,000	21 (52,5)	5 (55,6)	1,000
Курение, n (%)	19 (42,2)	2 (50,0)	1,000	18 (45,0)	3 (33,3)	0,714
Гипертоническая болезнь, n (%)	24 (53,3)	1 (25,0)	0,099	22 (55,0)	3 (33,3)	0,436
Заболевания сердца*, n (%)	9 (20,0)	3 (75,0)	0,099	8 (20,0)	4 (44,4)	0,436
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (5,0)	3 (75,0)	0,002	2 (5,0)	3 (33,3)	0,037
Исходный уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,71±0,69	6,59±0,4	0,023	5,74±0,69	5,97±0,79	0,459
Исходный уровень креатинина, мкмоль/л	82,55±21,87	86,25±9,68	0,281	83,68±22,48	79,2±13,27	0,979
ЧСС до ПХТ, уд/мин	73,87±8,21	67,75±6,76	0,170	74,17±8,14	69,78±7,87	0,544
ЧСС после ПХТ, уд/мин	83,87±10,69	81,25±13,5	0,762	82,31±10,92	83,9±10,69	0,915
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (6,8)	2 (50,0)	0,049	3 (7,7)	2 (22,2)	0,231
Онкологическое заболевание, n (%)						
• рак пищевода	3 (6,7)	1 (25,0)	0,297	3 (7,5)	1 (11,1)	0,569
• рак поджелудочной железы	4 (8,8)	0	1,000	4 (10,0)	0	1,000
• рак кишечника	15 (33,4)	0	0,298	13 (32,5)	2 (22,2)	0,702
• рак легких	3 (6,7)	0	1,000	3 (7,5)	0	1,000
• рак мочевого пузыря	1 (2,3)	1 (25,0)	0,158	0	2 (22,2)	0,031
• рак молочной железы	12 (26,6)	0	0,560	11 (27,5)	1 (11,1)	0,420
• саркома мягких тканей	2 (4,4)	1 (25,0)	0,230	2 (5,0)	1 (11,1)	0,464
• рак желудка	2 (4,4)	1 (25,0)	0,230	1 (2,5)	2 (22,2)	0,083
• рак полости рта	2 (4,4)	0	1,000	2 (5,0)	0	0,569
• рак матки	1 (2,3)	0	1,000	1 (2,5)	0	1,000

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD, если не указано иное. ПХТ – полихимиотерапия; ЧСС – частота сердечных сокращений, * – заболевания сердца: ИБС, ПИКС, хроническая сердечная недостаточность. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

ных раком пищевода, кишечника (6,3%) на фоне химиотерапии по схеме TPF и XELOX. Желудочковая экстрасистолия высоких градаций не выявлена.

По данным однофакторного регрессионного анализа установлены ФР при удлинении QTc > 500 мс, из которых статистически значимыми оказались возраст (относительный риск – ОР 1,15; 95% доверительный интервал – ДИ 0,99–1,33; $p < 0,05$), время интервала QTc до начала ПХТ (ОР 1,09; 95% ДИ 1,01–1,17; $p < 0,01$), уровень глюкозы натощак (ОР 8,19; 95% ДИ 1,20–55,5; $p < 0,05$), наличие СД 2-го типа (ОР 64,49; 95% ДИ 4,46–931,8; $p = 0,002$), наличие хронической сердечной недостаточности и/или заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) в анамнезе (ОР 9,1; 95% ДИ 0,97–84,72; $p = 0,05$), наличие и/или возникновение ФП на фоне ПХТ (ОР 13,6; 95% ДИ 1,39–134,1; $p = 0,025$).

По данным однофакторного регрессионного анализа установлены ФР при удлинении QTc > 480 мс, из которых статистически значимыми оказались время интервала QTc до начала ПХТ (ОР 1,10; 95% ДИ 1,03–1,17; $p = 0,003$), наличие СД 2-го типа (ОР 9,49; 95% ДИ 1,30–69,19; $p = 0,026$).

Обсуждение

В мировой литературе подробно описано влияние химиотерапевтических препаратов, изучаемых в нашем исследовании, на возможность возникновения электрофизиологических изменений, включая широкий спектр аритмий, в том числе удлинение интервала QTc и ФП, частота возникновения которых варьирует от 16 до 36% [3, 4].

Реальная частота удлинения интервала QTc, вызванная противоопухолевыми лекарственными препаратами, является неопределенной и может быть недооценена. В систематическом обзоре A. Porta-Sánchez и соавт. (2017) [4], включавшем 173 работы, частота удлинения интервала QTc варьировала от 0 до 22%.

Сопоставимые данные опубликованы в отечественной литературе в обзоре Ю. А. Васюк и соавт. [16], показавших, что удлинение интервала QT, связанное с приемом химиопрепаратов, возникает у 3–20% пациентов.

Полученные в нашем исследовании результаты коррелируют с данными мировой литературы: удлинение интервала QTc > 500 мс выявлено в 8,2% случаев, QTc > 480 мс – в 18,3%, а удлинение интервала QTc от исходного > 60 мс – в 12,2%.

В то же время известно о тесной связи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД. ССЗ служат основной причиной смерти и инвалидности среди людей с СД [17]. Риск развития ССЗ постоянно увеличивается с повышением уровня глюкозы в плазме крови натощак, даже до достижения уровней, необходимых для постановки диагноза СД [18]. У пациентов с СД выявлено большое

число случаев удлинения интервала QTc и других электрокардиографических маркеров нарушений реполяризации, а также риска аритмической смерти, таких как аномальные микровольтные альтернации зубца Т [19]. В отечественной литературе М. В. Есина и соавт. [20] показали в своем исследовании роль уровня гликированного гемоглобина и СД в увеличении риска удлинения интервала QTc: частота выявления транзиторного удлинения интервала QTc у больных СД 1-го типа составила 77%. При уровне гликированного гемоглобина более 7% отмечалось увеличение среднесуточного интервала QTc у мужчин на 10,8 мс и у женщин на 4,72 мс.

В нашем исследовании частота удлинения интервала QTc у пациентов с СД составила 75% в группе с удлинением QTc > 500 мс и 33% в группе с удлинением QTc > 480 мс, что коррелирует с данными мировой и отечественной литературы.

Ограничение исследования

Регистрация данных ЭКГ в этой части исследования в основном зависела от ментальных и физических способностей пациентов.

Оценка нарушений проводимости на ЭКГ в виде полной блокады правой или левой ножек пучка Гиса не входила в наше исследование, так как отсутствуют данные в мировой литературе о достоверности анализа удлинения интервала QTc в сочетании с полными блокадами ножек пучка Гиса с помощью портативного электрокардиографа и смартфона.

Уровень гликированного гемоглобина в нашем исследовании остался неизвестным.

Влияние лекарственных препаратов, использованных в терапии ССЗ у пациентов, не было изучено в настоящей части нашего исследования.

Выводы

1. Комбинированные схемы противоопухолевой терапии увеличивают риск нарушения ритма сердца и электрофизиологические изменения на электрокардиограмме.
2. Дистанционная регистрация одноканальной электрокардиограммы с помощью портативного электрокардиографа является эффективным методом регистрации и выявления различных форм нарушений ритма сердца.
3. Возраст пациента, наличие сахарного диабета и повышенный уровень глюкозы в крови у онкологических пациентов служат факторами риска удлинения интервала QTc и возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Благодарность/финансирование

Работа выполнена в рамках договора пожертвования № 246-Н от 31.08.2021 г для поддержки проекта

по улучшению качества медицинской помощи между ООО «Пфайзер Инновации» и Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской

Федерации (Сеченовский Университет). Номер договора 246-Н от 31.08.2021

Авторы не имеют конфликта интересов.

Статья поступила 20.10.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitello C, Aseyev O, Lenihan D et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341
- Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos M-A, Paraskevaidis I. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *European Cardiology Review*. 2018;13(1):64–9. DOI: 10.15420/scr.2017.17:2
- Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer Chemotherapy and Cardiac Arrhythmias: A Review. *Drug Safety*. 2015;38(2):129–52. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4
- Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12):e007724. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724
- Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(1):145–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.002
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-2):78–98. [Russian: Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-2):78–98]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015;17(11):1601–87. DOI: 10.1093/europace/euv319
- Castelletti S, Winkel BG, Schwartz PJ. Remote Monitoring of the QT Interval and Emerging Indications for Arrhythmia Prevention. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2021;13(3):523–30. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.04.010
- Sagirova Z, Kuznetsova N, Gogiberidze N, Gognieva D, Suvorov A, Chomakhidze P et al. Cuffless Blood Pressure Measurement Using a Smartphone-Case Based ECG Monitor with Photoplethysmography in Hypertensive Patients. *Sensors*. 2021;21(10):3525. DOI: 10.3390/s21103525
- Sagirova Zh.N., Kuznetsova N.O., Larionov V.B., Chomakhidze P.Sh., Kopylov F.Yu., Syркин A.L. Pulse wave parameters in assessment of left ventricular systolic function. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(3):253–7. [Russian: Сагирова Ж.Н., Кузнецова Н.О., Ларионов В.Б., Чомыхидзе П.Ш., Сыркин А.Л. Параметры пульсовой волны в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(3):253–7]. DOI: 10.17116/kardio202013031253
- Garabelli P, Stavrakis S, Albert M, Koomson E, Parwani P, Chohan J et al. Comparison of QT Interval Readings in Normal Sinus Rhythm Between a Smartphone Heart Monitor and a 12-Lead ECG for Healthy Volunteers and Inpatients Receiving Sotalol or Dofetilide. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(7):827–32. DOI: 10.1111/jce.12976
- Bykova A.A., Chashkina M.I., Serova M.V., Simonov A.V., Kopylov F.Yu. The incidence of QT interval prolongation in patients receiving antituberculous therapy. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(2):146–51. [Russian: Быкова А.А., Чашкина М.И., Серова М.В., Симонов А.В., Копылов Ф.Ю. Распространенность удлинения интервала QT у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):146–51]. DOI: 10.17116/kardio201912021146
- Kalatzei L.V., Snezhitskiy V.A. Methodological approaches to measuring and estimating the duration of QT interval of a standard electrocardiogram. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):99–105. [Russian: Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(1):99–105]. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105
- Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):982–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.014
- Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Agapov I.S. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):13–21. [Russian: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения: миф или реальность? *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):13–21]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21
- Abraham TM, Pencina KM, Pencina MJ, Fox CS. Trends in Diabetes Incidence: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2015;38(3):482–7. DOI: 10.2337/dc14-1432
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
- Singleton MJ, Soliman EZ, Bertoni AG, Whalen SP, Bhavne PD, Yeboah J. Effect of Intensive Glycemic and Blood Pressure Control on QT Prolongation in Diabetes: The ACCORD Trial. *Diabetes*. 2020;69(10):2186–93. DOI: 10.2337/db20-0401
- Esina M.V., Efremova O.N., Yamashkina E.I., Prekina V.I., Kozlov E.D. The study of the length of the QT interval in diabetes mellitus 1. *Journal of scientific articles Health and education in the XXI century*. 2016;18(9):27–30. [Russian: Есина М.В., Ефремова О.Н., Ямашкина Е.И., Прекина В.И., Козлов Е.Д. Изучение продолжительности интервала QT при сахарном диабете 1. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2016;18(9):27–30]

Рудакова А. В.¹, Брико Н. И.², Лобзин Ю. В.¹, Намазова-Баранова Л. С.³,
Авдеев С. Н.⁴, Костинов М. П.², Коршунов В. А.², Фомин И. В.⁵

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», Москва, Россия

⁵ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Анализ эффективности затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
Материал и методы	Анализ проводили методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Оценка осуществлялась на основе российских эпидемиологических данных с учетом результатов зарубежных исследований. Анализировали схему вакцинации 1 дозой 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) с последующим введением через 1 год 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) и вакцинации только 1 дозой ПКВ13. Временной горизонт исследования составил 5 лет. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.
Результаты	Экономическая эффективность вакцинации как 65-летних, так и 40-летних пациентов с ХСН весьма высока: инкрементальные затраты на 1 дополнительный QALY (Quality-Adjusted Life Year – год жизни с поправкой на качество) при вакцинации ПКВ13+ППВ23 – 113,24 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечет за собой снижение затрат на 556,50 руб. в расчете на 1 вакцинированного. При вакцинации 40-летних пациентов с ХСН ПКВ13+ППВ23 инкрементальные затраты на 1 QALY составят 519,72 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13 – 99,33 тыс. руб.
Заключение	Вакцинация пациентов с ХСН против пневмококковой инфекции снижает обусловленную ею заболеваемость и смертность и является экономически высоко эффективной.
Ключевые слова	Пневмония, хроническая сердечная недостаточность, пневмококковые вакцины, эффективность затрат
Для цитирования	Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Avdeev S.N., Kostinov M.P. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination among patients with chronic heart failure. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(5):19–26. [Russian: Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Авдеев С.Н., Костинов М.П. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):19–26].
Автор для переписки	Рудакова Алла Всеволодовна. E-mail: rudakova_a@mail.ru

Введение

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) относятся к группе риска развития пневмококковых инфекций, особенно при прогрессировании заболевания [1–4]. При этом после перенесенной пневмонии частота повторных госпитализаций в течение года у пациентов с ХСН статистически значимо выше, чем у пациентов, не болевших пневмонией (отношение шансов – ОШ 1,9; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–3,4; $p=0,02$) [3].

Значительно увеличивается при заболевании пневмонией пациентов с ХСН и риск смертельных исходов [5, 6]. Так, по данным независимого регистра ОРАКУЛ-РФ,

смертность больных с декомпенсацией ХСН в течение 1 года при наличии пневмонии повышается на 22% (ОШ 1,22; 95% ДИ 1,04–1,44; $p<0,05$) [7]. В соответствии с результатами исследования ЭПОХА-Д-ХСН, 30-дневная летальность пациентов с декомпенсацией ХСН при развитии пневмонии увеличивается более чем в 10 раз по сравнению с таковой у пациентов без подтвержденной пневмонии (ОШ 13,5; 95% ДИ 3,5–18,2; $p<0,001$) [3]. Результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности лечения пациентов с ХСН PARADIGM-HF и PARAGON-HF показали, что наличие пневмонии увеличивает общую смертность в 4 раза (ОШ 4,34; 95%

ДИ 3,73–5,05 и ОШ 3,76; 95% ДИ 3,09–4,58 соответственно) [8].

Основным способом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация [9, 10]. Проведение вакцинации против пневмококковой инфекции значительно снижает риск сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций у пациентов очень высокого риска, включая пациентов с ХСН (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,73–0,83) [11, 12]. Однако такая вакцинация требует существенных затрат системы здравоохранения, в связи с чем при расширении Национального календаря профилактических прививок необходимо оценить ее экономическую целесообразность.

Цель

Целью работы являлась оценка клинико-экономической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции 40- и 65-летних пациентов с ХСН.

Материал и методы

Анализ проводили с помощью марковского моделирования – одного из наиболее часто применяемых методов при оценке эффективности затрат на различные медицинские вмешательства [13]. Оценку осуществляли с позиции системы здравоохранения.

Заболеваемость пневмококковой внебольничной пневмонией (ВБП)

Поскольку при формировании статистической информации существуют организационные и методологические проблемы, нередко существенно снижающие достоверность данных [14, 15], в базовом варианте заболеваемость ВБП в группе 65-летних пациентов соответствовала средним данным проведенных в РФ выборочных исследований (1295 на 100 тыс. населения этой возрастной группы) [16, 17]. При этом учитывали, что по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в США, заболеваемость пневмококковой ВБП у 65-летних пациентов с ХСН была в 3,8 раза выше, чем в популяции в целом [18].

С учетом доли пневмоний пневмококковой этиологии, равной 69,7% [1], заболеваемость пневмококковой пневмонией у 65-летних граждан с ХСН в базовом варианте была принята равной 3 430 случаев на 100 тыс. человек.

В соответствии с эпидемиологическими данными по РФ, предполагали, что заболеваемость 40-летних пациентов в 1,45 раза ниже, чем у 65-летних [2]. При этом учитывали, что у 40-летних пациентов с ХСН заболеваемость пневмонией пневмококковой этиологии в 5,1 раза выше, чем в популяции в целом [18]. Таким образом, у 40-летних пациентов с ХСН заболеваемость пневмококковой пневмонией составила при расчете 3 175 случаев на 100 тыс. человек.

В рамках анализа чувствительности оценивали также варианты со снижением заболеваемости в 2 раза по сравнению с базовым вариантом и с заболеваемостью ВБП, рассчитанным на основе официально зарегистрированных показателей у лиц старше трудоспособного возраста в РФ за 2011–2019 гг. – 359,8 на 100 тыс. населения [2].

Частота госпитализации при ВБП

В соответствии с результатами экспертной оценки, предполагали, что госпитализации подлежали 70% пациентов с ВБП.

Летальность при ВБП

Эпидемиологические данные по РФ показали, что смертность от ВБП у граждан старше трудоспособного возраста за 2011–2019 гг. составила 7,9% от общего количества заболевших, что сопоставимо с зарубежными данными [19, 20].

Предполагали, что смертность от ВБП у 40-летних пациентов в 1,2 раза ниже, чем у 65-летних [2].

В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант со снижением летальности в 2 раза по сравнению с базовым вариантом.

Смертность от других причин

Смертность от других причин соответствовала данным Росстата [21].

Схемы вакцинации

В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, предполагали, что все пациенты вакцинируются 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13), а через 1 год – 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) [22]. Кроме того, для ситуации с недостатком финансирования оценивали вариант с вакцинацией только ПКВ13.

Охват серотипов пневмококка

Охват серотипов при ВБП ПКВ13 составил 45,6%, а ППВ23 – 58,8% [23].

Качество жизни пациентов (КЖ)

Поскольку российские исследования по КЖ имеют единичный характер, при расчете были использованы зарубежные данные. Исходное КЖ пациентов при расчете было принято равным 0,7542. Предполагали, что заболевание ВБП, потребовавшей госпитализации, снижает продолжительность жизни с учетом ее качества на 0,006 QALY (Quality-Adjusted Life Year – год жизни с поправкой на качество), а ВБП, не потребовавшей госпитализации – на 0,004 QALY [24].

Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Сочетание ХСН* и пневмонии повышает риск летального исхода¹

ПНЕВМОНИЯ

ХСН

Вакцинация против пневмококковой инфекции снижает риск смерти у пациентов с ХСН^{2,3}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения

Вакцина Превенар® 13 представляет собой клустерные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;
— в рамках национального календаря профилактических прививок;
— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.
Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплинией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет, табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес.	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес.	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес.	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями.
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25 °C. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °C не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Предприятие-производитель

1) Pfizer Airgenix Pharmaceuticals, Ирландия Грейндж Касти Бизнес-парк, Клодгаллон, Дублин 22, Ирландия
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Упаковано:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Потребитель может направить по адресу:

1) ООО «Pfizer Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок О), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 699-4538; (499) 578-0230



www.pfizermedinfo.ru

PP-PRV-RUS-0038 май 2022

На правах рекламы

Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Pfizer Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.ru



* ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

1. Ручководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучулина. 2-е изд., доп. М.: Гипита МДВ, 2018. 304 с. 2. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая сердечная недостаточность». 2020. URL: <https://cminzdrav.gov.ru/medstand/156.1> (дата обращения – 06.05.2022). 3. Marques Antunes M. et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021 Jan 25; 7 (1): 97-106. doi: 10.1093/ehqcc/qzab030.

Временной горизонт исследования

Временной горизонт исследования составил 5 лет.

Эффективность вакцин в отношении ВБП, вызванной вакцинными серотипами

Эффективность ПКВ13 была принята равной 48,4% [25], ППВ23 – 20% у 65-летних и 23% у 40-летних пациентов [26].

Затраты на вакцинацию

Затраты на вакцинацию рассчитывали на основе зарегистрированных цен с учетом НДС (ПКВ13 – 1518,63 руб., ППВ23 – 1521,99 руб.). Затраты на осмотр перед вакцинацией не учитывали, поскольку предполагали, что вакцинация осуществляется при плановом визите. В рамках анализа чувствительности оценивали варианты с увеличением и снижением затрат на вакцинацию на 15%.

Затраты на терапию пневмококковых инфекций

Затраты на терапию ВБП соответствовали тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС) по Санкт-Петербургу на 2021 г. (ВБП, потребовавшая госпитализации, составила 87 361,4 руб., ВБП, не потребовавшая госпитализации, – 3 634,9 руб.).

Дисконтирование

При проведении клинико-экономического анализа затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Анализ проведенного исследования показал, что вакцинация позволяет существенно снизить количество случаев ВБП и обусловленных ею летальных исходов (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что вакцинация ПКВ13+ППВ23 100 тыс. 65-летних граждан позволит предотвратить за 5 лет 3 986 случаев заболевания ВБП и 315 летальных исходов ВБП. Вакцинация ПКВ13+ППВ23 100 тыс. 40-летних граждан позволит предотвратить 2 461 случай заболевания ВБП и 162 обусловленных ею летальных исхода.

Вакцинация ПКВ13 100 тыс. 65-летних граждан позволит предотвратить 3 559 случаев заболевания ВБП и 281 летальный исход. Вакцинация ПКВ13 40-летних граждан обеспечит предотвращение 2 163 случаев заболевания ВБП и 142 летальных исходов на 100 тыс. вакцинированных.

Результаты оценки клинико-экономической эффективности представлены в табл. 2.

Вакцинация 65-летних пациентов с ХСН характеризуется крайне высокой экономической эффективностью (дополнительные затраты на 1 QALY при вакцинации

ПКВ13+ППВ23 – 113,24 тыс. руб., а вакцинация ПКВ13 влечет за собой снижение затрат на 556,50 руб. в расчете на 1 вакцинированного).

При вакцинации 40-летних пациентов с ХСН ПКВ13 дополнительные затраты на 1 QALY составят 99,33 тыс. руб., а при вакцинации ПКВ13+ППВ23 – 519,72 тыс. руб. (табл. 2).

Расчет на 1 QALY является универсальным показателем, он подходит для любых медицинских вмешательств, поскольку каждое из них влияет либо на продолжительность жизни, либо на ее качество, либо на оба эти параметра. Официально установленный порог готовности платить за 1 QALY в РФ в настоящее время отсутствует. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, если дополнительные затраты на то или иное медицинское вмешательство в расчете на 1 QALY не превышают ВВП на душу населения, оно может рассматриваться как экономически высоко эффективное, а при дополнительных затратах на 1 QALY, не превышающих утроенную величину ВВП на душу населения – как экономически приемлемое [27]. Впрочем, возможно, эта величина несколько завышена. Так систематический обзор по оценке готовности платить за 1 QALY, проведенный по данным из 17 стран, показал, что средняя величина готовности платить находится в пределах 0,5–1,5 ВВП на душу населения [28].

Так или иначе, с учетом того, что по данным за 2021 г., в РФ ВВП на душу населения составил 900,1 тыс. руб., вакцинация не только ПКВ13, но и ПКВ13 + ППВ23 пациентов с ХСН в возрасте как 40, так и 65 лет является экономически высоко эффективным вмешательством и может быть рекомендована к широкому применению в клинической практике.

Надежность результатов оценивалась в рамках анализа их чувствительности к изменениям параметров модели (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что коэффициент «затраты/эффективность» чувствителен к изменению таких параметров модели, как заболеваемость ВБП, обусловленная ею смертность и цены вакцин. Но при всех проанализированных вариантах вакцинация ПКВ13 является экономически высоко эффективным вмешательством. Вакцинация ПКВ13+ППВ23 также во всех случаях является как минимум экономически приемлемой.

Оценка влияния на бюджет системы здравоохранения, проведенная без дисконтирования, показала, что при вакцинации 65-летних пациентов с ХСН 1 дозой ПКВ13 затраты на вакцинацию не превысят снижения затрат на терапию ВБП в вакцинированной группе за 5 лет (т.е. вакцинация не приведет к увеличению нагрузки на бюджет), а в случае вакцинации ПКВ13+ППВ23 снижение затрат на терапию ВБП в данной группе пациентов составит 82% средств, затраченных на вакцинацию.

Таблица 1. Количество случаев пневмококковой внебольничной пневмонии (ВБП) и обусловленных ею летальных исходов при вакцинации и без вакцинации в расчете на 100 тыс. человек (временной горизонт – 5 лет)

Показатель	Без вакцинации	ПКВ13	ПКВ13+ППВ23	Вакцинация ПКВ13 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13+ППВ23 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13+ППВ23 по сравнению с вакцинацией только ПКВ13
65-летние пациенты						
Внебольничная пневмония	16198	12639	12213	–3559	–3986	–426
Летальные исходы при ВБП	1280	999	965	–281	–315	–34
40-летние пациенты						
Внебольничная пневмония	9822	7659	7361	–2163	–2461	–298
Летальные исходы при ВБП	647	504	485	–142	–162	–20

ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина; ППВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина.

Таблица 2. Клинико-экономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (базовый вариант)

Показатель	Без вакцинации	ПКВ13	ПКВ13+ППВ23	Вакцинация ПКВ13 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13+ППВ23 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13+ППВ23 по сравнению с вакцинацией только ПКВ13
65-летние пациенты						
Продолжительность жизни, годы	4,35973	4,36624	4,36702	0,00651	0,00729	0,00078
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	3,27182	3,27703	3,27768	0,00521	0,00586	0,00065
Затраты на вакцинацию, руб.	0	1518,63	2987,35	1518,63	2987,35	1468,72
Затраты на терапию ВБП, руб.	9441,99	7366,86	7118,31	–2075,13	–2323,68	–248,55
Общая величина прямых медицинских затрат, руб.	9441,99	8885,49	10105,66	–556,50	663,67	1220,17
Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. QALY	–	–	–	Вакцинация* доминирует	113,24	1870,50
Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. год жизни	–	–	–	Вакцинация* доминирует	91,03	1566,15
Затраты/эффективность, тыс. руб./предотвращенный летальный исход пневмококковой инфекции	–	–	–	Вакцинация* доминирует	210,77	3622,52
40-летние пациенты						
Продолжительность жизни, годы	4,59904	4,60230	4,60275	0,00326	0,00370	0,00045
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	3,46438	3,46699	3,46737	0,00261	0,00299	0,00038
Затраты на вакцинацию, руб.	0	1518,63	2987,35	1518,63	2987,35	1468,72
Затраты на терапию ВБП, руб.	5716,65	4457,47	4284,14	–1259,18	–1432,50	–173,32
Общая величина прямых медицинских затрат, руб.	5716,65	5976,10	7271,49	259,45	1554,84	1295,39
Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. QALY	–	–	–	99,33	519,72	3412,47
Затраты/эффективность, тыс. руб./доп. год жизни	–	–	–	79,69	419,82	2892,08
Затраты/эффективность, тыс. руб./предотвращенный летальный исход при пневмококковой инфекции	–	–	–	182,17	959,62	6607,60

QALY – Quality-Adjusted Life Year – год жизни с поправкой на качество; ВБП – внебольничная пневмония; ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина; ППВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; * – Доминирующая стратегия – медицинское вмешательство, которое обеспечивает снижение затрат и при этом улучшает прогноз по отношению к варианту сравнения.

Таблица 3. Клинико-экономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (анализ чувствительности)

Вариант	Затраты/эффективность, тыс. руб./ QALY			Затраты/эффективность, тыс. руб./ дополнительный год жизни			Затраты/эффективность, тыс. руб./ предотвращенный летальный исход пневмококковой инфекции		
	Вакцинация ПКВ13 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13 +ППВ23 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13 +ППВ23 по сравнению с вакцинацией только ПКВ13	Вакцинация ПКВ13 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13 +ППВ23 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13 +ППВ23 по сравнению с вакцинацией только ПКВ13	Вакцинация ПКВ13 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13 +ППВ23 по сравнению с отсутствием вакцинации	Вакцинация ПКВ13 +ППВ23 по сравнению с вакцинацией только ПКВ13
65-летние пациенты с ХСН									
Базовый	Вакцинация доминирует*	113,24	1870,50	Вакцинация доминирует*	91,03	1566,15	Вакцинация доминирует*	210,77	3622,52
Снижение заболеваемости ВБП в 2 раза	182,56	620,26	4115,60	146,08	498,80	3447,11	336,92	1150,33	7945,77
Заболеваемость, соответствующая официальному показателю у лиц старше трудоспособного возраста в РФ за 2011–2019 гг.	625,47	1411,28	7686,91	500,57	1135,09	6439,31	1152,43	2613,17	14820,29
Снижение летальности при ВБП в 2 раза по сравнению с базовым вариантом	Вакцинация доминирует*	221,70	3579,60	Вакцинация доминирует*	178,87	3127,03	Вакцинация доминирует*	412,50	7207,96
Цена вакцин на 15% ниже, чем в базовом варианте	Вакцинация доминирует*	36,78	1532,77	Вакцинация доминирует*	29,57	1283,37	Вакцинация доминирует*	68,46	2968,45
Цена вакцин на 15% выше, чем в базовом варианте	Вакцинация доминирует*	189,69	2208,23	Вакцинация доминирует*	152,50	1848,92	Вакцинация доминирует*	353,08	4276,59
40-летние пациенты с ХСН									
Базовый	99,33	519,72	3412,47	79,69	419,82	2892,08	182,17	959,62	6607,60
Снижение заболеваемости ВБП в 2 раза	679,18	1516,24	7276,48	545,01	1225,00	6167,90	1243,52	2794,91	14069,14
Расчет заболеваемости на основе официального показателя у лиц старше трудоспособного возраста в РФ за 2011–2019 гг.	851,75	1829,78	8561,66	681,47	1473,89	7234,15	1568,107	3391,44	16642,33
Снижение летальности при ВБП в 2 раза по сравнению с базовым вариантом	196,73	1031,71	6485,77	157,55	837,53	5780,35	359,47	1910,87	13185,11
Цена вакцин на 15% ниже, чем в базовом варианте	12,12	369,94	2832,11	9,72	298,83	2400,23	22,23	683,06	5483,85
Цена вакцин на 15% выше, чем в базовом варианте	186,53	669,50	3992,83	149,66	540,81	3383,94	342,11	1236,18	7731,36

QALY – Quality-Adjusted Life Year – год жизни с поправкой на качество; ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина; ППВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; ВБП – внебольничная пневмония; * – Доминирующая стратегия – медицинское вмешательство, которое обеспечивает снижение затрат и при этом улучшает прогноз по отношению к варианту сравнения.

При вакцинации ПКВ13 против пневмококковой инфекции 40-летних пациентов с ХСН снижение затрат на терапию ВБП за 5 лет составит 83% от средств, затраченных на вакцинацию, а при вакцинации ПКВ13+ППВ23 – 47%.

Заключение

Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с ХСН снижает обусловленные ею заболеваемость и смертность и является экономически высокоэффективной.

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений. В частности, в исследовании не учитывали

обусловленное вакцинацией снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями.

Конфликт интересов

Публикация подготовлена с использованием материалов научно-исследовательской работы, выполненной при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». Авторы не получали финансовую поддержку от компании ООО «Пфайзер Инновации», связанную с подготовкой данной статьи. Статья отражает позицию авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Статья поступила 12.12.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Yatsyshina S.B. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. Russian Pulmonology. 2019;29(3):293–301. [Russian: Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б. и др. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Пульмонология. 2019;29(3):293–301]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301
2. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2021;76(1):28–42. [Russian: Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):28–42]. DOI: 10.15690/vramn1404
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N. Evaluation of the impact of community-acquired pneumonia on short-term and long-term prognosis in a patient with chronic decompensated heart failure. Therapeutic Archive. 2016;88(9):17–22. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):17–22]. DOI: 10.17116/terarkh201688917-22
4. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaisberg A.R., Valikulova F.Yu., Ivanchenko E.Yu., Kraiem N. Predictors of community-acquired pneumonia in patients with acute decompensated heart failure: the results of the analysis of the hospital sample ЕРОНА-D-CHF. Therapeutic Archive. 2018;90(4):35–41. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р., Валикулова Ф.Ю., Иванченко Е.Ю., Краием Н. Предикторы внегоспитальной пневмонии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: анализ госпитальной выборки ЭПОХА-D-ХСН. Терапевтический архив. 2018;90(4):35–41]. DOI: 10.26442/terarkh201890435-41
5. Ong LT. The Association Between Pneumonia and Heart failure. Clinical Pulmonary Medicine. 2020;27(5):125–30. DOI: 10.1097/CPM.0000000000000371
6. Jobs A, Simon R, de Waha S, Rogacev K, Katalinic A, Babaev V et al. Pneumonia and inflammation in acute decompensated heart failure: a registry-based analysis of 1939 patients. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2018;7(4):362–70. DOI: 10.1177/2048872617700874
7. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologia. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О.,
8. Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21]
8. Shen L, Jhund PS, Anand IS, Bhatt AS, Desai AS, Maggioni AP et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(16):1961–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.001
9. Brotherton AL, Shah R. Recent Updates to the Advisory Committee On Immunization Practices Recommendations for Pneumococcal and Herpes Zoster Vaccination. Rhode Island Medical Journal (2013). 2020;103(6):34–7. PMID: 32752563
10. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report. 2014;63(37):822–5. PMID: 25233284
11. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes. 2021;7(1):97–106. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa030
12. Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020;99:204–13. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.038
13. Gupta N, Verma R, Dhiman RK, Rajsekhar K, Prinja S. Cost-Effectiveness Analysis and Decision Modelling: A Tutorial for Clinicians. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2020;10(2):177–84. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.11.001
14. Gusev A.V. Prospects for the further development of the medical statistics service through the transition to management based on data. Medical doctor and information technologies. 2018;2:6–22. [Russian: Гусев А.В. Перспективы дальнейшего развития службы медицинской статистики путем перехода к управлению на основе данных. Врач и информационные технологии. 2018;2:6–22]
15. Kobayakova O.S., Polikarpov A.V., Golubev N.A., Ryabkov I.V., Lisenko A.A. The transformation of medical statistic during pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). Problems of Social Hygiene Public Health and History of Medicine. 2021;29(6):1439–45. [Russian: Кобякова О.С., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., Рябков И.В., Лисенко А.А. Трансформация медицинской статистики в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Журнал социальной гигиены здравоохранения

- и истории медицины. 2021;29(6):1439-45]. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1439-1445
16. Romanenko V.V., Somova A.V. Epidemiologic Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Sverdlovsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;2(75):59-65. [Russian: Романенко В.В., Сомова А.В. Эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в Свердловской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014;2(75):59-65]
17. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L., Manakov L.G. et al. Anti-epidemic activities to prevent pneumococcal infections in flooded areas of the Amur region. *Russian Pulmonology*. 2015;25(3):303-11. [Russian: Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л., Мананков Л.Г. и др. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. *Пульмонология*. 2015;25(3):303-11]. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311
18. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014;1(1):ofu024. DOI: 10.1093/ofid/ofu024
19. Dirmesropian S, Liu B, Wood JG, MacIntyre CR, McIntyre P, Kariki S et al. Pneumonia hospitalisation and case-fatality rates in older Australians with and without risk factors for pneumococcal disease: implications for vaccine policy. *Epidemiology and Infection*. 2019;147:e118. DOI: 10.1017/S0950268818003473
20. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(11):1806-12. DOI: 10.1093/cid/cix647
21. Federal State Statistics Service. Women and men of Russia. Statistical compendium. - М.: Росстат; 2020. - 239 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины России. Статистический сборник. - М.: Росстат, - 2020. - 239с]. ISBN 978-5-89476-501-3
22. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. ID:654. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1. 2021. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1]
23. Muravyev A.A., Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., Kurkova A.A., Tsvetkova I.A., Kozlov R.S. et al. The prevalence of circulating *S. pneumoniae* serotypes in people older than 18 years: healthy carriers, patients with acute otitis media, community-acquired pneumonia, and invasive pneumococcal infections (epidemiological study "SPECTRUM"). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):275-81. [Russian: Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Цветкова И.А., Козлов Р.С. и др. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):275-81]. DOI: 10.36488/cmasc.2019.4.275-281
24. Feldman C, Dlamini SK, Madhi SA, Meiring S, von Gottberg A, de Beer JC et al. The cost-effectiveness of using pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), in South African adults. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0227945. DOI: 10.1371/journal.pone.0227945
25. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017;35(34):4444-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071
26. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLOS Medicine*. 2020;17(10):e1003326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003326
27. Macroeconomics and health: investing in health for economic development; report of the Commission on Macroeconomics and Health. Sachs J, Weltgesundheitsorganisation, editors - Geneva: World Health Organization; 2001. - 202 p. ISBN 978-92-4-154550-1
28. Iino H, Hashiguchi M, Hori S, Fu S. Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266934. doi: 10.1371/journal.pone.0266934

Рожнев В. В., Горбунова Е. В., Садовников А. В., Ляпина И. Н., Барбараш О. Л.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ SMART-РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Цель	Сравнительный анализ эффективности нового подхода «SMART-реабилитация больных после протезирования клапанов сердца», включающего, помимо очного обучения, интернет-технологии в виде видео-конференц-связи, мобильного приложения «Расчет дозы варфарина», и традиционной программы обучения пациентов после коррекции клапанных пороков сердца.
Материал и методы	В исследовании приняли участие 190 пациентов с протезами клапанов сердца, в основную группу вошли 98 больных, прошедших курс дистанционного обучения. Контрольную группу составили 92 пациента, участвующие в очной форме обучения. Проводились клинико-инструментальное обследование (электрокардиография, эхокардиография, определение уровня международного нормализованного отношения – МНО), анкетирование для оценки информированности, приверженности к лечению и качества жизни (КЖ).
Результаты	Исходно уровень информированности, приверженности и КЖ в группах сравнения не различался. Через 6 мес наблюдения в основной группе увеличилась средняя балльная оценка уровня знаний на 53,6% ($p=0,0001$). Приверженность к лечению увеличилась в 3,3 раза в основной группе и в 1,7 раза в контрольной ($p=0,0247$). В основной группе были выше склонность к самоконтролю ($p=0,0001$), медико-социальная информированность ($p=0,0335$), медико-социальная коммуникативность ($p=0,0392$), доверие к терапевтической стратегии лечащего врача ($p=0,0001$) и результативность проводимой терапии ($p=0,0057$). При анализе КЖ в основной группе выявлено увеличение в 2,1 раза ($p=0,0001$) жизненной активности, в 1,6 раза ($p=0,0001$) – социального функционирования, в 1,9 раза ($p=0,0001$) – психического здоровья.
Заключение	Новый подход дистанционного обучения «SMART-реабилитация больных после протезирования клапанов сердца» способствует повышению информированности, приверженности к лечению и улучшению КЖ.
Ключевые слова	SMART-реабилитация; информированность; приверженность к лечению; качество жизни; протезированные клапаны сердца
Для цитирования	Rozhnev V.V., Gorbunova E.V., Sadovnikov A.V., Lyapina I.N., Barbarash O.L. The Efficacy of the Smart-Rehabilitation Program in Patients After the Correction of Valvular Heart Diseases. Kardiologiya. 2023;63(5):27–32. [Russian: Рожнев В.В., Горбунова Е.В., Садовников А.В., Ляпина И.Н., Барбараш О.Л. Эффективность программы SMART-реабилитации у больных после коррекции клапанных пороков сердца. Кардиология. 2023;63(5):27–32].
Автор для переписки	Горбунова Елена Владимировна. E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Введение

В практической медицине одним из аспектов вторичной реабилитации является проведение обучающих занятий для пациентов с различными заболеваниями. Известны обучающие программы для больных с гипертонической болезнью [1], хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2], фибрилляцией предсердий (ФП) [3] и после операции на сердце [4]. Проведение подобных школ увеличивает приверженность к лечению, улучшает качество жизни (КЖ) и снижает частоту развития осложнений основного заболевания [5].

Вопросам реабилитации после кардиохирургического лечения посвящено большое количество работ как зарубежных, так и отечественных авторов, тем не менее остается актуальным усовершенствование подходов к амбулаторному ведению пациентов, направленных на по-

вышение информированности, приверженности к лечению, улучшение качества и прогноза жизни после высокотехнологических методов лечения. Особого внимания заслуживает разработка дистанционных форм обучения при использовании интернет-технологий или мобильных телефонов.

С 2010 г. в нашем центре разработана и внедрена очная форма обучения, включающая стационарный и амбулаторный этапы ведения больных, доказавшая свою эффективность в повышении приверженности к лечению и улучшению КЖ [6]. При поддержке Фонда президентских грантов разработана новая форма амбулаторного ведения больных после операции на сердце «SMART-реабилитация больных после протезирования клапанов сердца», включающая комплекс дистанционных технологий, направленных на контроль состояния здоровья паци-

ента, и повышение уровня знаний о заболевании при использовании мобильного приложения «Расчет дозы варфарина».

Гипотезой настоящего исследования являлось предположение, что новый подход к обучению пациентов с использованием интернет-технологий в большей степени будет способствовать повышению информированности, приверженности к лечению и улучшению КЖ после коррекции клапанных пороков сердца (ПС).

Цель

Сравнительный анализ эффективности нового подхода «SMART-реабилитация больных после протезирования клапанов сердца», включающего помимо очного обучения интернет-технологии в виде видео-конференц-связи, мобильного приложения «Расчет дозы варфарина», и традиционной программы обучения пациентов после коррекции клапанных ПС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 190 пациентов после оперативного лечения клапанных ПС. Основную группу составили 98 больных, прошедших курс обучения «SMART-реабилитация больных после протезирования клапанов сердца». В контрольную группу вошли 92 пациента, участвующие в очной форме обучения «Школы больных с протезированными клапанами сердца» (табл. 1).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, основному диагнозу, типу протеза клапанов сердца, по клиническим проявлениям ХСН и частоте выявления ФП. Все пациенты,

участвующие в исследовании, находились на диспансерном наблюдении кардиолога или участкового терапевта по месту жительства, им выполняли инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография), определяли уровень международного нормализованного отношения (МНО) не реже 1 раза в месяц (по показаниям чаще). Пациентам проводили стандартную медикаментозную терапию, включающую варфарин в подобранных терапевтических дозировках с учетом целевого диапазона МНО.

Пациентам основной группы перед выпиской из стационара на смартфоны, приобретение которых стало возможным благодаря Фонду президентских грантов, устанавливали приложение «Расчет дозы варфарина», которое позволяло рассчитать рекомендуемую суточную дозу варфарина в таблетках, исходя из целевого диапазона и полученного в этот день значения МНО, анализа взаимодействия лекарственных препаратов и пищи.

С целью динамического наблюдения за пациентами, участвующими в программе «SMART-реабилитация», осуществляли синхронизацию приложения с локальным информационным ресурсом «Медпортал» НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Лечащий кардиолог или медицинская сестра просматривали автоматически рассчитанные значения МНО. В случае высоких или низких значений осуществляли телефонный контакт с пациентом, уточняли причины нестабильности уровня гипокоагуляции и проводили коррекцию дозы варфарина.

В основной и контрольной группах в течение 6 мес проводили очное обучение, включающее 5 занятий на тему профилактики геморрагических и тромботических осложнений, особенностей антикоагулянтной терапии (АКТ), профилактики протезного эндокардита; лекции на тему психологической и физической реабилитации. Дополнительно в основной группе больных видеолекции загружались на закрытый канал видеохостинга YouTube с доступом по ссылке для повторных просмотров и более эффективного усвоения знаний. В основной группе использовалось мобильное приложение.

При реализации данного проекта был сформирован регистр больных с протезированными клапанами сердца, включающий клинико-анамнестические данные, все внесенные значения МНО и анкетирование для оценки уровня информированности пациентов по специально разработанной анкете, приверженности к лечению и КЖ, которое проводится на этапе включения пациентов в программу «SMART-реабилитации» и при завершении (через 6 мес динамического наблюдения). Пациентам контрольной группы, которые посещали школу больных после выписки из стационара, также проводили анкетирование до и после обучения через 6 мес.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель		Группы		p
		основная (n=98)	контрольная (n=92)	
Возраст, годы		59,7±10,6	62,2±12,3	0,1344
Пол	женский, n (%)	52 (53,1)	51 (55,4)	0,7428
	мужской, n (%)	46 (46,9)	41 (44,6)	
Ревматическая болезнь сердца, n (%)		51 (52)	57 (61,9)	0,1679
Инфекционный эндокардит		15 (15,3)	15 (16,3)	0,8504
Синдром дисплазии соединительной ткани, n (%)		15 (15,3)	10 (10,9)	0,3659
Кальциноз, n (%)		17 (17,4)	10 (10,9)	0,2013
Протез клапана	механический, n (%)	71 (72,4)	65 (70,6)	0,7838
	биологический, n (%)	27 (27,6)	37 (40,2)	0,0649
Фибрилляция предсердий, n (%)		36 (36,7)	24 (26,1)	0,1146
ХСН	ФК II по NYHA, n (%)	70 (71,4)	59 (64,1)	0,2816
	ФК III по NYHA, n (%)	28 (28,6)	33 (35,9)	0,2816
Образование	высшее, n (%)	14 (14,3)	12 (13,0)	0,8034
	среднее специальное, n (%)	61 (62,2)	53 (57,6)	0,5145
	среднее, n (%)	23 (23,5)	27 (29,4)	0,3578

В исследовании определяли интегральный показатель приверженности к лечению (ИППкЛ) по методике С.В. Давыдова [7], оценивали КЖ с помощью опросника SF-36 [8]. Для оценки эффективности обучающей программы пациентов разработана анкета, которая включала 14 вопросов с вариантами ответов, представлена в онлайн-приложении. При интерпретации данных правильный ответ оценивали 2 баллами, неполный ответ – 1 баллом, неправильный – 0 баллов. По числу баллов оценивали уровень знаний пациентов. Максимальная оценка при всех правильных и полных ответах составляла 28 баллов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica версия 12.0. Проверку вида распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни с расчетом медианы и интерквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. При оценке различий качественных показателей использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Различие между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исходно уровень знаний больных в группах сравнения не различался. Через 6 мес наблюдения средняя оценка уровня информированности больных после коррекции клапанных ПС оказалась выше в основной группе, где применялся новый подход к обучению данной категории больных ($p=0,0001$). При этом информированность пациентов в вопросах назначения варфарина в обеих группах статистически значимо не различалась (табл. 2).

При традиционном подходе обучения уровень информированности пациентов в разделах физической ($p=0,0001$) и психологической ($p=0,0001$) реабилитации, в вопросах профилактики протезного эндокардита ($p=0,0025$) был ниже, чем в основной группе. Исходно приверженность к лечению в группах сравнения

не различалась. Через 6 мес обучения ИППкЛ увеличился в основной группе в 3,3 раза и в 1,7 раза в контрольной (табл. 3). При анализе факторов, формирующих приверженность к лечению, отсутствовали различия финансовой готовности оплачивать лечение, медико-социальной адаптированности и режима назначенной терапии. Однако склонность к самоконтролю была выше в основной группе ($p=0,0001$), то есть пациенты могли самостоятельно принимать решение по коррекции дозы антикоагулянта при использовании мобильного приложения «Расчет дозы варфарина».

В основной группе был выше уровень медико-социальной информированности ($p=0,0353$), медико-социальной коммуникативности ($p=0,0392$). В то же время медико-социальная дистанцированность ($p=0,0046$) в основной группе оказалась ниже, чем в контрольной, в которой обучение проводилось в очном формате без использования мобильного приложения. Кроме того, в основной группе через 6 мес обучения отмечались выше оценки таких факторов приверженности, как доверие к терапевтической стратегии лечащего врача ($p=0,0001$) и результативность проводимой терапии ($p=0,0057$).

В обследуемых группах показатели КЖ исходно не различались, в динамике выявлено статистически значимое улучшение КЖ (табл. 4). При сравнении показателей КЖ в основной группе через 6 мес наблюдения выявлено статистически значимое ($p=0,0001$) увеличение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF) ($p=0,0001$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE).

Таким образом, при анализе информированности, приверженности к лечению и КЖ в настоящем исследовании показана эффективность нового подхода в проведении школы пациентов с протезами клапанов сердца при использовании мобильного приложения, включающего, помимо калькулятора дозы варфарина, возможность проведения обучающей программы дистанционно с помощью видео-конференц-связи.

Таблица 2. Динамика уровня знаний пациентов с протезами клапанов сердца, баллы

Вопрос	Срок наблюдения	Основная группа (n=98), Me [Q1; Q3]	Контрольная группа (n=92), Me [Q1; Q3]	p для межгрупповых различий	p для основной группы	p для контрольной группы
Особенности антикоагулянтной терапии	Исходно	1,17 [0; 1,89]	1,11 [0,08; 1,89]	0,7118	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0,3471		
Профилактика инфекционного эндокардита	Исходно	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,9368	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	2 [2; 2]	2 [1,5; 2]	0,0025		
Физическая реабилитация	Исходно	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,7673	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	2 [2; 2]	1 [1; 1]	0,0001		
Психическая реабилитация	Исходно	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,9966	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	0,0001		
Средняя оценка по всем вопросам	Исходно	15 [5; 19]	15 [5,75; 19]	0,8826	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	28 [27; 28]	25 [25; 26]	0,0001		

Таблица 3. Динамика факторов формирования приверженности к лечению

№	Факторы приверженности, баллы	Срок наблюдения	Основная группа (n=98) Me [Q1; Q3]	Контрольная группа (n=92) Me [Q1; Q3]	p для межгрупповых различий	p для основной группы	p для контрольной группы
1.	Финансовая готовность оплачивать лечение	Исходно	1 [-2; 2]	1 [0; 2]	0,0685	0,0001	0,0177
		Через 6 мес	2 [0,25; 2]	2 [1; 2]	0,8319		
2.	Медико-социальная адаптированность	Исходно	1 [-2; 2]	1 [0; 2]	0,3402	0,0001	0,0919
		Через 6 мес	2 [1; 2]	2 [0; 2]	0,0923		
3.	Медико-социальная информированность	Исходно	0 [-1; 1]	0 [-1,25; 1]	0,8312	0,0001	0,0006
		Через 6 мес	2 [0; 2]	1 [-1; 2]	0,0353		
4.	Склонность к самоконтролю	Исходно	1 [-2; 2]	1 [-1; 2]	0,3693	0,0001	0,1443
		Через 6 мес	2 [2; 2]	2 [1; 2]	0,0001		
5.	Медико-социальная коммуникативность	Исходно	1 [-1; 2]	1 [-1; 1]	0,9204	0,0030	0,2588
		Через 6 мес	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,0392		
6.	Режим назначенной терапии	Исходно	1 [-1; 2]	0 [-1; 1]	0,0915	0,5530	0,0675
		Через 6 мес	0 [-1; 2]	1 [-1; 2]	0,4194		
7.	Медико-социальная дистанцированность	Исходно	2 [0; 2]	1 [-0,25; 2]	0,4244	0,0518	0,1122
		Через 6 мес	2 [0,25; 2]	2 [1; 2]	0,0046		
8.	Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача	Исходно	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,9520	0,0102	0,8250
		Через 6 мес	2 [0; 2]	1 [0; 1]	0,0001		
9.	Результативность проводимой терапии	Исходно	0 [-1; 1]	0 [-1; 0]	0,1240	0,0001	0,0062
		Через 6 мес	1 [-1; 2]	1 [-1; 1]	0,0057		
10.	ИППкЛ	Исходно	3 [1; 6,75]	4 [0; 7]	0,5699	0,0001	0,0010
		Через 6 мес	10 [5; 13]	7 [2; 13]	0,0247		

ИППкЛ – интегральный показатель приверженности к лечению.

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни (шкала SF-36) среди обследуемых

Шкалы, баллы	Срок наблюдения	Основная группа (n=98) Me [LQ; UQ]	Контрольная группа (n=92) Me [LQ; UQ]	p-уровень межгрупповых различий	p-уровень основной группы	p-уровень контрольной группы
PF	Исходно	45 [35; 55]	40 [35; 50]	0,9714	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	77,5 [70; 85]	80 [50; 80]	0,3383		
RP	Исходно	40 [34,25; 50]	45 [35; 50]	0,7380	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	70 [52,5; 80]	60 [50; 65]	0,0627		
BP	Исходно	40 [30; 50]	35 [25; 50]	0,1660	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	70 [40; 80]	70 [40; 80]	0,4501		
GH	Исходно	35 [30; 40]	40 [35; 50]	0,1340	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	75 [65; 80]	75 [50; 80]	0,3602		
VT	Исходно	37,5 [30; 60]	40 [35; 60]	0,4914	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	85 [70; 85]	70 [60; 85]	0,0001		
SF	Исходно	55 [40; 70]	55 [40; 65]	0,3979	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	90 [75; 95]	74,5 [55; 80]	0,0001		
RE	Исходно	45 [35; 55]	40 [35; 50]	0,2152	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	70 [65; 85]	65 [60; 70]	0,0001		
MH	Исходно	40 [30; 50]	40 [30; 55]	0,6720	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	75 [70; 90]	72,5 [65; 100]	0,1882		
Физический компонент здоровья	Исходно	34,0 [30,0; 36,9]	33,2 [29,7; 36,1]	0,2472	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	43,9 [39,2; 48,0]	44,9 [40,7; 48,6]	0,3645		
Психологический компонент здоровья	Исходно	40,1 [36,5; 44,5]	40,3 [36,5; 44,6]	0,6956	0,0001	0,0001
	Через 6 мес	52,9 [48,2; 61,0]	49,2 [47,2; 52,5]	0,0001		

Обсуждение

Известно, что применение мобильных приложений в практическом здравоохранении предоставляет пациентам персонализированную поддержку и обеспечивает соблюдение режима назначенной терапии [9]. Группой авторов под руководством Ю. М. Лопатина [10] проведено исследование по оценке эффективности платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для пациентов с ХСН, которая позволяла осуществлять контроль за изменением назначенной терапии, проводить самооценку состояния здоровья и передавать медицинским работникам информацию об уровне артериального давления, частоте сердечных сокращений, прибавке массы тела, соблюдении диеты и физической активности пациента.

По мнению E. R. Miller и соавт. [11], применение в обучающей программе больных видео-конференц-связи и видеороликов по устранению неблагоприятного воздействия факторов риска демонстрирует высокий уровень вовлеченности пациентов. Получены данные, что обучение пациентов по телефону, с помощью текстовых сообщений, веб-страниц и приложений для смартфонов приводит к снижению модифицируемых факторов риска у больных с ишемической болезнью сердца [12]. Несомненно, появление новых возможностей, связанных с телемедицинским образованием пациентов, открывает перспективы для улучшения специализированной профилактической помощи [13]. Высокая мотивированность в достижении целевого диапазона МНО при интернет-обучении больных, принимающих варфарин, подтверждается в зарубежной литературе [14, 15].

По данным нашего исследования, в сравниваемых группах информированность больных в вопросах назначения АКТ не различалась, пациенты были в равной степени осведомлены о целесообразности регулярного и правильного приема варфарина. Между тем в основной группе, в которой применялся новый формат обучения с применением интернет-технологий, был выше уровень знаний по основным вопросам профилактики протезного эндокардита ($p=0,0025$), физической и психологиче-

ской реабилитации ($p=0,0001$). Именно в обучении больных этой группы принимали участие врачи разных специальностей. Важная роль в повышении приверженности к лечению больных принадлежит врачу, который вносит существенный вклад в повышение мотивации больных к достижению поставленной цели, прежде всего регулярного приема лекарственных препаратов, коррекции модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [16].

Ограничением настоящего исследования явилось отсутствие рандомизации при включении больных. При большем количестве наблюдений нами будет проведено рандомизированное исследование. Разработанный и новый подход, включающий, помимо традиционного обучения, интернет-технологии и применение мобильного приложения «Расчет дозы варфарина», может применяться при ведении на амбулаторном этапе других категорий больных, принимающих АКТ.

Заключение

Многочисленные исследования показывают, что цифровые средства повышения приверженности пациентов к выполнению рекомендаций медицинских работников эффективны при различных нозологиях [17, 18]. В нашей работе продемонстрирована эффективность новой формы обучения больных с протезами клапанов сердца на амбулаторном этапе, включающей, помимо очного обучения, использование мобильного приложения и интернет-технологий, которые обеспечивали повышение информированности в вопросах профилактики протезного эндокардита, физической и психологической реабилитации. Выявлено более значительное повышение приверженности к лечению и качества жизни преимущественно за счет психологического компонента здоровья.

Финансирование статьи отсутствует.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 20.03.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Konradi A.O., Polunicheva E.V. Insufficient adherence to the treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. *Arterial Hypertension*. 2004;10(3):137–43. [Russian: Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(3):137–43]. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-3-137-143
- Shlyakhov E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Avdonina N.G. et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):10–8. [Russian: Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллеваальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Авдонина Н.Г. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):10–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4-3792
- Lishchenko O.V., Drozdova L.Yu., Ivanova E.S., Drapkina O.M. Specific features of conducting a health school for patients with atrial fibrillation. *Preventive Medicine*. 2019;22(6):97–102. [Russian: Ли-

- щенко О.В., Дроздова А.Ю., Иванова Е.С., Драпкина О.М. Особенности проведения школы здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. Профилактическая медицина. 2019;22(6):97-102. DOI: 10.17116/profmed20192206196
4. Dzhandzhgava D.A., Meladze M.G., Ermolenko M.L., Lisina M.O., Nevedrova M.N., Akhmedyarova N.K. Adherence to drug therapy in patients after surgical treatment of coronary heart disease. Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases. 2020;21(2):154-9. [Russian: Джанджгава Д.А., Меладзе М.Г., Ермоленко М.Л., Лисина М.О., Неведрова М.Н., Ахмедьярова Н.К. Приверженность к лекарственной терапии больных после хирургического лечения ишемической болезни сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2020;21(2):154-9]. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-2-154-159
5. Pogosova N.V., Vergazova E.K., Ausheva A.K., Yusubova A.I., Isakova S.S., Boytsov S.A. Actual results of the work of health centers in Russia. Preventive medicine. 2016;19(6):50-8. [Russian: Порогосова Н.В., Вергазова Э.К., Аушева А.К., Юсубова А.И., Исакова С.С., Бойцов С.А. Актуальные результаты работы центров здоровья России. Профилактическая медицина. 2016;19(6):50-8]. DOI: 10.17116/profmed201619550-58
6. Gorbunova E.V., Rozhnov V.V., Lyapina I.N., Barbarash O.L. Dynamics of adherence to treatment and quality of life in patients with prosthetic heart valves who participated in the educational programs (10-year follow-up). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1):69-77. [Russian: Горбунова Е.В., Рожнов В.В., Ляпина И.Н., Барбараш О.Л. Динамика приверженности лечению и качества жизни больных с протезами клапанов сердца при участии в образовательных программах (10 лет наблюдения). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):69-77]. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-69-77
7. Galyavich A.S., Davydov S.V. Quality of life and adherence to treatment of patients with hypertension. Kazan medical journal. 2001;82(3):198-202. [Russian: Галаявич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. Казанский медицинский журнал. 2001;82(3):198-202]
8. Pelle AJ, Kupper N, Mols F, de Jonge P. What is the use? Application of the short form (SF) questionnaires for the evaluation of treatment effects. Quality of Life Research. 2013;22(6):1225-30. DOI: 10.1007/s11136-012-0266-8
9. Tabi K, Randhawa AS, Choi F, Mithani Z, Albers F, Schnieder M et al. Mobile Apps for Medication Management: Review and Analysis. JMIR mHealth and uHealth. 2019;7(9):e13608. DOI: 10.2196/13608
10. Grebennikova A.A., Stoliarov A.Yu., Lopatin Yu.M. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2017;57(54):11-8. [Russian: Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(54):11-8]. DOI: 10.18087/cardio.2413
11. Miller ER, Alzahrani HA, Bregaglio DS, Christensen JK, Palmer SL, Alsharif FH et al. Evaluation of a Video-Assisted Patient Education Program to Reduce Blood Pressure Delivered Through the Electronic Medical Record: Results of a Quality Improvement Project. American Journal of Hypertension. 2021;34(12):1328-35. DOI: 10.1093/ajh/hpab135
12. Halldorsdottir H, Thoroddsen A, Ingadottir B. Impact of technology-based patient education on modifiable cardiovascular risk factors of people with coronary heart disease: A systematic review. Patient Education and Counseling. 2020;103(10):2018-28. DOI: 10.1016/j.pec.2020.05.027
13. Teplyakova O.V., Leshchenko I.V., Esaulova N.A., Sarapulova A.V. Key aspects of the management of patient schools as telemedicine technology of modern healthcare. Health care of the Russian Federation. 2022;66(2):101-7. [Russian: Теплякова О.В., Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Сарapulova А.В. Ключевые аспекты организации телемедицинских школ для пациентов как технологии современного здравоохранения. Здравоохранение Российской Федерации. 2022;66(2):101-7]. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-2-101-107
14. Lo FMW, Wong EML, Hong FKW. The Effects of Educational Programs on Knowledge, International Normalized Ratio, Warfarin Adherence, and Warfarin-Related Complications in Patients Receiving Warfarin Therapy: An Integrative Review. Journal of Cardiovascular Nursing. 2022;37(3):E32-46. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000790
15. Zhu Z, Li Y, Meng X, Han J, Li Y, Liu K et al. New warfarin anticoagulation management model after heart valve surgery: rationale and design of a prospective, multicentre, randomised trial to compare an internet-based warfarin anticoagulation management model with the traditional warfarin management model. BMJ open. 2019;9(12):e032949. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032949
16. Bubnova M.G. Actual problems of participation and education of cardiological patients in programs of cardiac rehabilitation and secondary prevention. Cardiovascular therapy and prevention. 2020;19(6):101-8. [Russian: Бубнова М.Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):101-8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2649
17. Pérez-Jover V, Sala-González M, Guilabert M, Mira JJ. Mobile Apps for Increasing Treatment Adherence: Systematic Review. Journal of Medical Internet Research. 2019;21(6):e12505. DOI: 10.2196/12505
18. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S., Tarkova A.R., Naydenov R.A., Kretov E.I. et al. Telemedicine systems in cardiorehabilitation: a review of modern possibilities and prospects for application in clinical practice. Russian Cardiology Journal. 2020;25(6):154-60. [Russian: Каменская О.В., Логинова И.Ю., Климова А.С., Таркова А.Р., Найденев Р.А., Кретов Е.И. и др. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):154-60]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3365

Семенова П. А., Невзорова В. А., Плехова Н. Г., Черненко И. Н., Потапова Е. С., Иванчук Ю. С.
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Цель	Оценка состояния окислительно-восстановительного потенциала лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме (ОКС) в зависимости от наличия и отсутствия сахарного диабета (СД) 2-го типа.
Материал и методы	В исследование были включены 100 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 65 лет, находившихся на лечении в первичном сосудистом отделении (ПСО) КГБУЗ Владивостокской клинической больницы № 1 по поводу ОКС. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых с пациентами с ОКС по основным антропометрическим показателям. Пациентам были выполнены исследования согласно клиническим рекомендациям и забор крови для определения в клетках активности ферментов (супероксиддисмутаза – СОД, сукцинатдегидрогеназа – СДГ и глутатионредуктаза – ГР) и в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА). Все пациенты в зависимости от формы ОКС были разделены на 3 основные группы ОКС, затем группы были разделены на подгруппы с учетом наличия СД 2-го типа.
Результаты	При развитии ОКС наблюдается изменение окислительно-восстановительного потенциала лейкоцитов крови, характеризующееся значительным снижением активности СДГ у всех пациентов с ОКС вне зависимости от его формы и умеренным уменьшением содержания ГР у пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с таковыми у пациентов с нестабильной стенокардией и здоровых добровольцев. В то же время активность СОД и содержание МДА практически не отличаются от группы контроля. Между подгруппами пациентов с ОКС с наличием или отсутствием СД 2-го типа статистически значимых различий в активности ферментов не установлено.
Заключение	Таким образом, определение активности СДГ и ГР в лейкоцитах крови в 1-е сутки развития ОКС можно рассматривать в качестве показателей для ранней диагностики развития митохондриальной дисфункции в результате сердечно-сосудистой катастрофы, а также маркеров снижения первичной защитной функции клеток. Показатели МДА и СОД не являются информативными критериями для определения степени окислительного стресса и дальнейшего повреждения антиоксидантной системы.
Ключевые слова	острый коронарный синдром, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, митохондриальная дисфункция, сахарный диабет 2-го типа
Для цитирования	Semenova P.A., Nevzorova V.A., Plekhova N.G., Chernenko I.N., Potapova E.S., Ivanchuk U.S. Markers of redox potential of blood leukocytes in acute coronary syndrome, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(5):33–39. [Russian: Семенова П.А., Невзорова В.А., Плехова Н.Г., Черненко И.Н., Потапова Е.С., Иванчук Ю.С. Маркеры окислительно-восстановительного потенциала лейкоцитов крови при остром коронарном синдроме в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):33–39].
Автор для переписки	Семенова Полина Александровна. E-mail: polina.selyukova@gmail.com

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) остаются неизменными лидерами в структуре смертности населения, не уступая первенство своих позиций даже в период пандемии COVID-19. В течение последнего десятилетия в Российской Федерации (РФ) удалось стабилизировать летальность пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) за счет активного внедрения организационных мер, направленных на своевременную диагностику, маршрутизацию, использование ранних инвазивных вмешательств, и соблюдения рекомендованных подходов

к лечению и вторичной профилактике [1]. В то же время, как и во всем мире, в РФ ОКС остается наиболее частой формой дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) и вносит в последующем наиболее значительный вклад в ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), раннее сосудистое «старение» и сердечную недостаточность. Особенностью современной взрослой популяции является сочетание БСК и сахарного диабета (СД) 2-го типа, значительно ускоряющего процессы атеросклероза и дисфункции СССР [2]. Среди существующих моделей прогнозирования исходов течения ИБС в сочетании

с СД 2-го типа привлекает внимание состояние митохондрий, нарушение биологии которых вносит значительный вклад в снижение и потерю энергетического потенциала клеток и может рассматриваться в качестве отправной точки преждевременного старения ССС [3, 4]. Из доступных и информативных маркеров состояния биогенеза митохондрий активный интерес вызывает изучение содержания их внутриклеточных ферментов, зависящих от процессов ишемии и реперфузии при ОКС.

Одним из хорошо изученных показателей степени окислительного стресса (ОС) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток является малоновый диальдегид (МДА) [5]. При избыточном накоплении МДА обладает активным мутагенным потенциалом, который может быть инвертирован ферментами эффективной внутриклеточной антиоксидантной защиты (АОЗ) [6]. В частности, глутатионредуктаза (ГР), – один из основных ферментов АОЗ от повреждающего действия перекиси водорода при ОС [7]. ГР восстанавливает дисульфидную связь окисленного глутатиона с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) [8]. Не менее важным протективным ферментом от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК) является супероксиддисмутаза (СОД). СОД катализирует дисмутацию супероксида кислорода в кислород и пероксид водорода, тормозит процесс ПОЛ, защищая сосудистый эндотелий и снижая атерогенное действие АФК [9, 10]. Еще одним значимым участником поддержания митохондриального баланса клетки при ишемии является сукцинатдегидрогеназа (СДГ), относящаяся к белковому комплексу внутренней мембраны митохондрий и участвующая в цикле Кребса и дыхательной цепи (ДЦ) переноса электронов [11].

Изучение окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) лейкоцитов крови у пациентов с различными формами ОКС при наличии и в отсутствие СД 2-го типа может быть рассмотрено в качестве перспективного подхода к выявлению прогностически наиболее значимых маркеров повреждения клеток при ишемии для последующего построения прогностических моделей течения ОКС и разработки оптимизированных мер профилактики.

Цель

Оценка состояния ОВП лейкоцитов крови при ОКС в зависимости от наличия и отсутствия СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование были включены 100 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 65 лет, находившихся на лечении в ПСО КГБУЗ Владивостокской клинической больницы № 1. Основными критериями включения в исследование были впервые установленный диагноз ОКС без подъ-

ема сегмента ST (ОКСбпST) и/или с подъемом сегмента ST (ОКСпST) с наличием впервые установленного СД 2-го типа длительностью течения менее 5 лет или без него. Критериями исключения служили установленный диагноз СД 2-го типа более 5 лет, СД 1-го типа, наличие в анамнезе ранее перенесенного ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения, любые вмешательства на коронарных артериях в прошлом, документированная хроническая болезнь почек IV стадии и более, поражение периферических артерий, онкологические заболевания различной давности и тяжелые заболевания печени.

Группу контроля составили 30 здоровых лиц, сопоставимых с основной группой обследованных по антропометрическим показателям. Все участники исследования подписали информированное согласие, разрешающее использование анонимно собранных данных. Исследование одобрено решением этического комитета ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России (протокол № 17 от 15 марта 2021 г.).

Всем пациентам были выполнены общеклинические исследования, используемые в диагностике ОКС, включая инвазивную коронарографию. Для биохимического исследования образцы венозной крови брали натощак с использованием стандартных лабораторных методов. Показатели липидного состава крови определяли на анализаторе Mindray BC-120, используя наборы «Mindray». Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) измеряли фотометрическими ферментными методами, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – прямыми методами; глюкозы – глюкозооксидазным методом; аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) – кинетическими методами, креатинина и мочевины – колориметрическим способом, тропонин I – методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Для оценки активности митохондриальных ферментов клеток и содержания МДА использовали образцы крови, взятые натощак в 1-е сутки от момента поступления в стационар с помощью вакуумных систем кубитального доступа в пробирки, содержащие сухой активатор образования сгустка и этилендиаминуксусную кислоту. Лейкоциты выделяли путем центрифугирования в течение 30 мин при 1800 об/мин с отбором образовавшегося слоя клеток, эритроциты удаляли лизирующим раствором. Полученные клетки дважды отмывали раствором Версена, центрифугируя при 1800 об/мин, и доводили концентрацию клеток до 2×10^6 кл/мл, после чего лизировали путем замораживания при -20°C . Выделение ферментов, участвующих в обеспечении ОВП лейкоцитов, осуществляли с помощью центрифугирования при 15000g в течение

15 мин, полученный осадок ресуспензировали в холодном буфере Перес.

Уровень МДА в сыворотке крови определяли на основе реакции с тиобарбитуровой кислотой, применяя коммерческий набор Lipid Peroxidation Assay Kit. Образующийся продукт реакции определяли колориметрически (длина волны 532 нм). СОД определяли в лизате лейкоцитов, используя коммерческий набор Superoxide dismutase Assay Kit, с оценкой способности фермента переработать супероксид, полученный в реакции гипоксантина с ксантиноксидазой. Восстановленные соли тетразолия преобразовывались в формазан, содержание которого определяли колориметрически при длине волны 600 нм. Активность СДГ в лизате клеток выявляли с применением коммерческого набора Succinate Dehydrogenase Assay Kit и оценивали по способности фермента превращать сукцинат в фумарат, в результате чего соли тетразолия восстанавливались в формазан, количество которого анализировали колориметрически при длине волны 440 нм. ГР выявляли, используя коммерческий набор Glutathione Reductase Assay Kit, при котором ГР восстанавливает окисленный глутатион, реагирующий с 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислотой с образованием соединения

желтого цвета, активность которого измеряли при длине волны 405 нм.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы StatTech v. 2.7.1. Категориальные данные описывали с применением абсолютных значений и процентных долей, количественные показатели – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия U Манна–Уитни. Направление и тесноту корреляции между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Критическое значение уровня статистически значимых различий (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты общеклинических и лабораторных исследований у пациентов с ОКС и группы контроля представлены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, пациенты с ОКС и лица группы контроля не имели достоверных различий по возрасту, числу женщин и ИМТ ($p > 0,05$). При анализе полученных результатов у пациентов

Таблица 1. Результаты общеклинических и лабораторных методов исследования пациентов с ОКС и контрольной группы

Показатель	Контроль (n=30)	Общая группа пациентов с ОКС		
		все пациенты (n=100)	с СД 2-го типа (n=49)	без СД 2-го типа (n=51)
Возраст, годы	58 [43; 62]	61 [53; 64]	63 [56; 64] $p_2 < 0,001$	58 [51; 63]
Женщины, %	50	31,8	55,1 $p_2 < 0,001$	13,7 $p_3 < 0,001$
ИМТ, кг/м ²	24 [23; 27]	25 [23; 27]	25 [23; 32]	24 [23; 26]
САД, мм рт. ст.	115 [110; 124]	130 [120; 140] $p_1 < 0,001$	130 [125; 140] $p_2 < 0,001$	135 [116; 144] $p_3 < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	70 [65; 75]	75 [70; 85] $p_1 = 0,019$	75 [70; 80]	78 [70; 85] $p_3 = 0,032$
ЧСС, уд/мин	66 [60; 74]	68 [64; 72]	69 [62; 76]	66 [62; 70]
Креатинин, мкмоль/л	82 [71,02; 96,0]	75 [70,0; 79,75] $p_1 = 0,006$	84 [70,0; 97,0] $p_2 = 0,032$	79,5 [70,5; 93,75] $p_3 = 0,032$
Мочевина, ммоль/л	2,85 [2,52; 3,55]	6,50 [5,40; 8,30] $p_1 < 0,001$	7,40 [5,95; 9,0] $p_2 < 0,001$; $p_4 = 0,018$	6,15 [4,90; 7,15] $p_3 < 0,001$
Глюкоза крови, ммоль/л	5,35 [4,53; 5,78]	6,10 [5,50; 7,70] $p_1 < 0,001$	8,1 [5,8; 10,8] $p_2 < 0,001$; $p_4 < 0,001$	5,8 [5,30; 6,57] $p_3 = 0,008$
АлАТ, ед/л	30 [27; 33]	27 [18; 39]	28 [18; 41]	27 [18; 39]
АсАТ, ед/л	20 [19; 23]	27 [20; 38] $p_1 < 0,001$	28 [20; 38] $p_2 < 0,001$	27 [20; 36] $p_3 < 0,001$
ОХС, ммоль/л	3,47 [2,31; 4,30]	5,20 [4,30; 5,47] $p_1 < 0,001$	6,10 [4,78; 7,22] $p_2 < 0,001$	5,62 [4,71; 6,58] $p_3 = 0,006$
ХС ЛНП, ммоль/л	3,47 [2,31; 4,30]	2,75 [2,40; 3,0] $p_1 < 0,001$	3,5 [2,14; 4,45] $p_2 = 0,038$	3,42 [2,56; 4,18] $p_3 = 0,038$
ТГ, ммоль/л	0,95 [0,88; 1,08]	1,38 [1,10; 1,90] $p_1 < 0,001$	1,59 [1,16; 1,94] $p_2 < 0,001$	1,29 [1,09; 1,77] $p_3 < 0,001$
Тропонин I, нг/мл	–	2,30 [0,01; 7,60]	2,8 [0,01; 10,10]	1,9 [0,01; 6,2]

ИМТ – индекс массы тела; p_1 – при сравнении показателей группы контроля и общей группы пациентов с ОКС; p_2 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ОКС и СД 2-го типа; p_3 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ОКС без СД 2-го типа, p_4 – при сравнении показателей группы пациентов с ОКС и СД 2-го типа и группы пациентов с ОКС без СД 2-го типа.

Таблица 2. Показатели активности ферментов лейкоцитов крови и содержания МДА у пациентов с ОКС и в контрольной группе

Показатель	Контроль (n=30)	Общая группа (n=100)	НС (n=36)	ИМнST (n=37)	ИМбнST (n=27)
САД, ммоль/мл	8,89 [8,6; 11,08]	1,2 [1,0; 1,3] $p_1 < 0,001$	1,2 [1,07; 1,4] $p_2 < 0,001$	1,13 [0,99; 1,3] $p_3 < 0,001$	1,13 [0,99; 1,3] $p_4 < 0,001$
ГР, ммоль/мл	3,60 [2,8; 3,9]	2,78 [2,3; 2,9] $p_1 = 0,003$	2,86 [2,7; 3,2]	2,73 [2,09; 2,8] $p_3 = 0,004$	2,75 [2,4; 2,9] $p_4 = 0,020$
СОД, ммоль/мл	56,21 [21,7; 75,8]	24,36 [15,4; 58,3]	24,3 [17,9; 58,3]	20,5 [15,4; 58,3]	33,02 [16,9; 58,3]
МДА, ммоль/мл	278,1 [155,1; 502,6]	261,5 [253,3; 310,5]	217,0 [165,3; 719,8]	278,6 [150,7; 393,8]	312 [161,9; 474,8]

p_1 – при сравнении показателей группы контроля и общей группы пациентов с ОКС; p_2 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с НС; p_3 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ИМнST; p_4 – при сравнении показателей группы контроля и группы пациентов с ИМбнST.

с ОКС установлено, что лица с СД 2-го типа были старше ($p < 0,001$), с большим числом женщин (55,1% против 13,7%; $p < 0,001$).

У всех пациентов с ОКС по сравнению с контролем установлены достоверно более высокие уровни САД, которые не выходили за пределы рекомендованных значений в большинстве случаев. У 35 пациентов при госпитализации наблюдалось повышение САД в диапазоне артериальной гипертензии (АГ) 1-й степени с нормализацией уровня АД в период пребывания в стационаре. Кроме того, в общей группе пациентов с ОКС и в подгруппе без СД по сравнению с контролем обнаружены более высокие уровни ДАД, которые были < 90 мм рт. ст. во всех случаях. При дальнейшем рассмотрении установлен более высокий уровень мочевины и креатинина в ряде ситуаций у пациентов с ОКС в сравнении с группой контроля в диапазоне рекомендованных значений. Содержание глюкозы, определенное при госпитализации в стационар независимо от приема пищи, было также выше при ОКС по сравнению с контролем, но находилось в диапазоне рекомендованных значений у пациентов без СД 2-го. У пациентов с СД 2-го типа уровень глюкозы был ожидаемо статистически значимо выше. Концентрация АсАТ в группе с ОКС была выше, чем в группе контроля, независимо от наличия и отсутствия СД 2-го типа, и также не выходила за пределы рекомендованных значений. Уровни показателей ОХС, ХС ЛНП и ТГ у всех пациентов с ОКС были ожидаемо выше, чем в группе контроля, что следует связать с нестабильностью течения атеросклероза.

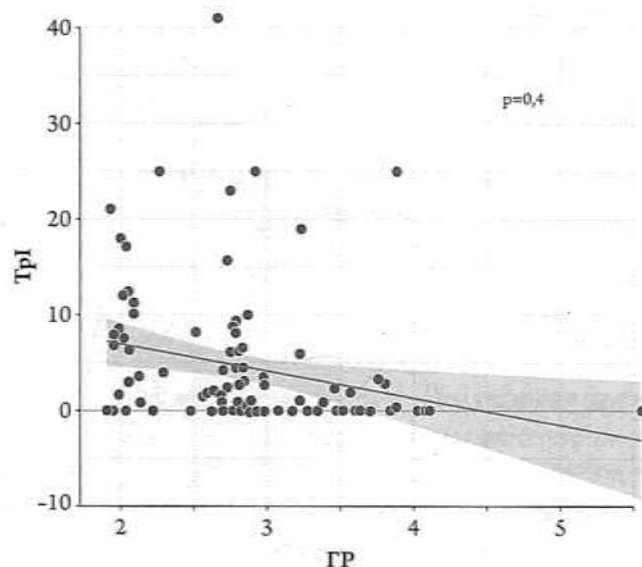
В зависимости от клинической формы ОКС все пациенты были разделены на 3 подгруппы: с нестабильной стенокардией (НС), с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбнST) и с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST). Согласно представленным в табл. 2 результатам установлено статистически значимое снижение содержания САД по сравнению с контролем как в общей группе пациентов с ОКС, так и во всех трех подгруппах. Снижение САД указывает на изменение окислительного метаболизма клеток при ишемии вслед-

ствие избыточной потребности в активизации ДЦ переноса электронов.

Кроме того, в общей группе пациентов с ОКС, при ИМбнST и ИМнST установлено достоверное снижение ГР по сравнению с группой контроля ($p = 0,003$; $p = 0,004$ и $p = 0,020$). Очевидно, это обусловлено накоплением в лейкоцитах крови АФК в результате повреждающего действия окисленного глутатиона как основного субстрата для активности ГР. В то же время в отсутствие некроза миокарда у пациентов с НС активность ГР не отличалась от группы контроля. Согласно полученным результатам, содержание МДА и активность СОД как в контроле, так и при различных вариантах ОКС не различались.

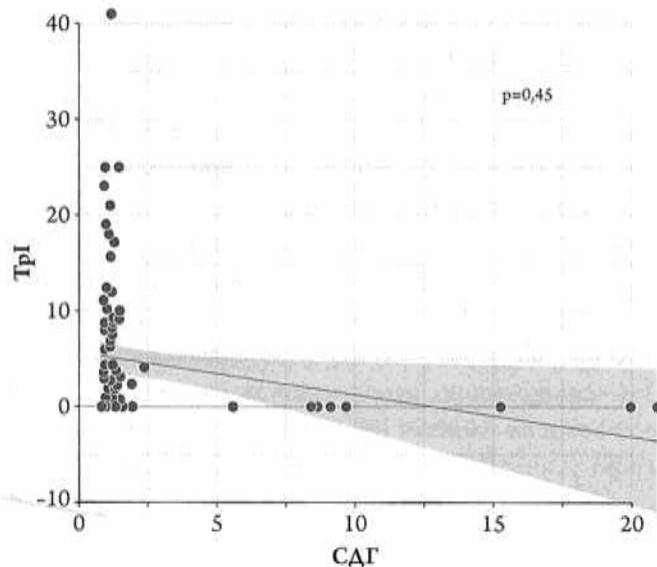
Между подгруппами пациентов с ОКС в зависимости от наличия и отсутствия СД 2-го типа при анализе активности САД, ГР, СОД и МДА различия не установлены. Исходя из полученных данных нам представилось интересным оценить наличие взаимосвязей между по-

Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания ГР в нг/мл (ось ординат) от содержания ГР в ммоль/мл (ось абсцисс) у пациентов с ИМ



ГР – глутатионредуктаза.

Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость содержания ТрI в нг/мл (ось ординат) от содержания СДГ в мкмоль/мл (ось абсцисс) у пациентов с ОКС



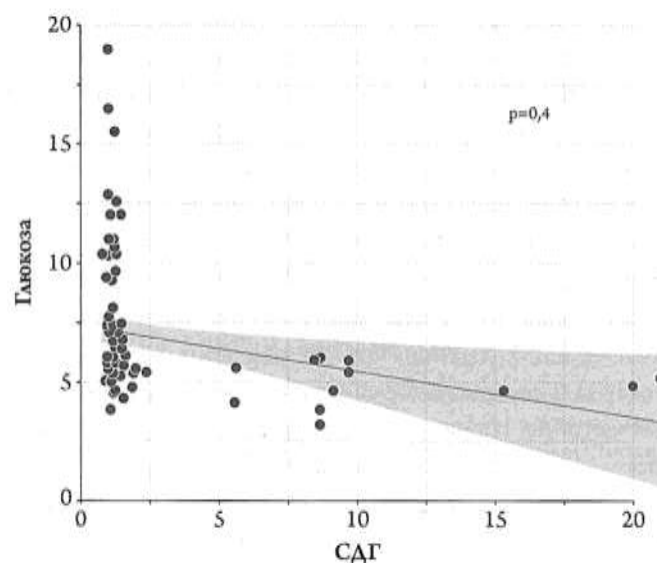
СДГ – сукцинатдегидрогеназа.

казателями активности ГР и содержанием тропонина I (ТрI) (рис. 1). Установлена обратная достоверная связь между повышением уровня ТрI и снижением ГР. Так, при повышении содержания ТрI на 2,8 нг/мл прогнозируется снижение ГР в лейкоцитах крови на 1 мкмоль/мл ($p=0,4$; $p<0,001$). Соответственно, возможно использование снижения активности ГР в качестве дополнительного маркера некроза миокарда при дифференциальной диагностике НС и ИМ.

Мы также проанализировали наличие взаимосвязей между активностью СДГ и содержанием ТрI (рис. 2). Согласно полученным данным, при повышении уровня ТрI на 0,4 нг/мл прогнозируется снижение СДГ в лейкоцитах крови на 1 мкмоль/мл ($p=0,45$; $p<0,001$). Использование показателей снижения активности СДГ не позволяет дифференцировать различные формы ОКС, но может быть применено в качестве общего маркера нестабильности течения ИБС.

Между уровнем ТрI и показателями МДА и СОД статистически значимых взаимосвязей не обнаружено ($p=0,046$; $p>0,05$ и $p=0,166$; $p>0,05$). Соответственно, показатели дисфункции ОВП лейкоцитов при тканевой ишемии дифференцированно сопряжены с развитием ОКС. В первую очередь изменяется активность основных ферментов ДЦ митохондрий, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования. Так, фермент класса оксидоредуктаз ГР катализирует НАДФ-зависимое восстановление окисленного глутатиона, защищает клетку от токсичных свободных радикалов и определяет ОВП цитоплазмы. Действие ГР включено в механизмы защиты организма

Рисунок 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня глюкозы крови в ммоль/л (ось ординат) от содержания СДГ в мкмоль/мл (ось абсцисс) у пациентов с ОКС



СДГ – сукцинатдегидрогеназа.

от продуктов АФК, а именно, перекиси водорода и органических перекисей. Как оказалось, именно снижение ее активности является более специфичным маркером некроза. В то же время снижение активности СДГ следует рассматривать в качестве показателя ишемии, независимого от формы ОКС. Активность СОД и содержание МДА в 1-е сутки ОКС у пациентов не имеет различий с контролем, что может указывать, с одной стороны, на баланс между ОС и АОЗ, а с другой, диктует необходимость их исследования в иные временные интервалы течения заболевания, возможно, в более ранние сроки возникновения ОКС.

Принимая во внимание активное участие глюкозы в биогенезе митохондрий, мы проследили наличие взаимосвязей между содержанием глюкозы и состоянием ОВП лейкоцитов. Установлены статистически значимые обратные взаимосвязи между активностью СДГ и уровнем глюкозы в крови (рис. 3).

Исходя из полученных результатов, при снижении содержания СДГ на 1 мкмоль/мл прогнозируется необходимость в повышении уровня глюкозы на 0,2 ммоль/л ($p=0,4$; $p<0,001$). Таким образом, для адекватного функционирования ДЦ митохондрий, контролируемой активностью СДГ в условиях ишемии, при ОКС требуется повышенное содержание глюкозы, что отражает нарушение процессов преобразования энергии и может быть использовано в дальнейшем для прогнозирования исхода заболевания. Прочие изученные внутриклеточные ферменты не продемонстрировали статистически значимых взаимосвязей с уровнем глюкозы: ГР ($p=0,221$; $p>0,05$), СОД ($p=0,192$; $p>0,05$), МДА ($p=0,197$; $p>0,05$).

Обсуждение

Концепция о значимом вкладе ОС в патогенез ОКС, и ИМ в частности, была сформулирована в конце последнего десятилетия прошлого века [12–15]. Имеются исследования, в которых доказано, что прогрессирование атеросклероза напрямую зависит от увеличения образования АФК [16–19]. Избыток АФК в условиях ишемии клеток и тканей с последующей реперфузией и реоксигенацией может быть связан с низкой антиоксидантной активностью клеток. Нам представилось интересным оценить концентрацию ферментов ДЦ митохондрий лейкоцитов крови у пациентов в первые сутки развития ОКС, а также проследить зависимость АОЗ от наличия или отсутствия СД 2-го типа, уровня маркеров повреждения миокарда и содержания глюкозы крови. Полученные данные частично согласуются с результатами других исследователей, в которых показана тесная связь между активацией выработки продуктов ПОЛ в ответ на развитие ОКС и снижением АОЗ организма [20–22].

Среди изученных показателей ферментов, участвующих в регуляции ОВП лейкоцитов, важную роль играет определение активности СДГ вследствие значительного различия между значениями ее активности у здоровых добровольцев и пациентов с ОКС. Установлено почти 9-кратное снижение активности СДГ по сравнению с контролем у всех пациентов с ОКС, как в общей группе, так и при всех его формах (НС, ИМбпST и ИМпST). Учитывая тесную обратную взаимосвязь между уровнем ТрI и активностью СДГ, предполагается дальнейшее изучение СДГ для прогнозирования исходов ОКС.

У пациентов с ИМ уровень активности ГР был значительно ниже, чем у здоровых людей. В то же время значения ГР при НС и в контроле не различались. Соответственно, активность ГР уже в 1-е сутки развития ОКС можно рассматривать как критерий диагностики некроза миокарда. Разница между активностью МДА и СОД у здоровых лиц и пациентов с ОКС не прослежена. Имеется ряд исследований, в которых указано на повышение уровня МДА и снижение активности СОД у пациентов с документированным ИМ в первые часы госпитализации в сравнении с группой контроля и сопряженность их изменений с рядом показателей, входящих в шкалу GRACE (тяжесть заболевания, факт курения и возраст старше 45 лет) [20]. Возможно, отсутствие различий по уровням МДА и СОД связано с забором крови в течение 1-х суток госпитализации и выполнением неотложных лечебных мероприятий на догоспитальном и раннем госпитальном этапах. Так, в исследовании N. Uppal и соавт. [21] определена связь в изменении МДА и ГР при ОКС с использованием на догоспитальном этапе ацетилсалициловой кислоты, антагонистов рецепторов P2Y₁₂ и эноксапарина.

Известно, что в ответ на развитие ишемии при ОКС для энергетического обеспечения клетки требуется повышенное содержание глюкозы. Согласно нашим данным, ферментом, наиболее чувствительным к состоянию внутриклеточного энергетического цикла, является СДГ. В то же время активность ГР и СОД и содержание МДА не имеют взаимосвязи с уровнем глюкозы. В исследовании М. Деера и соавт. [22] в группе пациентов с ИМ и СД 2-го типа активность СОД и ГР была ниже, чем у лиц с ИМ без СД 2-го типа. При этом у пациентов с СД 2-го типа наблюдалось, в отличие от наших результатов, более высокое содержание ТрI. Возможно, установленные различия связаны именно с этим фактом, так как, согласно нашим данным, существует зависимость между содержанием ГР и уровнем ТрI. Соответственно, напряженность системы АОЗ, маркером которой является ГР, зависит от уровней маркеров некроза миокарда. Следует отметить установленную нами связь между снижением активности СДГ и повышением уровня глюкозы. Очевидно, необходимы более чувствительные маркеры дисфункции митохондрий у пациентов с ОКС и СД. В предварительно полученных и ранее не опубликованных нами данных выявлены резкие различия митохондриального потенциала лейкоцитов крови у пациентов с ОКС с СД 2-го типа и у пациентов без СД.

Заключение

Проанализировав состояние ферментов, участвующих в регуляции ОВП лейкоцитов крови, можно выделить 2 основных фермента, имеющих связь с развитием ОКС. Вне зависимости от клинической формы ОКС наиболее значимо снижается активность СДГ. Известно, что СДГ играет ведущую роль в регуляции внутриклеточного ОВП, участвует в преобразовании внутриклеточной энергии и является главным регулятором состояния ДЦ и цикла Кребса. Степень снижения активности ГР в лейкоцитах крови как основного фермента защиты клетки от ПОЛ и АФК в условиях ишемии миокарда меньше, чем СДГ, но имеет тесную связь с уровнем ТрI. Соответственно, определение активности ГР может служить дополнительным критерием диагностики некроза миокарда как вследствие обнаружения указанной связи, так и в результате ее значимого снижения при документированном инфаркте.

Таким образом, определение активности СДГ и ГР в лейкоцитах крови в первые сутки развития ОКС можно рассматривать в качестве перспективных показателей оценки дисфункции внутриклеточного ОВП лейкоцитов крови. Активность СОД – основного фермента митохондрий, препятствующего дисмутации свободных форм кислорода и тормозящего процессы ПОЛ и белков, не имеет значимых различий при ОКС по сравнению с контролем. Кроме того, не установлена разница в содер-

жании МДА у здоровых лиц и пациентов с ОКС, что можно объяснить временным интервалом забора крови (1-е сутки, а не часы) и проведением на догоспитальном и раннем госпитальном этапах терапевтических вмешательств. Согласно полученным данным, отсутствуют различия в состоянии показателей ОВП лейкоцитов крови у пациентов с ОКС, имевших СД 2-го типа, и без него. Указанный факт свидетельствует об универсальности ответа на развитие ОКС ферментов лейкоцитов крови, участвующих в регуляции внутриклеточного ОВП. Опираясь на данные литературы и имеющиеся предварительные результаты собственных исследований, утверждаем,

что для установления гипотетически существующего различия в ответе на сосудистую катастрофу при наличии СД требуется изучение показателей, непосредственно связанных с механизмами регуляции энергетического потенциала митохондрий.

Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.12.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bogdanov D.Yu., Kondrashova E.A., Kulakova N.V., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Martynenko I.M. Risk factors' characteristics of cardiovascular diseases in the population of Primorsk region residents depending on the status of smoking and age (according to the data of the epidemiological study of ESSE-RF). Pacific Medical Journal. 2017;4(70):45-50. [Russian: Богданов Д.Ю., Кондрашова Е.А., Кулакова Н.В., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Мартыненко И.М. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции жителей Приморского края в зависимости от статуса курения и возраста (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Тихоокеанский Медицинский Журнал. 2017;4(70):45-50]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.45-50
2. Yuan M-J, Pan Y-S, Hu W-G, Lu Z-G, Zhang Q-Y, Huang D et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(12):22440-9. PMID: 26885226
3. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(3):500-8. DOI: 10.1172/JCI200524408
4. Parekh AK, Barton MB. The Challenge of Multiple Comorbidity for the US Health Care System. JAMA. 2010;303(13):1303-4. DOI: 10.1001/jama.2010.381
5. Vanden Hoek TL, Li C, Shao Z, Schumacker PT, Becker LB. Significant Levels of Oxidants are Generated by Isolated Cardiomyocytes During Ischemia Prior to Reperfusion. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1997;29(9):2571-83. DOI: 10.1006/jmcc.1997.0497
6. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017;482(3):419-25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
7. Zheng S-X, Sun C-H, Chen J. Cardioprotective effect of indirubin in experimentally induced myocardial infarction in wistar rats. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2017;10(7):8082-90. PMID: 31966661
8. Bilan D.S., Shokhina A.G., Lukyanov S.A., Belousov V.V. The main redox pairs of the cell. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2015;41(4):385-402. [Russian: Билан Д.С., Шохина А.Г., Лукьянов С.А., Белоусов В.В. Основные редокс-пары клетки. Биорганическая химия. 2015;41(4):341-56]. DOI: 10.7868/S0132342315040041
9. Pytel E, Olszewska-Banaszczyk M, Koter-Michalak M, Broncel M. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients. Biochemistry and Cell Biology. 2013;91(5):315-8. DOI: 10.1139/bcb-2013-0027
10. Qin Z, Reszka KJ, Fukai T, Weintraub NL. Extracellular superoxide dismutase (ecSOD) in vascular biology: an update on exogenous gene transfer and endogenous regulators of ecSOD. Translational Research. 2008;151(2):68-78. DOI: 10.1016/j.trsl.2007.10.003
11. Yang M, Pollard PJ. Succinate: A New Epigenetic Hacker. Cancer Cell. 2013;23(6):709-11. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.05.015
12. Shlafer M, Kane PF, Wiggins VY, Kirsh MM. Possible role for cytotoxic oxygen metabolites in the pathogenesis of cardiac ischemic injury. Circulation. 1982;66(2 Pt 2):185-92. PMID: 6282499
13. Epstein FH, McCord JM. Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. New England Journal of Medicine. 1985;312(3):159-63. DOI: 10.1056/NEJM198501173120305
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362(6423):801-9. DOI: 10.1038/362801a0
15. Alexander RW. Atherosclerosis as disease of redox-sensitive genes. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 1998;109:129-45. PMID: 9601133
16. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscarello A. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. Journal of Biomedical Science. 2009;16(1):112. DOI: 10.1186/1423-0127-16-112
17. Ballinger SW, Patterson C, Knight-Lozano CA, Burow DL, Conklin CA, Hu Z et al. Mitochondrial Integrity and Function in Atherogenesis. Circulation. 2002;106(5):544-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000023921.93743.89
18. Ballinger SW. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. Free Radical Biology and Medicine. 2005;38(10):1278-95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.014
19. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation Research. 2007;100(4):460-73. DOI: 10.1161/01.RES.0000258450.44413.96
20. Shahzad S, Hasan A, Faizy AF, Mateen S, Fatima N, Moin S. Elevated DNA Damage, Oxidative Stress, and Impaired Response Defense System Inflicted in Patients With Myocardial Infarction. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018;24(5):780-9. DOI: 10.1177/1076029617725602
21. Uppal N, Uppal V, Uppal P. Progression of Coronary Artery Disease (CAD) from Stable Angina (SA) Towards Myocardial Infarction (MI): Role of Oxidative Stress. Journal of clinical and diagnostic research. 2014;8(2):40-3. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7966.4002
22. Deepa M, Pasupathi P, Sankar KBV, Rani P, Kumar SPS. Free radicals and antioxidant status in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 2010;35(3):95-100. DOI: 10.3329/bmrcb.v35i3.2999

Cihan Aydın

Namık Kemal University, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Tekirdağ, Turkey

POSSIBLE PREDICTORS OF STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL MICROFIBRILLATION

<i>Background</i>	Very short-lasting episodes of AF-like activity (micro-AF) may be precursors of undiagnosed silent episodes of atrial fibrillation. In this study, we examined the relationship between increased left atrial sphericity index (LASI) and stroke in patients with micro-AF.
<i>Material and Methods</i>	A total of 100 consecutive patients with micro-AF enrolled in this study. The histories, cranial magnetic resonance, and computed tomography images of these patients were scanned from the hospital database. The patients were divided into two groups according to whether or not they had a stroke. LASI was calculated as a fraction of the left atrial maximum volume to the left atrial volume of the sphere in a 4-chamber view. Atrial electromechanical delay (AEMD) intervals were calculated from the atrial wall and atrioventricular valve annulus levels by using tissue Doppler imaging (TDI). These two groups were compared in terms of stroke predictors.
<i>Results</i>	A history of stroke was present in 25 (25%) patients diagnosed with micro-AF (Group 1). 75 patients did not have stroke (Group 2). There was a significant difference between the two groups in terms of left atrial lateral wall electromechanical delay (LA lateral AEMD) times, left atrial volume index (LAVI), and left atrial sphericity index (LASI). Findings: LAVI, 40.9 ± 3.72 vs. 29.9 ± 3.84 , $p < 0.001$; LASI, 0.84 ± 0.07 vs. 0.66 ± 0.07 , $p < 0.001$; LA lateral AEMD, 77.2 ± 4.85 vs. 66.5 ± 3.66 , $p < 0.001$.
<i>Conclusions</i>	Stroke precautions should be taken in patients with micro-AF. New predictive indexes should be given importance. Changes in LASI, LAVI and LA lateral AEMD values may be a predictor of stroke in patients with micro AF.
<i>Keywords</i>	Atrial fibrillation; left atrial sphericity index; micro-AF; electrocardiogram
<i>For citations</i>	Cihan Aydın. Possible predictors of stroke in patients with atrial microfibrillation. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(5):40–46. [Russian: Джихан Айдын. Возможные предикторы инсульта у пациентов с микрофибрилляцией предсердий. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):40–46].
<i>Corresponding Author</i>	Cihan Aydın. E-mail: drcihanaydin@hotmail.com

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of irregular heart rhythm without P waves and lasting a minimum of 30 sec. AF is associated with increased rates of stroke, death, thromboembolic events, heart failure, hospitalizations, impaired quality of life, reduced exercise capacity, and left ventricular (LV) dysfunction [1]. There are many causes of AF, including aging, hypertension, heart valve diseases, congenital heart defects, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, obesity, and thyroid hormone disorders.

Left atrial (LA) volume is usually assessed by measuring the LA volume with 2-dimensional transthoracic echocardiography (TTE), since determining LA volume using magnetic resonance imaging (MRI) and cardiac computed tomography (CCT) is time-consuming and limited due to kidney and radiation damage. Two-dimensional, linear measurements of LA do not accurately measure LA volumes because LA enlargement usually does not occur uniformly in all directions. Therefore, the LA sphericity index (LASI) has been found to reflect LA remodeling correctly and to accurately measure the spherical shape of the LA. Previous studies have suggested that a more spherical LA increases the risk of AF recurrence [2, 3].

Very short-lasting episodes of AF-like activity (micro-AF) may be precursors of undiagnosed silent, episodes of atrial fibrillation. In previous studies, sudden onset of irregular tachycardia with ≥ 5 consecutive supraventricular episodes and the total absence of pulses and P-waves and lasting less than 30 sec has been described as micro-AF [4]. We still have limited information about the risk of shorter episodes of atrial fibrillation-like activity. It has been reported that supraventricular ectopic beats and supraventricular tachycardias may be associated with an increased risk of AF and stroke over time [5, 6]. Currently, there are no recommendations on how micro-AF patients should be managed or whether to use oral anticoagulants.

In this study, we examined the relationship between increased sphericity index and stroke in patients with micro-AF. In patients with whom we can show this relationship, we may start oral anticoagulants early to prevent stroke.

Material and methods

Study population

Patients over 18 yrs of age, without heart failure or heart valve disease, and who were diagnosed with micro-AF by 24-hour rhythm Holter monitoring were included in

this study. The clinical data of the patients were obtained retrospectively by examining the hospital's database. All blood samples from patients diagnosed with micro-AF were taken after 12 hrs of fasting. Holter monitor records of patients who complained of palpitations were scanned. A total of 100 patients with micro-AF detected in 24-hour Holter recordings between June 2021 and October 2021 were randomly included in the study.

Patients diagnosed with paroxysmal AF in Holter monitoring, using new oral anticoagulants or warfarin, with structural valve disease, heart failure, thyroid hormone disorder, or significant coronary artery disease were not included in the study. We calculated the CHA₂DS₂-VASc score for each patient. CHA₂DS₂-VASc score was calculated as: Congestive heart failure or left ventricular ejection fraction < 40%: 1 point, Age 65–75 years: 1 point, Hypertension: 1 point, DM: 1 point, Female sex: 1 point, Vascular disease (defined as prior myocardial infarction, carotid artery disease, peripheral artery disease including intermittent claudication, and previous surgical or percutaneous intervention for abdominal aorta or vessels of upper or lower extremities): 1 point, History of stroke or transient ischemic attack: 2 points, Age ≥ 75 years: 2 points. The study was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

Transthoracic Echocardiography

All transthoracic echocardiography was performed with Vivid 5 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, USA) and with a M4S Matrix array adult cardiac (3.5MHz) probe in the lateral decubitus position. LA maximum volume (LAV) was calculated using the area-length technique. During endocardial tracing, the pulmonary veins and atrial appendage were not included in the measurement. The LV ejection fraction was calculated using the Teicholz formula applied from the parasternal long-axis view. The long axis of the LA was considered as the measurement from the mitral valve atrial face to the posterior wall level. LA maximum volume was calculated as follows:

$$\text{LA maximum volume} = (0.848 \times \text{LA area}^{4\text{chamber}} \times \text{LA area}^{2\text{chamber}}) / (\text{minimum LA length} / 2).$$

LA spherical volume was calculated as in the formula:

$$\frac{4\pi}{3} \times (\text{Maximum LA length} / 2)^3,$$

LASI was calculated as the ratio of these two values:

$$\text{LASI} = (\text{LA maximum volume}) / (\text{LA volume of sphere}),$$

(Figure 1, Figure 2) [7, 8]. In the apical 4-chamber view, pulse wave Doppler (PWD) with 3 mm sample volume was placed at the mitral leaflet tips, then the peak E and A waves were measured. Tissue Doppler imaging (TDI) was performed at the septal and lateral mitral, tricuspid

Figure 2. Measurements of LAVI and LASI

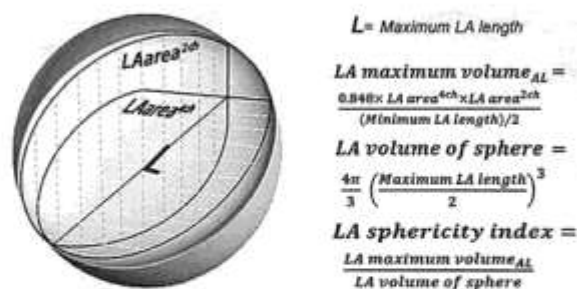
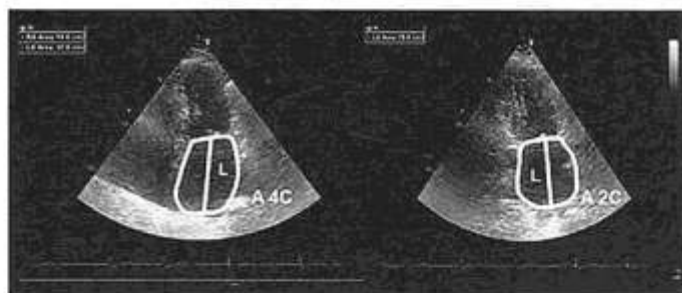


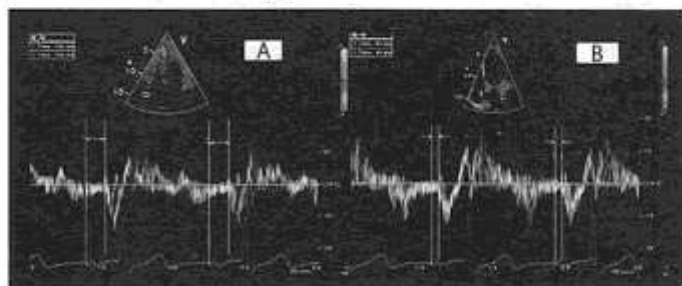
Figure 1. Left atrium area and volume measurement in 4 and 2 chambers view by bi-dimensional transthoracic echocardiography



A 4C: apical four chamber views;

A 2C: apical two chamber views; L: length.

Figure 3. A. Left atrium lateral atrial electromechanical delay (AEMD) duration. B. Right atrium lateral AEMD duration



valve annulus, and atrial walls in apical 4-chamber view. The time interval from the onset of the electrogram (ECG) P wave to the beginning of late diastolic wave (Am) was measured for atrial electromechanical delay (AEMD) from the atrial wall and valve annulus levels (Figure 3). The TE was defined as the time interval between the beginning of the ECG R wave to the beginning of the PWD E wave. The TEm was defined as the time interval between the beginning of the ECG R wave to the beginning of the TDI Em wave. The difference between these two times was calculated and named TEm-E.

Electromechanical time interval measurements

The time interval from the onset of the ECG P wave to the beginning of the late diastolic TDI wave (Am wave) was identified as AEMD (Figure 3A, 3B) [9].

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristics	All patients (n=100)	Patients with stroke (n=25). Group 1	Patients without stroke (n=75). Group 2	p value
Age (yrs)	62.4±10.26	64.1±9.80	61.5±10.41	0.126 [†]
Height (cm)	165.5±8.88	165.3±9.90	165.4±8.50	0.985 [#]
Weight (kg)	80.7±13.87	80.4±13.12	81.4±14.14	0.516 [†]
Male	39 (39)	11 (44)	28 (37.3)	0.554 [#]
Female	61 (61)	14 (56)	47 (62.7)	0.554 [#]
Smoking	39 (39)	8 (32)	31 (41.3)	0.407 [#]
Diabetes	50 (50)	7 (28)	43 (57.3)	0.011 [#]
Hypertension	56 (56)	17 (68)	39 (52)	0.163 [#]
Coronary artery disease	21 (21)	3 (12)	18 (24)	0.202 [#]
Chronic heart failure	8 (8)	1 (4)	7 (9.3)	0.729 [#]
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	2.95±1.59	4.28±1.45	2.34±1.32	<0.001 [†]
Laboratory Data				
BUN (mg/dl)	24.4±10.81	23.2±8.42	21.6±9.80	0.546 [†]
Creatinine (mg/dl)	0.8±0.12	0.82±0.15	0.78±0.19	0.206 [†]
Total cholesterol (mg/dl)	225 (33–446)	222 (117–260)	221 (133–446)	0.063 [*]
Triglyceride (mg/dl) (min-max)	95.10 (31–339)	124.33 (71–322)	129.82 (31–274)	0.745 [*]
HDL-C (mg/dl)	63 (31–166)	62 (31–82)	64 (33–66)	0.586 [*]
LDL-C (mg/dl)	152.7±57.88	152.8±34.44	155.3±58.12	0.645 [†]
Neutrophil (×10 ³ /μl)	5.1 (1.6–10.9)	5.3 (1.6–6.9)	5.5 (1.99–10.6)	0.874 [*]
Lymphocyte (×10 ³ /μl)	3.59±1.39	3.77±0.49	3.2±1.36	0.647 [†]
WBC (×10 ³ /μl) min-max)	11.60 (2.47–17.1)	11.40 (2.47–10.6)	12.21 (4.25–17.1)	0.746 [*]
Platelet (×10 ³ /μl)	269.68±80.50	272.32±49.65	273±85.77	0.645 [†]
Hemoglobin (g/dl)	13.28 (10.6–17.1)	13.38 (10.9–17.1)	13.27 (10.6–17.2)	0.949 [*]
NT-proBNP (pg/ml)	129.60 (22.8–3463)	178.22 (22.8–1565)	124.42 (31.3–2134)	0.228 [*]
Glucose (mg/dl)	111 (76–226)	104.54 (76–226)	114 (81–226)	0.481 [*]
AST (IU/l)	16 (6–34)	18.52 (11–33)	16 (6–34)	0.946 [*]
ALT (IU/l)	17.62 (6–41)	20.25 (13–31)	16 (6–41)	0.026 [*]
Na (mEq/l)	140 (123–143)	139.51 (134–143)	140 (134–143)	0.383 [*]
K (mEq/l)	4.41 (2.9–5.1)	4.62 (3.53–5.1)	4.45 (2.94–5.1)	0.347 [*]
TSH (mIU/l)	1.57 (0.02–5.3)	1.13 (0.46–3.9)	1.27 (0.02–5.3)	0.428 [*]
T ₄ (ng/dl)	1.24 (0.02–5.3)	1.24 (0.92–1.8)	1.23 (0.02–4.1)	0.883 [*]
Medications				
ACEI	20 (20)	4 (16)	16 (21.3)	0.729 [#]
ARB	33 (33)	11 (44)	22 (29.3)	0.177 [#]
β-Blocker	47 (47)	7 (28)	40 (53.3)	0.028 [#]
Ca-channel blocker	31 (31)	2 (8)	29 (38.7)	0.004 [#]
Diuretic	35 (35)	10 (40)	25 (33.3)	0.545 [#]
Acetyl salicylic acid	8 (8)	2 (8)	6 (22.2)	0.252 [#]
Clopidogrel	10 (10)	5 (5)	5 (6.6)	0.756 [#]
Oral antidiabetic	37 (37)	7 (28)	30 (40)	0.282 [#]
Insulin	22 (22)	6 (24)	16 (21.3)	0.780 [#]
Statin	22 (22)	4 (16)	18 (24)	0.403 [#]

* Chi-square test. * Mann Whitney U test. † Student's t-test.

ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; WBC, white blood cell count; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TSH, thyroid stimulating hormone; T₄, thyroxine; proBNP, N-terminal fragment of the B-type natriuretic peptide precursor, CHA₂DS₂-VASc score [C, congestive heart failure; H, hypertension; A, age ≥ 75 years (doubled); D, diabetes; S, stroke (doubled) – V, vascular disease; 65–74 years of age, and sex category (female)].

Data are mean ± standard deviation, median (minimum-maximum) or value (percentage).

AEMD intervals were defined as follows: lateral mitral annulus (mitral lateral AEMD), medial mitral annulus (mitral medial AEMD), lateral tricuspid annulus (tricuspid lateral AEMD), lateral LA wall (LA lateral AEMD),

interatrial septum (LA medial AEMD), and lateral right atrium (RA) wall (RA lateral AEMD).

The differences between the following time intervals, respectively, were expressed as inter-atrial electromechanical

Table 2. Comparison of atrial electromechanical values

Ventricular annular measurements	Patients with stroke (n=25). Group 1	Patients without stroke (n=75). Group 2	p value
Mitral lateral AEMD (ms)	80.2±5.05	67.3±3.96	<0.001*
Mitral medial AEMD (ms)	75.8±5.38	63.7±4.54	<0.001*
Tricuspid lateral AEMD (ms)	72±5.69	59.7±4.88	<0.001*
Atrial wall measurements:			
LA lateral AEMD (ms)	77.2±4.85	66.5±3.66	<0.001*
LA medial AEMD (ms)	74±5.10	62.1±4.46	<0.001*
RA lateral AEMD (ms)	70.5±5.12	59±4.38	<0.001*
Inter-AEMD (min-max) (ms)	8.2 (4–16.1)	6.2 (3.4–13.6)	0.407†
Intra-AEMDLEFT (ms)	4.46±2.04	3.56±1.78	0.039*
Intra-AEMDRIGHT (ms)	3.8±2.62	3.97±1.92	0.740*

* Mann–Whitney U test. † Student's t test.

AEMD, atrial electromechanical delay; LA, left atrium; RA, right atrium. Data are mean±standard deviation or median (minimum–maximum).

delay (inter-AEMD); mitral lateral AEMD – tricuspid lateral AEMD, or LA lateral AEMD – RA lateral AEMD. Left intra-electromechanical delay (intra-AEMD LEFT) was defined as the difference between mitral lateral AEMD – mitral medial AEMD or LA lateral AEMD – LA medial AEMD. Right intra-electromechanical delay (intra-AEMDRIGHT) was defined as the difference between mitral medial AEMD – tricuspid lateral AEMD or LA medial AEMD – RA lateral AEMD.

Statistical Analysis

All data included were analyzed with the SPSS 22.0 statistics package (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA). Continuous variables with normal distributions are reported as means±standard deviations; non-normally distributed, continuous variables are presented as medians (minimum–maximum). Categorical variables are reported as values (percentages). The student's t-test was used to compare normally distributed data, and the Mann–Whitney U test was used for non-normally distributed data. Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to determine significant predictors of stroke in patients with micro-AF. The relationship between AEMD durations, left atrial volume index, and left atrial sphericity index was calculated using Pearson's correlation analysis. The sensitivity and specificity of the left atrial sphericity index to predict stroke in patients with micro-AF were analyzed by receiver operating characteristics (ROC) analysis. Values of p less than 0.05 were considered significant.

Table 3. Comparison of echocardiographic data

Variable	Patients with stroke (n=25). Group 1	Patients without stroke (n=75). Group 2	p value
LVEF (%)	60.3±4.91	59.5±4.66	0.456†
LAVI (ml/m ²)	40.9±3.72	29.9±3.84	<0.001†
LASI	0.84±0.07	0.66±0.07	<0.001†
LV end-diastolic diameter [mm]	48.7±3.93	47.7±3.20	0.207†
LV end-systolic diameter [mm]	31±2.95	30±2.71	0.257†
LA diameter [mm]	41±3.05	35±2.10	<0.001†
Septum / Posterior wall thickness [mm]	13.5±0.40 / 12.7±0.30	13.8±0.70 / 12.4±0.20	0.456†
Mitral E velocity [m/s]	0.64±0.16	0.78±0.06	<0.001†
Mitral A velocity [m/s]	0.72±0.09	0.61±0.07	<0.001†
Mitral lateral Em velocity [cm/s]	0.10±0.03	0.1±0.02	0.138†
Mitral lateral Am velocity [m/s]	0.08±0.01	0.08±0.01	0.846†
Mitral medial Am velocity [m/s]	0.06±0.01	0.06±0.01	0.868†
Mitral lateral E/Em ratio	6.51±2.50	7.10±2.03	0.181†
Tricuspid lateral Em velocity [m/s]	0.12±0.03	0.12±0.03	0.990†
Tricuspid lateral Am velocity [m/s]	0.12±0.02	0.12±0.02	0.581†
Mitral lateral interval E–Em (ms)	48.50±5.11	46.30±5.50	0.083†
Tricuspid lateral interval E–Em (ms)	49.10±6.6	47.50±5.60	0.086†
LA lateral Sm velocity [m/s]	0.13±0.23	0.14±0.24	0.893†
LA lateral Em velocity [m/s]	0.09±0.01	0.08±0.01	0.609†
LA lateral Am velocity [m/s]	0.08±0.03	0.08±0.02	0.632†
LA medial Sm velocity [m/s]	0.07±0.01	0.07±0.01	0.486†
LA medial Em velocity [m/s]	0.06±0.01	0.06±0.01	0.561†
LA medial Am velocity [m/s]	0.05±0.01	0.05±0.02	0.928†
RA lateral Sm velocity [m/s]	0.12±0.02	0.12±0.02	0.896†
RA lateral Em velocity [m/s]	0.14±0.02	0.14±0.02	0.898†
Ra lateral Am velocity [m/s]	0.10±0.03	0.10±0.03	0.478†

† Student's t-test (mean ± standard deviation).

AEMD, atrial electromechanical delay; LA, left atrium; RA, right atrium; LAVI, left atrial volume index; LASI, left atrial sphericity index. Data are mean±standard deviation.

Table 4. Correlation analysis between the left atrial sphericity index and atrial electromechanical delay variables and left atrial volume index variables

Variable	Durations or volume	Left atrial sphericity index	
		r	p
Mitral lateral AEMD (ms)	70.49±7.02	0.46	<0.001
Mitral medial AEMD (ms)	66.71±7.04	0.43	<0.001
Tricuspid lateral AEMD (ms)	62.72±7.30	0.41	<0.001
Inter-AEMD (ms)	7.77±2.62	0.09	0.367
Intra-AEMDLEFT (ms)	3.78±1.80	0.09	0.363
Intra-AEMDRIGHT (ms)	3.93±2.14	0.03	0.738
LA lateral AEMD (ms)	69.13±6.08	0.47	<0.001
LA medial AEMD (ms)	65±6.88	0.44	<0.001
RA lateral AEMD (ms)	63±7.20	0.57	<0.001
LAVI (ml/m ²)	32.62±6.07	0.35	<0.001

AEMD, atrial electromechanical delay; LA, left atrium; RA, right atrium; LAVI, left atrial volume index; LASI, left atrial sphericity index.
Data are mean±standard deviation.

Figure 4. ROC analysis performed to assess the predictive power of the AEMD durations and LASI for stroke in patients with micro-AF

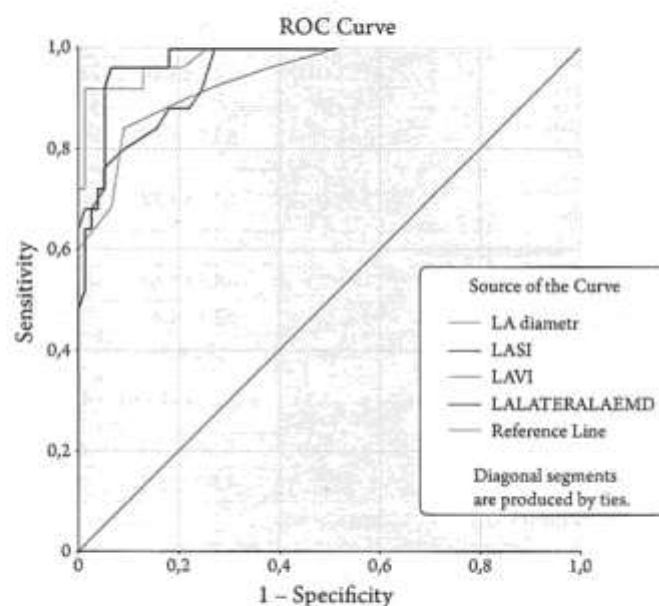


Table 5. Univariate and multivariate logistic regression analysis of predictors of stroke

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Age	1.04 (0.989–1.096)	0.126	–	–
CHA2DS2-VASc Score	2.29 (1.558–3.373)	<0.001	2.05 (0.802–5.284)	0.133
LAVI (ml/m ²)	3.05 (1.672–5.591)	<0.001	2.20 (1.113–4.353)	0.023
LASI	1.29 (1.01–7.12)	<0.001	7.45 (2.78–19.97)	0.027
LA diameter [mm]	2.15 (1.587–2.930)	<0.001	2.07 (0.997–4.314)	0.051
LA lateral Am velocity [m/s]	0.02 (0.004–11.39)	0.628	–	–
LA lateral AEMD duration (ms)	1.84 (1.408–2.430)	<0.001	2.12 (1.173–3.857)	0.013

AEMD, atrial electromechanical delay; LA, left atrium; RA, right atrium; LAVI, left atrial volume index; LASI, left atrial sphericity index; CHA2DS2-VASc score; C; congestive heart failure; H, hypertension; A2, age ≥ 75 yrs; D, diabetes mellitus; S2, stroke; V, vascular disease; A, Age 65–74 yrs; Sc, sex category.

Table 6. ROC analysis performed to assess the predictive power of the AEMD durations and LASI for stroke in patients with micro-AF

Variable	AUC	p value	95% CI	
			Lower boundary	Upper boundary
LASI	0.95	<0.001	0.91	0.99
LAVI (ml/m ²)	0.98	<0.001	0.96	1.00
LA diameter (mm)	0.94	<0.001	0.89	0.99
LA lateral AEMD (ms)	0.97	<0.001	0.95	1.00

AEMD, electromechanical delay; LA, left atrium; RA, right atrium; LAVI, left atrial volume index; LASI, left atrial sphericity index; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Results

This retrospective study enrolled 100 consecutive micro-AF patients. In Table 1, baseline characteristics of the patients are summarized. The study group of 100 people was divided into Group 1 with stroke and Group 2 without stroke, according to the patients' history and the presence of infarct on cranial magnetic resonance imaging or cranial computed tomography. The CHA₂DS₂-VASc Score was

significantly higher in Group 1 than in Group 2 (4.28±1.45 vs. 2.34±1.32; p<0.001).

In Group 2, the number of the diabetic patients, and the use of Ca-channel blockers and β-blocker drugs were higher than in Group 1 (28% vs. 57.3%; p=0.011), (8% vs. 38.7%; p=0.004), (28% vs. 53.3%; p=0.028, respectively). The other parameters were similar between the groups (Table 1).

The times measured from both ventricular annular levels and atrial walls in Group 1 were longer ($p < 0.001$). While the duration of Intra-AEMDLEFT was longer in Group 1 (4.46 ± 2.04 vs. 3.56 ± 1.78 ; $p = 0.039$), Inter-AEMD and Intra-AEMDRIGHT times were similar in both groups (Table 2). LAVI ($p < 0.001$), and LASI ($p < 0.001$), and LA diameter ($p < 0.001$) were significantly higher in Group 1. While mitral E velocities ($p < 0.001$) were lower in Group 1, mitral A velocities ($p < 0.001$) were higher. All other group echocardiographic measurements were similar. (Table 3). In the bivariate correlation analysis, significant, positive correlations were present between LASI and the following variables: Mitral lateral AEMD, Mitral medial AEMD, Tricuspid lateral AEMD, LA lateral AEMD, RA lateral AEMD, and LAVI (Table 4).

In the multivariate logistic regression analysis, LASI (odds ratio 7.450, $p = 0.027$), LAVI (odds ratio 2.202, $p = 0.023$), LA lateral AEMD duration (odds ratio 2.126, $p = 0.013$) were significant predictors of stroke in micro-AF (Table 5).

A ROC analysis was performed to evaluate the predictive power of LASI and durations of AEMD for stroke in patients with micro-AF (Table 6, Figure 4). The area under the ROC curve was calculated for each parameter: LASI (0.95, $p < 0.001$), LAVI (0.98, $p < 0.001$), LA diameter (0.94, $p < 0.001$), LA lateral AEMD (0.97, $p < 0.001$). All these parameters were associated with stroke in patients with micro-AF (Figure 4). In the univariate analysis, CHA₂DS₂-VASc Score, LAVI, LASI, and LA diameter were significant predictors of stroke in patients with micro-AF.

Discussion

In this study, we aimed to investigate LA sphericity and atrial electromechanical delay time as stroke markers in patients with micro-AF. Previous studies related to LA sphericity have mainly focused only on AF patients. As far as we know, neither AEMD nor LASI have not been studied before in a patient group with micro-AF.

In a cohort study of 106 consecutive patients who underwent ablation for AF, LA sphericity index was found to be an independent risk factor for arrhythmia recurrence [2]. In previous studies, AF prevalence was reported to be more than four times higher in the micro-AF group compared to 3% in the control group [10]. Patients with a more spherical LA also more frequently had a history of a thromboembolic event [11]. In the current study, we investigated patients who had a stroke and were diagnosed with micro-AF.

LA pressure overload due to various reasons causes changes in LA shape. The easiest adaptation to increasing left atrial pressure may be the spherical shape of the atrium to achieve an optimal volume/surface ratio. In this way, wall stress of the LA reduces LA volume, so the sphericity index

more accurately represents LA dimensions than LA linear measurements because the LA expands at different amounts in the three-dimensional plane. New methods, such as MRI and CCT, are highly successful in assess asymmetric changes in LA. However, exposure to radiation and its time-consuming nature reduces the usability of these processes. In this study, we used TTE, which we routinely use to calculate LASI.

We observed that a higher LASI, which means a more spherical LA, increases the risk of stroke. Binici et al. found that by the end of 6.3 yrs, in healthy patients with 30 or more supraventricular ectopic beats, the prevalence of AF increased 300% and the risk of stroke and death increased by 60% compared to the control group [5]. In a different study, it was found that 13% of patients with micro-AF were in AF after an average of 33 mos [7]. Therefore, close follow-up of patients with micro-AF and high LASI in terms of stroke is important. The importance of LASI in predicting AF recurrence in patients with a mild to moderate increase in LAVI has been demonstrated in previous studies [12]. Similarly, we found that LAVI and LASI values were higher in the stroke group with micro-AF in our study.

Before LA remodeling, electrical abnormality is first observed in the atrium. Electrical remodeling begins early in the process of atrial fibrillation, while structural remodeling is a late histopathological manifestation. The duration of AEMD is closely related to the histopathological changes in the atrium [13]. Atrial fibrosis, myocyte atrophy, and diffuse fibrotic foci in normal atrial tissue lead to non-homogeneous transmission of impulses in atriums. As shown in previous studies, the delay in this conduction is in the lateral walls of the LA and left ventricle, which is further away from the sinus node. In our study, LA lateral AEMD duration, LASI, and LAVI were found to be significant predictors of stroke in patients with micro-AF in multivariate logistic regression analysis. In support of the current findings, Park et al. found both left atrial volumes and AEMD durations to be longer in patients with AF recurrence [13].

When AF occurs, a gradual enlargement and remodeling is seen in the LA geometric dimensions, which causes worse LA remodeling. Increased LA pressure expands the atrium along the atrial orthogonal axis, causing the shape of the atrium to change from oval to spherical [14]. In the study of Armin Osmanagic et al., when LASI value was taken as 0.9 as the cut-off value in predicting AF recurrence, the specificity was 79.3% and the sensitivity was 51.8% [14]. In parallel with that study, LASI was significantly higher in stroke patients with micro AF in our study (0.84 ± 0.07 vs. 0.66 ± 0.07 , $p < 0.001$).

It is important to provide rhythm control in the early period to prevent LA geometric remodeling. Therefore, there is a need for indicators such as AEMD, LAVI, and

LASI that can help early diagnosis in AF, which is a cause of high morbidity and mortality. In a different study in which radiofrequency catheter ablation was applied to patients with AF, it was determined that the calculation of LASI together with LAVI would be a better indicator than left atrium diameter in predicting AF recurrence [7].

In the current study, we found that LAVI and LASI could predict the incidence of stroke in patients with micro-AF rather than a recurrence of AF. Stroke precautions should be taken in patients with micro-AF. New predictive indexes should be given importance. Oral anticoagulants may be given to this patient group, perhaps by considering LASI and LAVI values in the early period.

Study limitations

The study had some limitations. First, it was a single-center, retrospective study with a small number of patients. Patients with structural valve disease, heart failure, hormonal disorders, and significant coronary artery disease were not included in the study.

Apart from transthoracic echocardiography, cardiac magnetic resonance and computed tomography methods

could be used in LAVI and LASI calculations in patients with poor image quality. Longer Holter monitoring could be performed in patients with micro-AF in 24-hour Holter recordings. In this way, paroxysmal AF attacks could be detected in these patients. Large-scale multicenter studies are needed to confirm the results of this study.

Conclusion

Although the term micro-AF is a new definition, it may herald an arrhythmia such as AF with high mortality and morbidity in the long term. Therefore, early diagnosis and treatment are important. We can predict patients at risk of stroke with indices that can be easily calculated by echocardiographic methods. Changes in LASI, LAVI and LA lateral AEMD values may be a predictor of stroke in patients with micro AF.

Funding

No funding was received for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 28/04/2022

REFERENCES

1. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
2. Bisbal F, Guieu E, Calvo N, Marin D, Berrueto A, Arbelo E et al. Left Atrial Sphericity: A New Method to Assess Atrial Remodeling. Impact on the Outcome of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(7):752–9. DOI: 10.1111/jce.12116
3. Bisbal F, Guieu E, Cabanas P, Calvo N, Berrueto A, Tolosana JM et al. Reversal of spherical remodeling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors. *Europace*. 2014;16(6):840–7. DOI: 10.1093/europace/eut385
4. Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *EP Europace*. 2020;22(1):24–32. DOI: 10.1093/europace/euz255
5. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Increased Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Circulation*. 2010;121(17):1904–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982
6. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T et al. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: The Ibaraki Prefectural Health Study. *European Heart Journal*. 2015;36(3):170–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu407
7. Shi J, Xu S, Chen L, Wu B, Yang K, Chen S et al. Impact of Left Atrial Sphericity Index on the Outcome of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021;14(5):912–20. DOI: 10.1007/s12265-020-10093-6
8. Grecu M, Floria M, Chistol R-O, Tinică Gr. Reverse left atrial remodeling assessment after paroxysmal atrial fibrillation ablation: our first experience. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2017;121(3):499–504. [Av/ at: https://www.researchgate.net/publication/320991372_INTERNAL_MEDICINE-PEDIATRICS_REVERSE_LEFT_ATRIAL_REMODELING_ASSESSMENT_AFTER_PAROXYSMAL_ATRIAL_FIBRILLATION_ABLATION_OUR_FIRST_EXPERIENCE]
9. Ari H, Ari S, Akkaya M, Aydin C, Emlek N, Sarigül OY et al. Predictive value of atrial electromechanical delay for atrial fibrillation recurrence. *Cardiology Journal*. 2013;20(6):639–47. DOI: 10.5603/CJ.2013.0164
10. Fredriksson T, Gudmundsdottir KK, Frykman V, Friberg L, Al-Khalili F, Engdahl J et al. Brief episodes of rapid irregular atrial activity (micro-AF) are a risk marker for atrial fibrillation: a prospective cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):167. DOI: 10.1186/s12872-020-01453-w
11. Bisbal F, Gómez-Pulido F, Cabanas-Grandío P, Akoum N, Calvo M, Andreu D et al. Left Atrial Geometry Improves Risk Prediction of Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27(7):804–10. DOI: 10.1111/jce.12978
12. Dogan A, Avsar A, Ozturk M. P-wave dispersion for predicting maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(3):368–71. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.09.064
13. Park MY, Shin SH, Oh WJ, Lim HE, Pak HN, Lim DS et al. Prognostic Implication of the Left Atrial Appendage Mechanical Reserve After Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2008;72(2):256–61. DOI: 10.1253/circj.72.256
14. Osmanagic A, Möller S, Osmanagic A, Sheta HM, Vinther KH, Egstrup K. Left Atrial Sphericity Index Predicts Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Direct-Current Cardioversion: An Echocardiographic Study. *Clinical Cardiology*. 2016;39(7):406–12. DOI: 10.1002/clc.22545

Ayhan Kup¹, Mehmet Celik¹, Alper Kepez², Serdar Demir¹,
Kamil Gulsen¹, Mehmet Ozgeyik³, Batur Gonenc Kanar², Ali Karagoz¹,
Cagan Yildirim², Muhammed Rasit Tanircan⁴, Taylan Akgun⁵, Abdulkadir Uslu¹

¹ Kartal Kosuyolu Heart and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

² Marmara University, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

³ Eskisehir City Hospital, Department of Cardiology, Eskisehir, Turkey

⁴ Mardin Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Mardin, Turkey

⁵ Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

EVALUATION OF THE OPERATOR LEARNING CURVE FOR RADIOFREQUENCY ABLATION FOR ATRIOVENTRICULAR NODAL REENTRANT TACHYCARDIA

Aim	The aim of this study was to determine the average minimum number of slow pathway ablation procedures required to reach a steady success rate among inexperienced operators.
Material and Methods	We analyzed the consecutive AVNRT ablation procedures of three inexperienced operators for the rate of operational success and complications.
Results	Operators performed a total of 156 AVNRT ablation procedures. There was no statistical significance between the three operators regarding the rate of success ($p=0.69$) and complications. There were significant differences between the operators in terms of procedure time, fluoroscopy time, and cumulative air kerma. The variability of procedure time and cumulative air kerma, both among three operators and within each operator, decreased significantly after the 25th case. Each operator was analyzed individually for the probability of success as related to the cumulative number of ablations. All trainee operators reached a success rate of 90% at the 27th procedure.
Conclusion	An average of 27 slow pathway ablation procedures should be performed by a beginner operator to achieve proficiency.
Keywords	Atrioventricular nodal reentrant tachycardia; catheter ablation; learning curve
For citations	Ayhan Kup, Mehmet Celik, Alper Kepez, Serdar Demir, Kamil Gulsen, Mehmet Ozgeyik et al. Evaluation of the operator learning curve for radiofrequency ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(5):47–52. [Russian: Айхан Куп, Мехмет Челик, Альпер Кепез, Сердар Демир, Камил Гульсен, Мехмет Озгейик и др. Оценка кривой обучения оператора радиочастотной абляции при атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):47–52].
Corresponding Author	Ayhan Kup. E-mail: ayhankup@gmail.com

Introduction

Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia (AVNRT) is one of the most common causes of supraventricular tachycardia (SVT) [1]. Many patients with AVNRT suffer from symptoms including palpitations, chest pain, shortness of breath, and dizziness. Although this tachyarrhythmia is not considered to be life-threatening, it adversely affects patients' quality of life. Catheter ablation is recommended by current guidelines as the first-line treatment in patients with symptomatic, recurrent AVNRT. Catheter ablation therapy has been proven to be safe and curative, with a low risk of complications and a high success rate [2].

In the literature there are operator learning curve data for various invasive cardiac practices; however, electrophysiological procedures have not been standardized according to the learning threshold. We are a high-volume center providing electrophysiology training. Catheter abla-

tion of the AVNRT is one of the most frequent procedures we perform. Ablation procedure is performed by experienced operators as well as by inexperienced trainees under the supervision of experienced operators.

This study aimed to determine the average number of slow pathway ablation procedures performed necessary to reach a steady success rate among inexperienced operators.

Material and methods

Study Population

AVNRT is defined as tachycardia caused by a re-entrant circuit in the AV node area. Diagnostic tests aim to show dual AV node physiology that is the underlying substrate of this re-entrant circuit [3]. Modification of the slow pathway is an effective treatment for both typical and atypical AVNRT. Thus, AVNRT has been established as the first-line therapy.

According to international cardiology guidelines, the definition of the term "experienced operator" is based on the number of procedures performed and on the success rate [4]. The experienced operator will have worked at a center where more than a thousand electrophysiological procedures were performed per year for at least 5 yrs. An inexperienced operator is defined as a cardiologist with less than 1 yr of experience. Inexperienced operators receive theoretical lectures from experienced operators on invasive electrophysiology for 2 hrs daily for 2 wks. After this theoretical education, the inexperienced operator attends and observes AVNRT ablation procedures as the second operator assisting an experienced first operator.

Each trainee operator attended their first 25 AVNRT procedures as the second operator. Then they began to perform AVNRT ablation procedures as the first operator under the supervision of an experienced operator. If the trainee operator failed to complete the procedure, it was completed by the experienced operator. We analyzed the rate of operational successes and complications for consecutive AVNRT ablation procedures performed by three consecutive, inexperienced operators in our EP laboratory. We tried to determine the minimum cumulative number of AVNRT ablation procedures required for each inexperienced operator to reach a steady-state rate of success.

Procedure

The procedure was explained to each patient, and informed consent was obtained. Use of antiarrhythmic drugs was discontinued >5 days before the procedure. With local anesthesia, a standard electrophysiological study was performed from the femoral vein. A coronary sinus (CS) catheter, a diagnostic right ventricle catheter, and an ablation catheter, which was placed at the high right atrium, were used during the procedure. The AVNRT diagnosis was made with meticulous atrial and ventricular pacing maneuvers following established criteria [5]. Anatomical slow pathway ablation was performed according to standard techniques [6]. A conventional 4-mm tip ablation catheter (Marinr, Medtronic, USA) was withdrawn from the His site to the posteroseptal portion of the tricuspid annulus until an atrioventricular signal ratio of $< 1/4$ was recorded. An early far-field atrial signal followed by a late relatively high-amplitude near-field atrial signal (Jackman potential) was searched and targeted for ablation as a representative of the slow pathway area. When multicomponent, fragmented, and low-amplitude potentials were obtained, radiofrequency (RF) current, 30 to 50 Watt, aiming temperature of 60°C, was delivered for up to 20 sec until the nodal rhythm with 1:1 retrograde ventriculoatrial (VA) conduction was achieved. Once nodal rhythm with 1:1 VA conduction was observed, RF energy delivery was

continued for 20 to 40 s or until termination of the nodal rhythm. If 1:1 retrograde VA conduction was not seen, RF delivery was immediately ceased. During the ablation procedure, meticulous attention was paid to avoid displacement of the ablation catheter from the targeted area. The upper limit of ablation level was set as the level of the roof portion of CS ostium determined from the left and right 30-degree anterior oblique projections.

After the ablation, tachycardia induction with the use of isoproterenol infusion was attempted. Endpoints for procedural success were the demonstration of RF-induced nodal rhythm with 1:1 VA conduction and non-inducibility of AVNRT with programmed or burst stimulations during the isoproterenol infusion. Transient or permanent AV block and access site-related vascular complications, e.g., arteriovenous fistula or hematoma, were accepted as procedural complications [7].

Statistical analysis

The primary goal of this study was to evaluate the time-dependent procedural success rate. To assess the effect of time, i.e., procedure volume, on operator procedural success, we used a logistic regression model. Numerical variables are presented as mean and standard deviation (SD) if normally distributed or as median and interquartile range (IQR) if not normally distributed. Categorical variables are presented as numbers and percentages. We included operators (operator 1, operator 2, and operator 3) and numbers of procedures (from 1 up to 53) to the regression model with an interaction term. The number of procedures was included, using restrictive cubic spline (3 knots) to capture nonlinearities. ANOVA test performed for comparison among three operators. Afterward, we estimated the predicted probability of procedural success and plotted the predicted probability of procedural success depending on total procedure time for the three operators. The odds ratio was used to quantify the association between procedural success and operators. All statistical analyses were performed by R-software v. 3.5.1 (R statistical software, Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria).

Results

A total of three volunteer, inexperienced operators were included in the current study. Operators performed a total of 156 AVNRT ablation procedures and operational data from each procedure were recorded prospectively. A total of 52 cases were conducted by operator 1, 51 by operator 2, and 53 by operator 3. Procedures performed primarily by an experienced operator were excluded from the study.

A total of 105 (67.3%) female and 51 (32.7%) male patients with a median age of 47 yrs (39–57 IQR) constituted

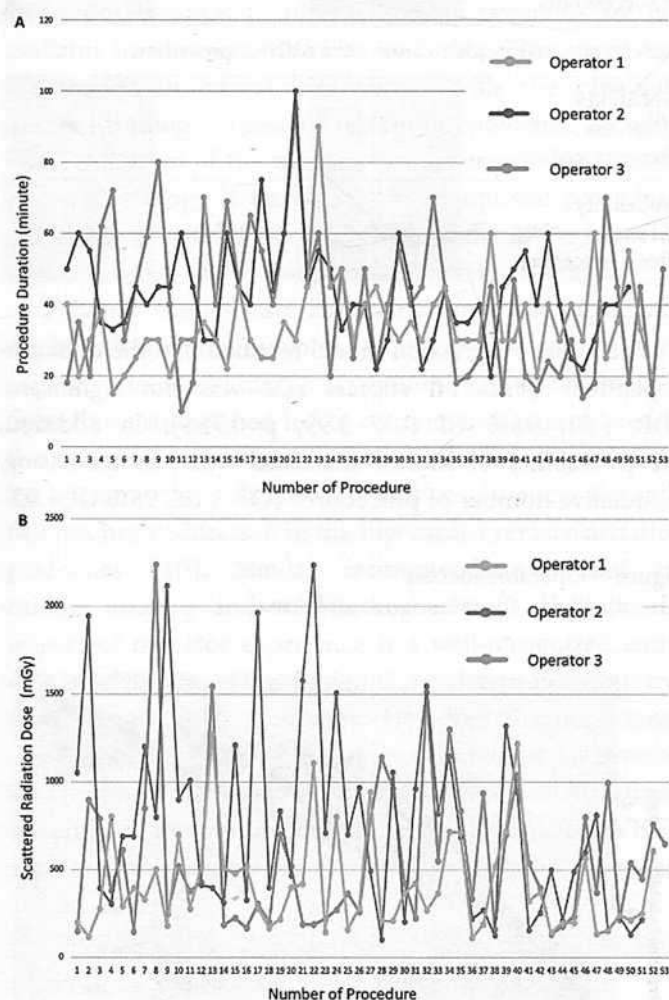
Table 1. Baseline clinical characteristics and procedural details

Variables	Overall cases (n=156)	Operator1 (n=52)	Operator 2 (n=51)	Operator 3 (n=53)	p value
Age (yrs)	47 (39-57)	49 (41.5-60)	46 (37.3-55.5)	47 (38-55)	0.45
Gender (female)	105(67.3)	41(78.8)	32(62.7)	32(60.4)	0.09
Length (cm)	165 (160-170)	165 (162-172)	165 (160-169)	165 (159-172)	0.76
Weight (kg)	75 (65-86)	75.5 (70-84.8)	76 (64.8-92)	72 (65-80.5)	0.32
HT	38(24.4)	11(21.2)	13(25.5)	14(26.4)	0.80
DM	28(17.9)	11 (21.2)	10(19.6)	7(13.2)	0.53
CAD	12(7)	5(9.6)	4(7.8)	3(5.7)	0.75
Procedure Duration (min)	40 (30-47.3)	30 (30-40)	45 (35-51.3)	40 (20-55)	0.003*
Fluoroscopy Duration (min)	13.4 (9-22)	10.1 (7.1-15.1)	15.4 (10.2-23.9)	15.5 (10.6-25)	<0.001* ⁺
Total Air Kerma (mGy)	400 (219-801)	308 (199-517)	644 (278-1055)	409 (225-798)	<0.001*
Hematoma	7(4.5)	3 (5.8)	1(2)	3(5.7)	0.70
Transient AV block	2(1.3)	–	1 (2)	1(1.9)	0.77
Recurrence	5(3.2)	2(3.8)	1(2)	2(3.8)	0.99
Predicted Probability of Success	–	0.87 (0.81-0.92)	0.90 (0.81-0.95)	0.93 (0.81-0.97)	0.02 ⁺
Success of Ablation	136(87.2)	44(84.6)	46(90.2)	46(86.8)	0.69

Data are median (IQR) or n(%). AV, atrioventricular; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension.

p<0.05, versus operator 1 and operator 2; + p<0.05, versus operator 1 and operator 3.

Figure 1. Procedural duration and scattered radiation dose for each operator



the patient population (Table 1). Individual operational details of the three operators are displayed in Table 1. There were significant differences between the operators in terms of

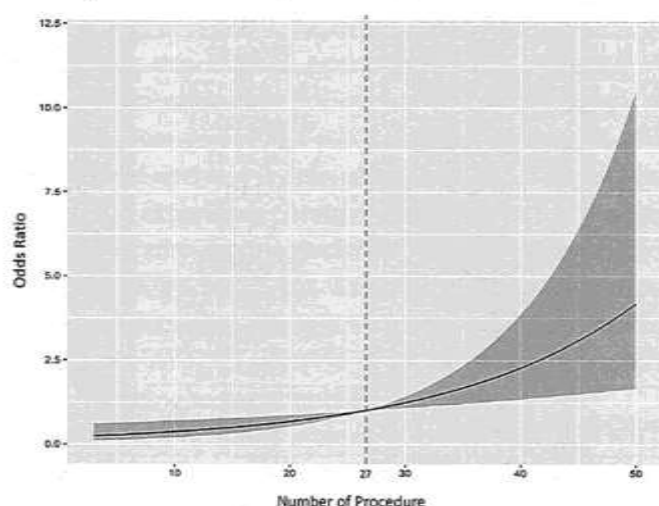
procedure time, fluoroscopy time, and cumulative air kerma (scattered dose of radiation) (Table 1). The mean procedure duration of operator 2 was longer than that of operator 1 [30 (30–40) vs 45 (35–51.3), $p=0.003$]. The variability of procedure time and cumulative air kerma, both among three operators and within each operator, decreased significantly after the 25th case (Figure 1A,1B). The mean fluoroscopy time of operator 1 was shorter than that of the other two operators [10.1 (7.1–15.1), 15.4 (10.2–23.9), 15.5 (10.6–25), respectively, $p<0.001$]. The cumulative air kerma for operator 1 was lower compared with the other two operators, however, only the difference between operator 1 and operator 2 was significant [308 (199–517), 644 (278–1055), 409 (225–798), respectively, $p<0.001$].

There was no statistical significance between the three operators regarding rate of success (operator 1, 84.6%; operator 2, 90.2%; operator 3, 86.8%; $p=0.69$) and complications (hematoma, transient or permanent AV block) (Table 1). In addition, AVNRT recurrence occurred in 5 of 156 patients (operator 12 recurrences; operator 2, 1 recurrence; operator 3, 2 recurrences).

Logistic regression analysis was conducted to estimate the predicted probability of success rate for each operator. The predicted probability of success rate for operator 1 was: 0.87 (0.81–0.92), operator 2, 0.90 (0.81–0.95), and operator 3, 0.93 (0.81–0.97). The difference between operator 1 and operator 3 was significant ($p=0.02$).

Trainee operators failed in 20 of 156 (12.8%) cases; 19 (95%) of these cases were successfully ablated by experienced operators (Table 2). There were no significant differences between successful and failed ablation cases regarding gender, age, procedure duration, fluoroscopy time, radiation exposure, frequency of diabetes mellitus (DM),

Figure 2. The probability of success according to the number of procedures



hypertension (HT), or coronary artery disease (CAD) (Table 2).

Each operator was analyzed individually for the probability of success related to the cumulative number of ablations. Operator 1's initial probability of success was 72%, 80% at the 12th case, and 90% at the 34th case. For operator 2, the initial probability of success was 67%. The cumulative procedure number that was required to reach a success rate of 80% was 13; and the cumulative procedure number that was required to reach a success rate of 90% was 26. The initial probability of success was 60% for operator 3, and the required procedure numbers were 13 and 23 to reach 80% and 90% success rates, respectively. All trainee operators reached a success rate of 90% at the 27th procedure (Table 3).

AVNRT, atrioventricular nodal reentrant tachycardia. For example, the first operator's probability of success was 72% on the first AVNRT procedure, while at least 80% after the 12th and over 90% after the 34th procedure.

Figure 3. Predicted probability of successw

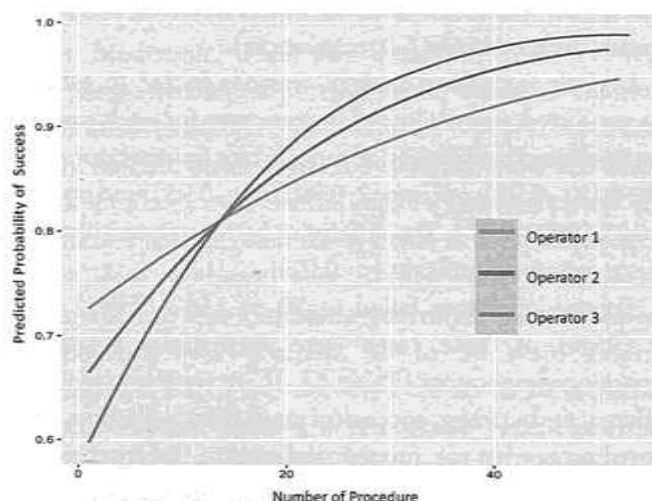


Table 2. Clinical characteristics and procedural details according to whether the inexperienced operator was unsuccessful or successful

Variables	Unsuccessful (n=20)	Successful (n=136)	p value
Age (yrs)	44 (29.8–52)	48.5 (41–58)	0.12
Female Gender	16 (80)	89 (65.4)	0.30
HT	1 (5)	37 (27.2)	0.05
DM	3 (15)	25 (18.4)	0.99
CAD	1 (5.0)	11 (8.1)	0.99
Procedure Duration (min)	30 (24–45)	40 (30–47.5)	0.68
Fluoroscopy Duration (min)	12 (9.5–22)	14 (9–21.4)	0.62
Total Air Kerma (mGy)	445 (208–557)	422 (224–835)	0.36

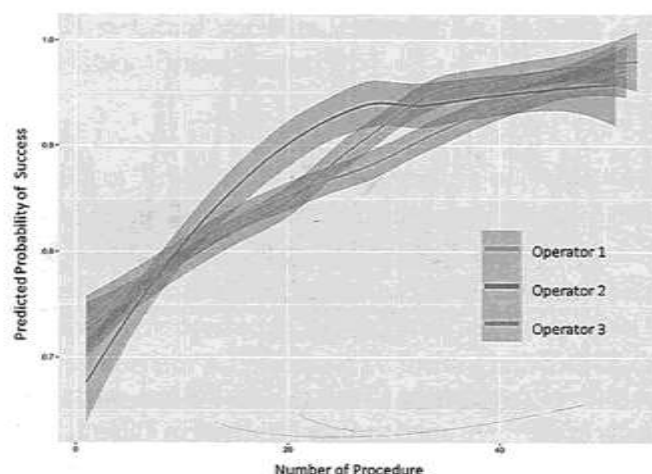
Data are median (IQR) or n (%). CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension.

Table 3. Probability of success for each operator

Variables	Operator 1	Operator 2	Operator 3
Initial Probability of Success rate,	72%	67%	60%
Increase success rate after consecutive AVNRT procedure			
Probability of Success >80%, after n procedure	12 th	13 th	13 th
Probability of Success >90%, after n procedure	34 th	26 th	23 rd

The logistic regression model revealed that the operator-dependent effect on success rate was not significant (OR 1.21, 95% CI 0.37–3.99, p=0.755). In addition, the probability of success increased with the increasing cumulative number of procedures (OR 1.06, 95% CI 1.02–

Figure 4. Operator success rate adjusted to the cumulative air kerma



1.10, $p=0.002$) (Figure 2). The overall probability of 80% success rate was achieved at the 17th procedure and 90% success rate was achieved at the 27th procedure (Figure 3). There was no significant difference between operators regarding the success rate that was adjusted according to the cumulative air kerma for each operator (Figure 4).

Discussion

We have shown that AVNRT ablation procedures conducted by trainee operators can be performed at a success rate of 80% by the 17th case and of 90% by the 27th case after proper theoretical and practical training. We also found that the success rate was not operator dependent, however, procedure volume was crucial for an adequate success rate.

The procedure duration and fluoroscopy time of operator 1 were shorter compared to the other two operators but with a slightly lower success rate. This observation might be related to the fact that operator 1 was eager to engage experienced operators in his cases.

Basic electrophysiology training and experience carry eminent importance in cardiology practice. However, electrophysiological training fellowship programs are not available in some countries, as in Turkey. Thus, operators are trained in educational centers with the capability of performing invasive electrophysiological studies. Standardization of the training and experience for invasive electrophysiology is important for an optimal procedural outcome. However, it might be difficult to provide standardization in the absence of fellowship programs.

Previous studies have shown that operator experience might influence the outcomes of invasive procedures such as percutaneous coronary intervention [8, 9]. Data obtained from those studies had led to recommendations related to the minimum procedure number that had to be performed by operators to indicate clinicians' proficiency. Recently, this has been addressed in the myocardial revascularization guidelines [10]. Similar recommendations exist for cardiac imaging and echocardiography [11]. Since the impact of operator experience is a well-recognized entity, new studies are being designed to determine objective standards for each procedure. However, the importance of operator experience has not been evaluated for invasive electrophysiological procedures. Therefore, we investigate the effect of the learning curve on the outcome of AVNRT ablation procedure and on reaching a cumulative procedure

number associated with an adequate rate of success and complications.

The present study has several limitations. Firstly, this was a single-center study with a relatively small number of cases and only three trainee operators. Secondly, although all cases were similar, some operators may have reached the targeted learning level later due to anatomical differences. However, an acceptable success after a certain number of cases suggests that the new operators had achieved sufficient experience despite anatomical differences or relative difficulty in some cases. Thirdly, the present study did not include patients with initial 1st degree AV block, congenital heart defects, or patients under the age of 18 yrs, i.e., patients with an increased risk of developing complications of catheter ablation, primarily iatrogenic AV block of high degrees. Such patients should always be operated on exclusively by experienced operators. Fourthly, the results of the study may not be applicable when using mapping technologies (for example, «zero-fluoro») and ablation (for example, cryoablation) different from those used in the study, as well as for the ablation of other supraventricular arrhythmias (for example, with ablation of accessory pathways). In these cases, the learning curve is much longer [12–14]. Finally, all the operators in the study received training on cardiac anatomy, fluoroscopy, electrocardiogram evaluation, and AVNRT physiology determined by experienced operators, rather than in a standard core training curriculum such as EHRA.

In conclusion, we studied the effect of the operator learning curve on the success of AVNRT ablation procedure, as it is the most common type of paroxysmal supraventricular tachycardia. Based on our observations, we suggest that an average of 27 slow pathway ablation procedures should be performed by beginner operators to achieve proficiency. Further studies are needed to support our findings and to establish a standard learning curve for each arrhythmia and for relevant catheter-based therapies.

Acknowledgments

Thanks to Metin Okay for contributions to our study.

Funding

No funding was received for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 09.05.2022

REFERENCES

1. Kwaku KF, Josephson ME. Typical AVNRT--an update on mechanisms and therapy. *Cardiac Electrophysiology Review*. 2002;6(4):414–21. DOI: 10.1023/A:1021140509804
2. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(5):655–720. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467
3. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nod-

- al reentrant tachycardia. *Circulation*. 1992;85(4):1318–28. DOI: 10.1161/01.CIR.85.4.1318
4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):2574–609. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823a5596
5. Katritsis DG, Josephson ME. Differential diagnosis of regular, narrow-QRS tachycardias. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1667–76. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.046
6. Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Williamson B, Vorperian VR, Man C, Hummel JD et al. Randomized comparison of anatomic and electrogram mapping approaches to ablation of the slow pathway of atrioventricular node reentrant tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(3):716–23. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90759-5
7. Akhtar M, Jazayeri MR, Sra J, Blanck Z, Deshpande S, Dhala A. Atrioventricular nodal reentry. Clinical, electrophysiological, and therapeutic considerations. *Circulation*. 1993;88(1):282–95. DOI: 10.1161/01.CIR.88.1.282
8. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2010;31(16):1985–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq151
9. Young MN, Secemsky EA, Kaltenbach LA, Jaffer FA, Grantham JA, Rao SV et al. Examining the Operator Learning Curve for Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(8):e007877. DOI: 10.1161/CIR-CINTERVENTIONS.119.007877
10. 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
11. Wieggers SE, Ryan T, Arrighi JA, Brown SM, Canaday B, Damp JB et al. 2019 ACC/AHA/ASE advanced training statement on echocardiography (revision of the 2003 ACC/AHA clinical competence statement on echocardiography): A Report of the ACC Competency Management Committee. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;94(3):481–505. DOI: 10.1002/ccd.28313
12. Gist K, Tigges C, Smith G, Clark J. Learning Curve for Zero-Fluoroscopy Catheter Ablation of AVNRT: Early versus Late Experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(3):264–8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02952.x
13. Jastrzębski M, Moskal P, Pitak M, Fijorek K, Rudziński A, Czarnecka D. Contemporary outcomes of catheter ablation of accessory pathways: complications and learning curve. *Kardiologia Polska*. 2017;75(8):804–10. DOI: 10.5603/KP.2017.0153
14. Wu KL, Chiu SN, Lu CW, Tseng WC, Wu MH. Acute Outcomes for Cryoablation in Pediatric Patients with Perinodal Tachyarrhythmia: Single Center Report. *Acta Cardiologica Sinica*. 2019;35(2):134–43. DOI: 10.6515/ACS.201903_35(2).20180903A

Xin-Meng Cheng¹, Tao Yang¹, Yan Zi²,
Li-Kui Zhang¹, Ling-Bo Yang¹, William Wang³, Xue-Ning Wang¹

¹ Division of Cardiovascular Surgery, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi 030032, China

² Shanxi Medical University, Department of Physiology, Taiyuan, Shanxi, China

³ Scripps Memorial Hospital, Department of Cardiac Surgery, La Jolla, CA, USA

ST266 INHIBITS NEOINTIMAL HYPERPLASIA AFTER ARTERIAL BALLOON INJURY IN RATS

Objective	To examine the effect of Human Amnion-Derived Multipotent Progenitor (AMP) cells and their novel ST266 secretome on neointimal hyperplasia after arterial balloon injury in rats.
Material and Methods	Sprague-Dawley male rats were randomly divided into four groups (n=7): Control (PBS) group, systemic ST266 group, systemic AMP group and local AMP implant group. Neointimal hyperplasia was induced in the iliac using a 2F Fogarty embolectomy catheter. After surgery, the rats in the ST266 group were treated with 0.1, 0.5, or 1ml ST266 iv daily. In the systemic AMP groups, a single dose (SD) of 0.5×10^6 or 1×10^6 AMP cells was injected via the inferior vena cava after arterial balloon injury. In local AMP implant groups, 1×10^6 , 5×10^6 , or 20×10^6 AMP cells were implanted in 300 μ l Matrigel (MtgI) around the iliac artery after balloon injury. The iliac arteries were removed for histologic analysis at 28 days after the surgery. Re-endothelialization index was measured at 10 days after balloon injury.
Results	ST266 (1 ml) group had a lower level of the Neointima/Neointima+Media ratio (N/N+M) 0.3 ± 0.1 vs 0.5 ± 0.1 , $p=0.004$) and luminal stenosis (LS) percentage ($18.2 \pm 1.9\%$ vs $39.2 \pm 5.8\%$, $p=0.008$) compared with the control group. Single-dose AMP (1×10^6) decreased LS compared to the control group ($19.5 \pm 5.4\%$ vs $39.2 \pm 5.8\%$, $p=0.033$). Significant reduction in N/N+M were found between implanted AMPs (20×10^6) and the control group (0.4 ± 0.1 vs 0.5 ± 0.1 , $p=0.003$) and the Mtgl-only group (0.5 ± 0.1 , $p=0.007$). Implanted AMPs (20×10^6) decreased the LS compared with both the control ($39.2 \pm 5.8\%$, $p=0.001$) and Mtgl-only group ($37.5 \pm 8.6\%$, $p=0.016$). ST266 (1 ml) significantly increased the re-endothelialization index compared to the control (0.4 ± 0.1 vs 0.1 ± 0.1 , $p=0.002$).
Conclusion	ST266 and AMP cells reduce neointimal formation and increase the re-endothelialization index after arterial balloon injury. ST266 is potentially a novel, therapeutic agent to prevent vascular restenosis in human.
Keywords	Restenosis; neointima; balloon angioplasty; amnion-derived multipotent; progenitor cells
For citations	Xin-Meng Cheng, Tao Yang, Yan Zi, Li-Kui Zhang, Ling-Bo Yang, William Wang, Xue-Ning Wang. ST266 inhibits neointimal hyperplasia after arterial balloon injury in rats. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(5):53–61. [Russian: Синь-Мэн Ченг, Тао Ян, Янь Цзы, Ли-Куй Чжан, Лин-Бо Ян, Уильям Ван, Сюэ-Нин Ван. ST266 ингибирует процесс гиперплазии неоинтимы после баллонного повреждения артерии у крыс. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):53–61].
Corresponding Author	Xue-Ning Wang. Email: wangxuening_2004@126.com

Introduction

Cardiovascular diseases remain the number one cause of death and disability worldwide. Vascular restenosis due to neointimal hyperplasia is the limiting entity following balloon angioplasty. It is associated with significant morbidity, mortality, and extensive cost, and, thus, vascular restenosis represents a major clinical and economical problem. Despite significant advances in revascularization techniques, restenosis after conventional balloon angioplasty occurs in 30–60% of cases. It is estimated that in 2010, ~200,000 patients experience repeated revascularization in the USA alone, due to post-angioplasty arterial restenosis [1]. Proliferation of endothelial and smooth muscular cells (SMC) and accumulation of extracellular matrix have been

shown to be involved in intimal hyperplasia after vascular injury [2]. Thus, reduction of SMC proliferation and migration with pharmacological intervention should be as an effective approach for prevention of intimal hyperplasia.

Amnion-derived multipotent progenitor (AMP) cells, isolated from the full-term human placenta, are a subpopulation of amnion epithelial cells that are grown in serum-free media [3]. AMP cells display many favorable characteristics of stem cells, including the ability to differentiate into various cell types. Wound healing therapy with AMP cells has been shown to reduce the incidence of laparotomy wound failure [4]. Treatment with AMP cells was shown to significantly attenuate axonal degeneration and improve motor impairment in a model of traumatic brain injury [5].

AMP cells also have been shown to secrete many cytokines and growth factors involved in tissue regeneration and wound repair, inhibition of macrophage migration, anti-apoptotic of SMC, and tissue inhibition of metalloproteinases [6]. ST266 (Noveome Biotherapeutics, Inc, Pittsburgh, PA, USA), is a secretome derived from AMP cells. It contains physiologic levels of multiple growth factors and cytokines, and it has been shown to enhance wound healing [7], promote macrophage activity [8], and exhibit both anti-inflammatory and neuroprotective properties in the treatment of a model of penetrating ballistic brain injury [6, 9, 10]. ST266 also stimulates Schwann cell proliferation and protects neural cells from staurosporine-induced apoptosis *in vitro*. Individual proteins in ST266 are found at concentrations in the pg/ml to ng/ml range [6], with the total concentration of secretome proteins approximating 100 µg/ml. Many of these cytokines and growth factors are involved in the mechanisms proposed to explain scarless fetal wound healing. However, there are no reports of the potential of APM cells and their secretome, ST266, to reduced neointimal hyperplasia after arterial balloon injury. Therefore, we aimed to explore the potential ability of the AMP cells and the AMP cell-derived secretome, ST266, to inhibit neointimal hyperplasia and arterial lumen stenosis in a post-balloon injury model in rats. In addition, and for the first time, we applied ST266 systemically by intravenous (iv) injection.

Material and methods

Animals

Male Sprague – Dawley rats (10–12 wks old) were purchased from Shanxi Medical University Laboratory Animal Center. Filtered tap water and a standard rat pellet diet were available *ad libitum*. The rats were housed in cages kept at $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and at $50 \pm 5\%$ relative humidity, i.e., a controlled environment. A 12-hr light/dark cycle (light period, 6 am to 6 pm) was maintained throughout the experiment. All procedures were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Shanxi Medical University.

Balloon injury model

All surgeries were performed under general isoflurane anesthesia. Vascular balloon injury was inflicted in the right iliac artery as previously described [11]. Briefly, a longitudinal aortotomy in the abdominal aorta was made to insert a 2F French Fogarty embolectomy catheter into the right iliac artery. The balloon was inflated to 1.5–1.6 atm and retracted to the aortotomy site three times to assure a well-established endoluminal injury. The aortic incision was repaired with 7–0 prolene sutures (0.4 metric, Ethicon, San Lorenzo, PR, USA). The rats were killed at 28 days after surgery by an overdose of inhaled isoflurane.

The iliac arteries were harvested and fixed with formalin for histomorphometric analysis.

Re-endothelialization-index assessment

Ten days after balloon angioplasty, 0.5 ml of 0.5% Evans blue solution was injected through a tail vein, and the rats were euthanized 15 min later. The injured iliac artery was then harvested and dissected longitudinally. The arteries were photographed with 10× scope and the images were analyzed for Re-endothelialization index. Re-endothelialization was evaluated based on blue staining (no endothelium coverage) and no-staining (with endothelium coverage) area using the US National Institutes of Health (NIH) ImageJ software (version 1.43).

AMP cell culture and activation

Proprietary serum-free culture media and cryopreserved AMP cells were provided by Noveome Biotherapeutics, Inc. (PA, USA) at a concentration of $1 \times 10^6/\text{ml}$ and stored in the vapor phase of liquid nitrogen. The cells were thawed and cultured in proprietary serum-free culture media at 37°C , 5% carbon dioxide, and 95% air humidity and were grown to 70% confluency in 75 ml cell culture plates. The AMP cells were activated with 10 ng of interferon gamma (Cell Signaling Technology, USA) 48 hrs before using them *in vivo*.

AMP cell implantation

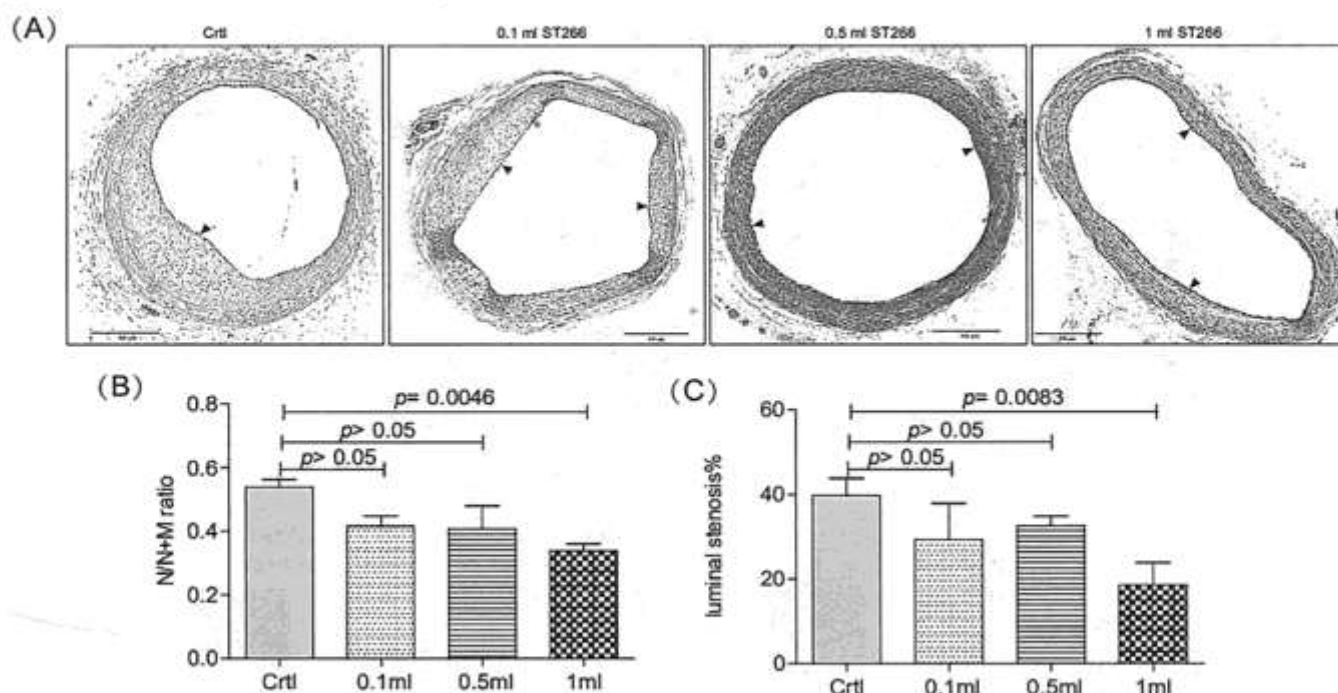
Activated AMP cells were trypsinized, rinsed twice in cold phosphate buffered saline (PBS), and resuspended in 1 ml of Matrigel Matrix (Corning, NY, USA). Matrigel scaffolds facilitated the perivascular implantation of the cells around small-caliber blood vessels, since it rapidly solidifies at physiological temperature. Then, 300 µl of the cell suspension was implanted perivascularly around the right iliac artery after balloon angioplasty. Initially, the bottom part of the artery was covered with 150 µl Matrigel, and then the upper surface of the artery was covered by slowly dropping another 150 µl of the cell suspension. The artery was completely encircled by Matrigel.

Histology and histomorphometric measurements

Morphometric analysis was performed on hematoxylin and eosin stained slides. For imaging, the arteries were observed with an EVOS FL Cell Imaging System (Life Technologies, CA, USA) using a 4× or 10× objective in the bright field mode. Morphometric measurements were performed using NIH ImageJ software (version 1.43).

The area of each vascular layer was measured. Media was defined as the area between external elastic lamina (EEL) and the internal elastic lamina (IEL). The neointima was defined as the area enclosed between the IEL and the lumen,

Figure 1. ST266 reduces neointima development



A: Representative photomicrograph of neointima hyperplasia 28 days post-angioplasty. Yellow arrowhead = internal elastic lamina. Black arrowhead = endothelial layer. **B:** ST266 decreases the N/N+M ratio compared to control group (n=7 per group). **C:** ST266 decreased the luminal stenosis compared to control group (n=7 per group).

and the neointima/media+neointima ratio was calculated from these measurements. We also estimated the luminal stenosis percentage using the formula: (neointimal/IEL area) $\times 100$.

Smooth muscle cell culture, scratch wound migration assay and Western blot analysis

Rat SMCs were plated in 6-well plates using rat SMC growth medium (CellApplication, Inc.) containing 10% FBS and cultured until cell monolayers formed. The monolayers were wounded by manual scraping with a 10 μ l micropipette tip and then washed. The cells were then incubated with rat SMC growth medium containing 1% FBS alone or combined with the indicated concentrations of ST266 and PBS for 48 hrs. The cells were photographed using an inverted microscope at times zero, 24 hrs, and 48 hrs. The cells that migrated past the wound edge were quantified in three high-power fields (left field, middle field, and right field) [12]. 24 hrs after treating with 40% ST266 or with 40% PBS (diluted with rat SMC growth medium) or rat SMC growth medium alone (control), protein extracted from cultured rat SMCs were used to measure Sirtuin1 (SIRT1) expression with Western blotting.

Western blot analyses were performed using antibody raised against SIRT1 (Abcam, 1:1000). GAPDH (Santa Cruz Biotechnology, Inc., 1:1000) was used as control to normalize protein concentrations. Protein separation was performed with 10% SDS polyacrylamide gel electrophoresis (Invitrogen,

Thermo Fisher Scientific), with 15 μ g of protein per each lane. Subsequently, the separated proteins were transferred to nitrocellulose high bound ECL membranes (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific). Membranes were blocked with 3% non-fat milk (Quality Biological, Inc.) for 1 hr at room temperature and probed with primary antibody in blocking buffer overnight at 4°C. After being washed three times with PBST (PBS-Tween20), the membranes were incubated with corresponding secondary antibodies (Life technologies.) 1:4000 for 1 hr at room temperature. After three washes, immunocomplexes were visualized with a Chemiluminescence detection kit (Denville Scientific Inc.).

Statistical analyses

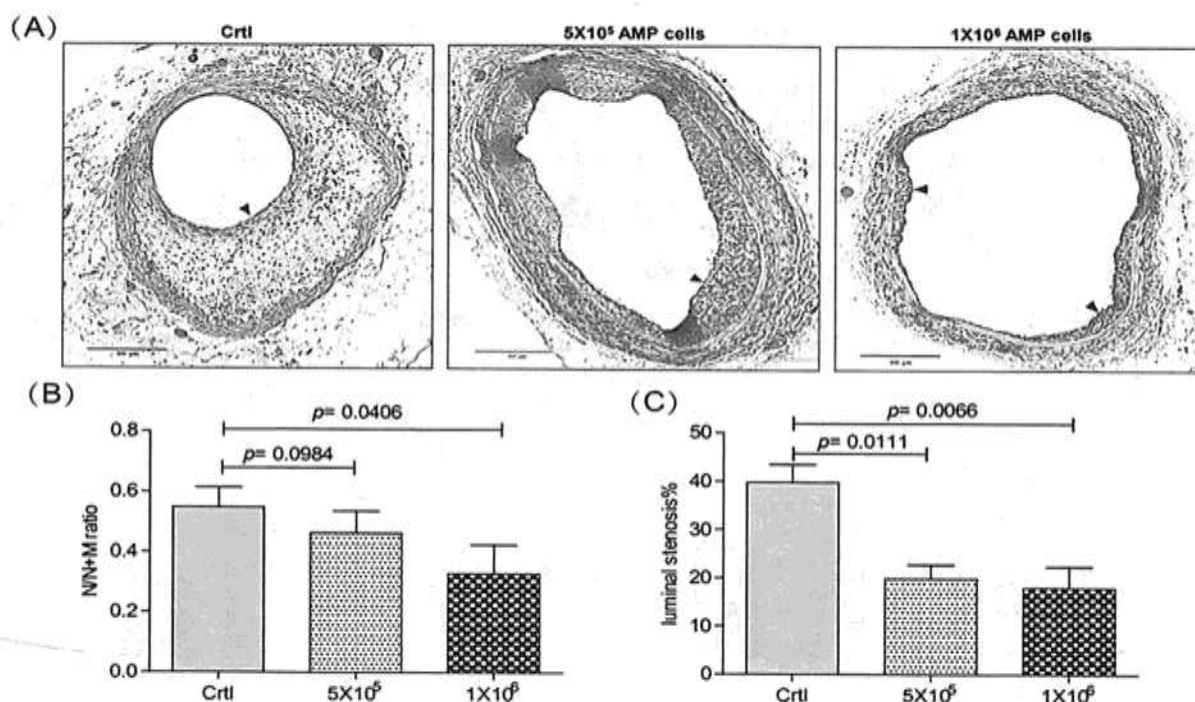
Each individual experiment was repeated 3 times. Data were analyzed with GraphPad Prism 5 (Graph Pad Software, La Jolla, CA, USA), data were expressed as the mean $\pm$ SEM. Statistical significances were assessed by one-way ANOVA and student's t test. Statistically significant was defined when $P < 0.05$.

Results

Systemic ST266 decreases neointimal hyperplasia and luminal stenosis

Since ST266 is a secretome derived from AMP cells, containing physiologic concentrations of multiple growth factors and cytokines, we evaluated the capacity of different

Figure 2. Systemic injection of AMP cells reduces neointima development

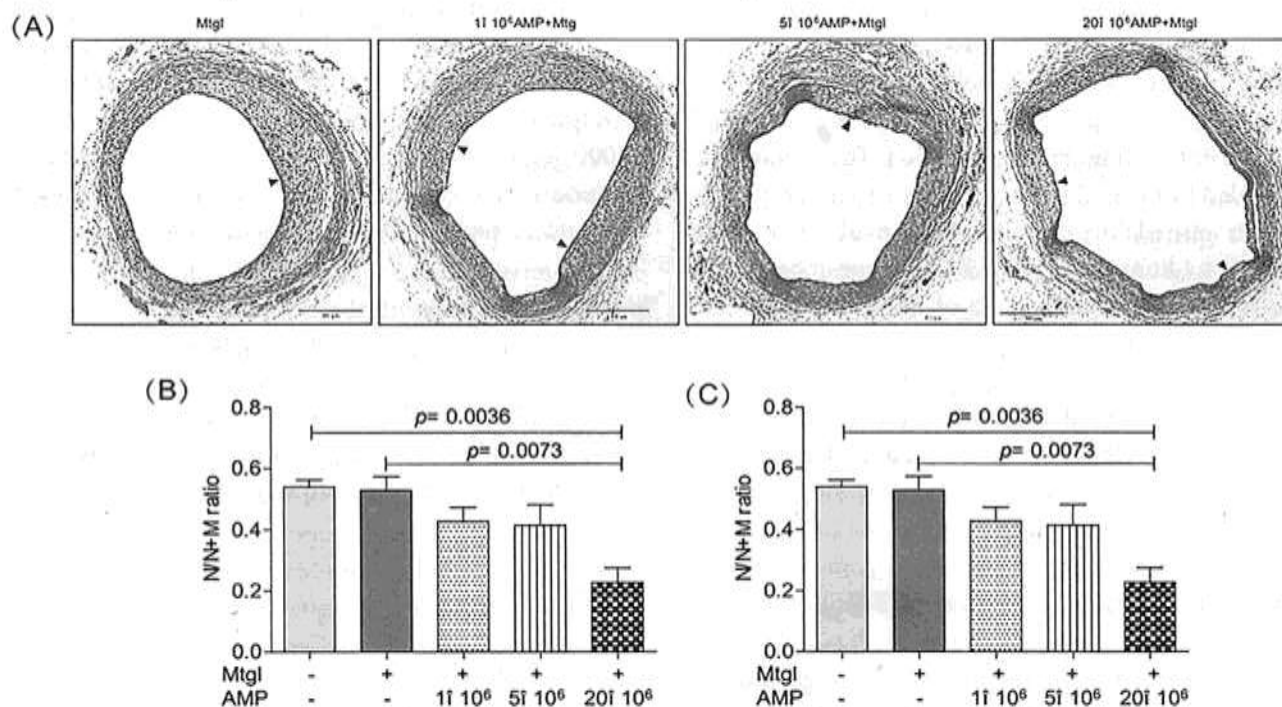


A: Representative photomicrograph of neointima hyperplasia 28 days post-angioplasty. Yellow arrowhead = Internal Elastic Lamina; Black arrowhead = endothelial layer. **B:** Single IV injection of 1×10^6 AMP cells significantly reduced the N/N+M ratio compared to the control group ($n=7$ per group). **C:** Single IV injection of 1×10^6 AMP cells significantly reduced luminal stenosis compared to control group ($n=7$ per group).

doses of systemic ST266 on the results of the arterial histomorphometric analysis after balloon injury. Treatment with 1 ml of ST266 significantly decreased the N/N+M ratio

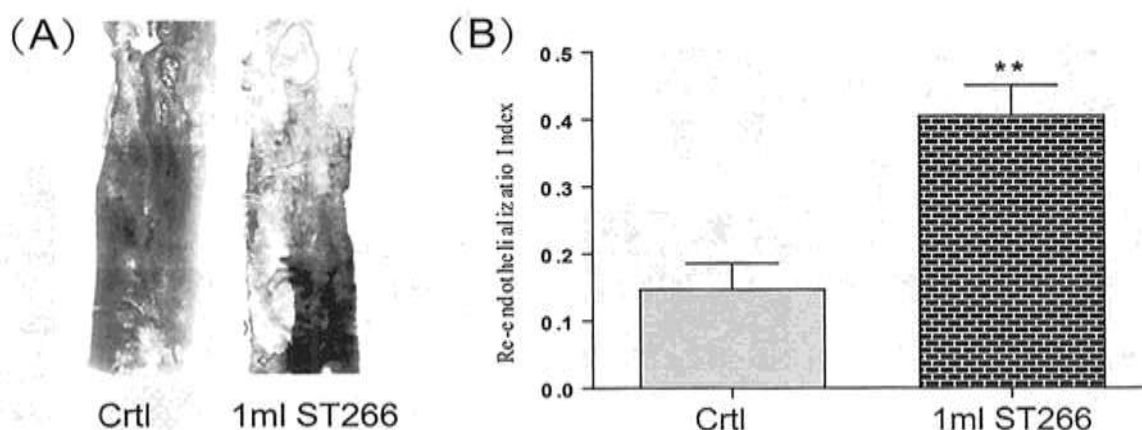
compared to the control (PBS) group (0.4 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 , $p=0.005$; $n=7$; Figure 1 A&B). In addition, administration of 1 ml ST266 significantly decreased the luminal stenosis

Figure 3. Perivascular Implantation of AMP cells reduces neointima development



A: Representative photomicrograph of neointima formation 28 days after angioplasty. Yellow arrowhead = internal elastic lamina. Black arrowhead = endothelial layer. **B:** Perivascular implantation of 20×10^6 AMP cells reduced the N/N+M compared to the both control and Mtgl-only groups ($n=7$ per group). **C:** Perivascular implantation of 20×10^6 AMP cells reduced luminal stenosis compared to the both control and Mtgl-only groups ($n=7$ per group).

Figure 4. ST266 improve Re-endothelialization



A: Representative Evans-Blue photomicrograph of iliac arteries shows the level of re-endothelialization (non-blue color) 10 days post-angioplasty. **B:** 1ml ST266 iv significantly increased the re-endothelialization index compared to control (PBS) group (0.4 ± 0.1 vs 0.1 ± 0.1 resp., $p=0.002$).

percentage compared with the control group ($18.2 \pm 1.9\%$ vs. $39.2 \pm 5.6\%$, $p=0.008$, $n=7$; Figure 1 A&C). Although a decreasing trend was seen in both the N/N+M ratio and the luminal stenosis in both the 0.1 ml and 0.5 ml ST266 groups, they did not show significant differences compared with the control group.

Treatment of AMP cells decreases neointima formation and luminal stenosis

To investigate the therapeutic effects of AMP cells on neointima formation and luminal stenosis in the balloon-injured artery, we injected different doses (0.5×10^6 and 1×10^6) of AMP cells into the inferior vena cava immediately after aortotomy. Strikingly, treatment with 1×10^6 AMP cells significantly reduced the N/N+M ratio compared with the control group (0.3 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 ; $p=0.041$; $n=10$ Figure 2 A&B). Moreover, the 1×10^6 AMP cell treatment showed less luminal stenosis compared with the control, 18.6 ± 2.5 vs. 39.2 ± 5.8 , $p=0.007$, $n=10$; Figure 2 B). Importantly, treatment with 0.5×10^6 AMP cells did not significantly affect the N/N+M ratio (0.5 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 ; $p=0.0984$, $n=10$; Figure 2 A&C), but it did significantly inhibit luminal stenosis compared with the control group (19.4 ± 2.2 vs. 39.2 ± 5.8 , $p=0.011$; Figure 2 A&C).

Perivascular AMP cell implantation decreased the neointima formation and luminal stenosis

To further detect the inhibitory role of the AMP cells on neointima hyperplasia, we seeded different doses of activated AMP cells around the balloon-injured arteries, and we examined neointima formation at 28 days after angioplasty. The result showed that 20×10^6 implanted AMP significantly decreased the N/NM ratio compare to

the control group (0.4 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 , $p=0.0036$, $n=7$) and Matrigel-only groups (0.4 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 , $p=0.0073$, $n=7$; Figure 3 A&B) Activated AMP also decreased the luminal stenosis ($16.8 \pm 2.5\%$, $n=7$) compare to the both control ($39.2 \pm 5.8\%$, $p=0.001$, $n=7$) and Matrigel-only groups ($37.5 \pm 8.6\%$, $p=0.0161$, $n=7$; Figure 3 C).

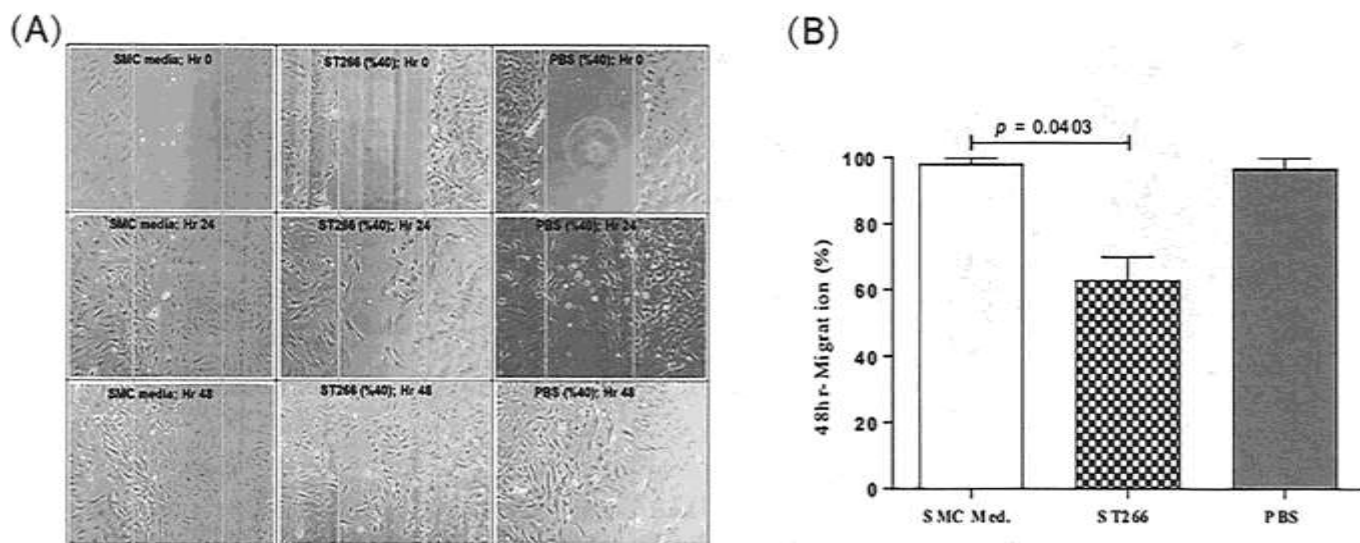
Re-endothelialization index can be improved by treatment of ST266

To test the effect of ST266 on re-endothelialization of injured arteries, we injected intravenously 0.5 ml of 5% Evans blue into the rats' arteries at 10 days after balloon angioplasty 1 ml ST266 injection, and then the injured iliac artery was harvested and dissected longitudinally, and the re-endothelialization index was analyzed. We found that ST266 significantly increased the re-endothelialization index at 10 days after balloon injury compared with the control group (0.4 ± 0.1 vs. 0.1 ± 0.1 , $p=0.0021$, $n=7$; Figure 4 A&B). These results confirmed that ST266 is a potent wound healer and has therapeutic and preventive potential for treatment of post-balloon injury restenosis.

ST266 decreases migration of Smooth Muscle Cell

The results of the in vitro migration assay showed that 48 hrs after inducing a scratch wound in the rat SMC culture, 40% ST266, diluted with the rat SMC growth medium, markedly decreased vascular SMC migration compared to the growth medium ($46.4\% \pm 11.8\%$ vs. 98.2 ± 1.8 , $p=0.0403$) and to PBS plus the same growth medium at 40% dilution ($46.4\% \pm 11.6\%$ vs. 96.8 ± 3.2 , $p=0.0490$; Figure 5 A&B). These results are in agreement with the in vivo findings, which showed a lower N/N+M ratio with a higher dose of systemic ST266.

Figure 5. ST266 decreases Smooth Muscle Cell migration



A: Representative photograph of effect of rat SMC medium, ST266 and PBS on SMC migration in a wound-healing scratch assay. B: Quantitative analysis of migration distances demonstrated that compared to SMC medium and PBS, ST266 significantly decreased SMC migration after 48 hrs ($p=0.0403$).

ST266 increases the expression of SIRT1 protein in the cultured SMCs

The preventive role of SIRT1 protein on neointimal formation was formerly shown by Li et al. [13]. Also, Khan et al. had shown in an optic neuritis model that ST266 increased the SIRT1 expression in the retina and optic nerve of the rats [14]. Therefore, we examined whether ST266 had any effect on SIRT1 expression on stressed cultured rat SMCs. Interestingly, the Western blot analysis showed that treatment of ST266 significantly increased the expression of SIRT1 in injured arteries compared with the control and with treatment with PBS (Figure 6 A&B).

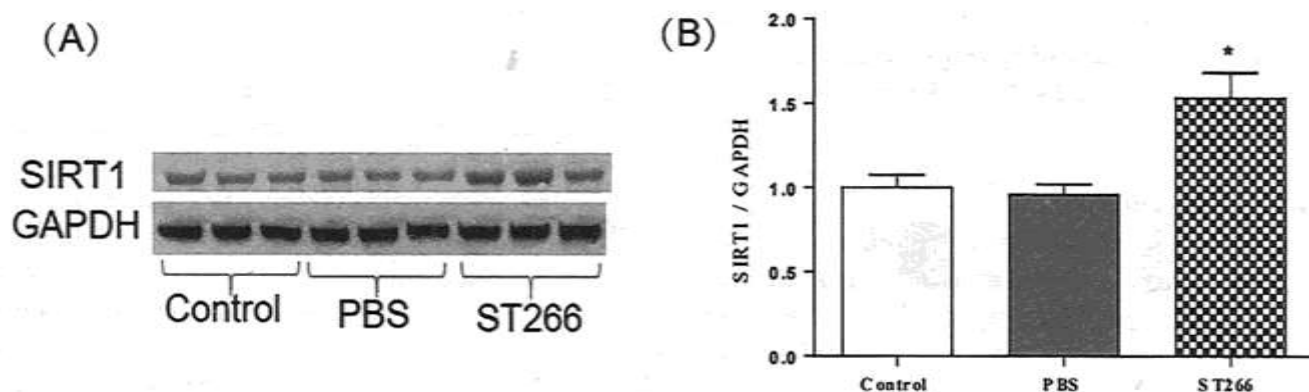
Discussion

In the present study, we tested the anti-restenotic potential of systemic and perivascular implanted human AMP cells

and their secretome «ST266» on vascular histomorphology in a rat model of arterial restenosis induced by classically applied balloon injury. Our findings indicated that effective doses of the AMP cells and ST266 decreased the neointima thickness and luminal stenosis. Our results also showed that ST266 significantly increased the re-endothelialization index in vivo and inhibited SMC migration in vitro.

The core sequential milestones in the process of arterial restenosis after balloon injury are very comparable with the wound-healing pathophysiology [15]. The characteristic features of the AMP cells and ST266 in wound healing acceleration have been clarified in preclinical and clinical studies [5, 6, 9, 16]. Steed et al. demonstrated that ST266 contained physiologic concentrations of cytokines relevant to wound healing, including platelet-derived growth factor

Figure 6. SIRT1 protein expression in the rat SMCs treated with control (rat SMC medium), PBS or ST266



A: ST266 significantly increased SIRT1 expression in the SMCs after 24 hrs ($p=0.0403$ vs PBS and control). B: Representative Western blot analysis of the cultured rat SMCs extracts using anti-SIRT1 IgG and anti-GAPDH IgG.

Table 1. Selected known proteins in the ST266 solution and their biological function

Protein	Biological Function
TIMP 1 and 2	MMP inhibitor, wound healing
PDGF-BB, CTGF	Cell growth promotion, wound healing
Angiogenin, VEGF	Blood Vessel Formation, wound healing
MMP-3 and 9	Proteases, wound healing
Decorin, Epiphygan, Biglycan, Keratocan	Collagen alignment, wound healing
Osteonectin (SPARC)	Collagen mineralization, wound healing
Destrin	Regulates actin, cell motility
MIC-1	Immune modulation
Hyaluronan	Matrix protein, wound healing
Mucin 1, 2, 4, SAC, 13, 15, 16, 21	Lubrication of the eyes
Annexin 2 and 5, Osteopontin	Anti-apoptotic

TIMP, tissue inhibitor metalloproteinase; PDGF, platelet-derived growth factor; CTGF, connective tissue growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; MMP, matrix metalloproteinase; MIC-1, macrophage-inhibitory cytokine 1.

(PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenin, transforming growth factor $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$), and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) – 1 and 2 [6] (Table 1). This distinctive aspect of ST266 makes it a potential, risk-free, and «natural» treatment after balloon to reduce the rate of in-stent restenosis.

More evidence supporting our findings include studies that examined the effect of the ST266 proteins on endothelial function or neointima formation, individually. For instance, the positive impacts of VEGF on the results of in-stent angioplasty were reported by Swanson et al. [17] and Tang et al. [18].

The other active components in ST266 that support our findings of less neointima formation are tissue inhibitor metalloproteinases (TIMP) and matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9. According to Linjen et al., TIMP-1 impairs arterial neointima formation after vascular injury [19]. They showed that following MMP activity, TIMP-1 impairs SMCs migration and neointima formation. It has also been shown that MMP-9 is necessary for the regulation of SMC cell replication and migration after arterial injury [19, 20].

The potent role of angiogenin, another secreted protein in the AMP cell secretome, in repairing the endothelial layer and inhibiting SMCs migration should also be cited. The regulatory role of angiogenin in the dynamic interactions between SMC and endothelial layer has been reported previously [21–23]. According to Hatzi et al., angiogenin is a protein with angiogenic activities which inhibits proliferation of SMCs [21]. On the other hand, SMCs and pericytes suppress endothelial cell proliferation

[22]. Endothelial cell conditioned-media stimulates or inhibits SMC growth depending on endothelial cell density [23]. This modulatory action of angiogenin explains our findings of simultaneous inhibitory effect of ST266 on SMC migration while provoking re-endothelialization.

The results of our study also indicated that ST266 caused overexpression of Sirtuin 1 (SIRT1) in rat smooth muscle cells. Khan et al. previously showed that intranasal administration of ST266 significantly increased the SIRT1 expression in the retina of the rats in a model of optic neuritis [14].

In agreement with our findings, Li et al. discovered that SIRT1 inhibited vascular SMC proliferation by blocking cell-cycle entry into the S phase. Likewise, wound healing assays indicated that the overexpression of SIRT1 resulted in a significant inhibition of vascular SMC migration [13]. The role of SIRT1 protein in aging, metabolism, and tolerance to oxidative stress has been shown previously [24]. SIRT1 is also a key regulator in the endothelial homeostasis by controlling angiogenesis, vascular tone, and endothelial dysfunction as well as by decreasing atherosclerosis [25].

The immunomodulatory traits of the AMP cells and ST266 can also explain the promising outcomes of this study. The underlying inflammatory mechanisms in the processes of SMC proliferation and migration, neointima formation, and luminal stenosis have been called «central» [26, 27]. The number of vessel wall monocytes/macrophages positively correlates with the neointima area, which indicates the role for monocytes in restenosis. Conversely, blockade of monocytes recruitment results in attenuation of neointima hyperplasia [28]. The inhibitory effects of AMP cells on the peripheral blood monocytes have been verified by Banas et al. [3, 29].

The results of this study showed that systemic ST266 and both systemic and perivascular implantation of the AMP cells at their most effective dose significantly decreased the N/N+M ratio and luminal stenosis after balloon injury. Based on the findings of Banas et al., we propose that our results might be explained by the immunomodulatory effects of the AMP cells and their secretory product on the inflammatory component of the restenosis process.

Our findings with perivascular implantation of different doses of AMP cells also showed significantly decreased neointima thickness and luminal stenosis compared to the both control and Matrigel-only groups. The regulatory roles of adventitia and vasa vasorum in vascular response to the injury have been proven previously [30].

Therefore, it was hypothesized that enriching adventitia with protective factors provides control over the response the vascular injury. According to published clinical and preclinical data, surgically or radiologically implanted endothelial progenitor cells on biomaterials, such as gelatin

matrices, positively influenced the vessel response after a revascularization procedure [31–33]. The comparable results between AMP cell therapy and endothelial progenitor cells makes the AMP cells a potential candidate for cell-based therapy during endovascular interventions.

A limitation of this study was the use of healthy rats. Therefore, impact of the AMP cells or ST266 in a repeat balloon angioplasty on an existing lesion was not assessed. According to the outcomes of this research, compared to the control groups, systemic injections of the AMP cells or ST266 and perivascular implantation of the AMP cells concurrent with balloon angioplasty improved the long-term vascular histomorphology. These promising results would be helpful in bringing more novelty in the revascularization

therapeutic approach, stent technology as well as stem/progenitor cell containing sheet coats to optimize the results of endovascular procedures.

Acknowledgments & Funding

Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (grant number 2017-125) and by the Fund Program for the Scientific Activities of Selected Returned Overseas Professionals in Shanxi Province (grant number 2016-07).

No conflict of interest is reported.

The article was received on 30/07/2021

REFERENCES

- 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
- Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, Clinton SK, Ganz P, Cybulsky MI et al. Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation*. 1993;88(4):1788–803. DOI: 10.1161/01.CIR.88.4.1788
- Banas RA, Trumpower C, Bentlejewski C, Marshall V, Sing G, Zeevi A. Immunogenicity and immunomodulatory effects of amnion-derived multipotent progenitor cells. *Human Immunology*. 2008;69(6):321–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.04.007
- Baker R, Urso-Baiarda F, Linge C, Grobbelaar A. Cutaneous scarring: a clinical review. *Dermatology Research and Practice*. 2009;2009:625376. DOI: 10.1155/2009/625376
- Philip J, Hackl F, Canseco JA, Kamel RA, Kiwanuka E, Diaz-Siso JR et al. Amnion-derived multipotent progenitor cells improve achilles tendon repair in rats. *Eplasty*. 2013;13:e31. PMID: 23814634
- Steed DL, Trumpower C, Duffy D, Smith C, Marshall V, Rupp R et al. Amnion-derived cellular cytokine solution: a physiological combination of cytokines for wound healing. *Eplasty*. 2008;8:e18. PMID: 18461121
- Franz MG, Payne WG, Xing L, Naidu DK, Salas RE, Marshall VS et al. The use of amnion-derived cellular cytokine solution to improve healing in acute and chronic wound models. *Eplasty*. 2008;8:e21. PMID: 18470282
- Uberti MG, Lufkin AE, Pierpont YN, Ko F, Smith CA, Robson MC et al. Amnion-Derived Cellular Cytokine Solution Promotes Macrophage Activity. *Annals of Plastic Surgery*. 2011;66(5):575–80. DOI: 10.1097/SAP.0b013e318212f1d0
- Deng-Bryant Y, Readnow RD, Leung LY, Cunningham TL, Shear DA, Tortella FC. Treatment with amnion-derived cellular cytokine solution (ACCS) induces persistent motor improvement and ameliorates neuroinflammation in a rat model of penetrating ballistic-like brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2015;33(2):189–203. DOI: 10.3233/RNN-140455
- Deng-Bryant Y, Chen Z, van der Merwe C, Liao Z, Dave JR, Rupp R et al. Long-term administration of amnion-derived cellular cytokine suspension promotes functional recovery in a model of penetrating ballistic-like brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(2 Suppl 1):S156–64. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182625f5f
- Vazquez-Padron RI, Mateu D, Rodriguez-Menocal L, Wei Y, Webster KA, Pham SM. Novel role of Egr-1 in nicotine-related neointimal formation. *Cardiovascular Research*. 2010;88(2):296–303. DOI: 10.1093/cvr/cvq213
- Niu C, Wang X, Zhao M, Cai T, Liu P, Li J et al. Macrophage Foam Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Adhesion. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(10):e004099. DOI: 10.1161/JAHA.116.004099
- Li L, Zhang H-N, Chen H-Z, Gao P, Zhu L-H, Li H-L et al. SIRT1 Acts as a Modulator of Neointima Formation Following Vascular Injury in Mice. *Circulation Research*. 2011;108(10):1180–9. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.237875
- Khan RS, Dine K, Bauman B, Lorentsen M, Lin L, Brown H et al. Intranasal Delivery of A Novel Amnion Cell Secretome Prevents Neuronal Damage and Preserves Function In A Mouse Multiple Sclerosis Model. *Scientific Reports*. 2017;7(1):41768. DOI: 10.1038/srep41768
- Forte A, Rinaldi B, Sodano L, Berrino L, Rossi F, Finicelli M et al. Stem Cell Therapy for Arterial Restenosis: Potential Parameters Contributing to the Success of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2012;26(1):9–21. DOI: 10.1007/s10557-011-6359-8
- Payne WG, Wachtel TL, Smith CA, Uberti MG, Ko F, Robson MC. Effect of Amnion-Derived Cellular Cytokine Solution on Healing of Experimental Partial-Thickness Burns. *World Journal of Surgery*. 2010;34(7):1663–8. DOI: 10.1007/s00268-010-0420-9
- Swanson N, Hogrefe K, Javed Q, Malik N, Gershlick AH. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-eluting stents: in vivo effects on thrombosis, endothelialization and intimal hyperplasia. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2003;15(12):688–92. PMID: 14660819
- Tang C, Wang G, Wu X, Li Z, Shen Y, Lee JC-M et al. The impact of vascular endothelial growth factor-transfected human endothelial cells on endothelialization and restenosis of stainless steel stents. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;53(2):461–71. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.08.020
- Lijnen HR, Soloway P, Collen D. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 Impairs Arterial Neointima Formation After Vascular Injury in Mice. *Circulation Research*. 1999;85(12):1186–91. DOI: 10.1161/01.RES.85.12.1186
- Cho A, Reidy MA. Matrix Metalloproteinase-9 Is Necessary for the Regulation of Smooth Muscle Cell Replication and Migration After Arterial Injury. *Circulation Research*. 2002;91(9):845–51. DOI: 10.1161/01.RES.0000040420.17366.2E
- Hatzl E, Badet J. Expression of receptors for human angiogenin in vascular smooth muscle cells. *European Journal of Biochemistry*. 1999;260(3):825–32. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00222.x
- Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells. *The Journal of Cell Biology*. 1987;105(3):1455–62. DOI: 10.1083/jcb.105.3.1455
- Dodge AB, Lu X, D'Amore PA. Density-dependent endothelial cell production of an inhibitor of smooth muscle cell growth. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1993;53(1):21–31. DOI: 10.1002/jcb.240530104

24. Feige JN, Auwerx J. Transcriptional targets of sirtuins in the coordination of mammalian physiology. *Current Opinion in Cell Biology*. 2008;20(3):303–9. DOI: 10.1016/j.ceb.2008.03.012
25. Zhang Q-j, Wang Z, Chen H-z, Zhou S, Zheng W, Liu G et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovascular Research*. 2008;80(2):191–9. DOI: 10.1093/cvr/cvn224
26. Welt FG, Tso C, Edelman ER, Kjelsberg MA, Paolini JF, Seifert P et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vascular Medicine*. 2003;8(1):1–7. DOI: 10.1191/1358863x03vm462oa
27. Danenberg HD, Welt FGP, Walker M, Seifert P, Toegel GS, Edelman ER. Systemic Inflammation Induced by Lipopolysaccharide Increases Neointimal Formation After Balloon and Stent Injury in Rabbits. *Circulation*. 2002;105(24):2917–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000018168.15904.BB
28. Maignel D, Faridi MH, Wei C, Kuwano Y, Balla KM, Hernandez D et al. Small Molecule-Mediated Activation of the Integrin CD11b/CD18 Reduces Inflammatory Disease. *Science Signaling*. 2011;4(189):ra57. DOI: 10.1126/scisignal.2001811
29. Banas R, Miller C, Guzik L, Zeevi A. Amnion-Derived Multipotent Progenitor Cells Inhibit Blood Monocyte Differentiation into Mature Dendritic Cells. *Cell Transplantation*. 2014;23(9):1111–25. DOI: 10.3727/096368913X670165
30. Rey FE, Pagano PJ. The Reactive Adventitia: Fibroblast Oxidase in Vascular Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(12):1962–71. DOI: 10.1161/01.ATV.0000043452.30772.18
31. Conte MS, Nugent HM, Gaccione P, Roy-Chaudhury P, Lawson JH. Influence of diabetes and perivascular allogeneic endothelial cell implants on arteriovenous fistula remodeling. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(5):1383–9. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.05.005
32. Nugent HM, Ng Y-S, White D, Groothuis A, Kanner G, Edelman ER. Ultrasound-guided percutaneous delivery of tissue-engineered endothelial cells to the adventitia of stented arteries controls the response to vascular injury in a porcine model. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;56(4):1078–88. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.03.002
33. Hughes D, Fu AA, Puggioni A, Glockner JF, Anwer B, McGuire AM et al. Adventitial transplantation of blood outgrowth endothelial cells in porcine haemodialysis grafts alleviates hypoxia and decreases neointimal proliferation through a matrix metalloproteinase-9-mediated pathway—a pilot study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;24(1):85–96. DOI: 10.1093/ndt/gfn433

Yasin Yuksel¹, Cennet Yildiz²¹ Private Reyap Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey² Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey

EVALUATION OF THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX IN CORONARY SLOW FLOW PATIENTS

Aim	Triglyceride glucose index (TyG index) is a surrogate marker for insulin resistance. No studies have evaluated the TyG index in patients with coronary slow flow phenomenon (CSFP). We investigated TyG index values in CSFP and evaluated whether it had a predictive value for the diagnosis of CSFP.
Material and Methods	132 CSFP patients and 148 subjects with normal coronary arteries were included in the study. Thrombolysis in myocardial infarction frame count (TFC) of each patient was calculated. Demographic, clinical features, information regarding medication use and biochemical variables of the patients were obtained from hospital records.
Results	TyG index of patients with CSFP and normal coronary flow were 9.02 (8.65–9.42) and 8.69 (8.39–9.18), respectively ($p < 0.001$). Mean TFC showed positive correlation with the TyG index, glucose, triglyceride, and hemoglobin concentration ($r = 0.207$, $r = 0.138$, $r = 0.183$, $r = 0.179$ and $p < 0.001$, $p = 0.020$, $p = 0.002$, $p = 0.003$, respectively) and negative correlation with high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) level ($r = -0.292$, $p < 0.001$). Receiver operating characteristic curve analysis of TyG index demonstrated that the value of 8.68 predicted CSFP curve analysis of TyG index demonstrated that the value of 8.68 predicted CSFP with sensitivity of 74.2% and specificity of 58.6%. In multivariate logistic regression analysis, HDL-C, hemoglobin and the TyG index were the independent predictors of CSFP.
Conclusions	Our findings supported the hypothesis that insulin resistance play role in CSFP.
Keywords	Triglyceride-glucose index; coronary slow flow; insulin resistance
For citations	Yasin Yuksel, Cennet Yildiz. Evaluation of the triglyceride-glucose index in coronary slow flow patients. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(5):62–67. [Russian: Ясин Юксель, Джаннет Йылдыз. Оценка триглицерид-глюкозного индекса у пациентов с замедлением коронарного кровотока. <i>Кардиология</i> . 2023;63(5):62–67].
Corresponding Author	Cennet Yildiz. E-mail: cennet_yildiz@live.com

Introduction

Coronary slow flow phenomenon (CSFP) is an angiographically diagnosed entity that is characterized by delay in the progression of contrast material in the coronary tree without significant coronary artery narrowing. CSFP has been found in between 1 to 7% of the patients who underwent coronary angiography, and it has been reported in up to 34% of patients who have anatomically normal coronary arteries [1, 2]. These patients are more likely males, smokers, obese, and exhibit features of metabolic syndrome [3]. CSFP can lead to clinical manifestations of myocardial ischemia that might negatively impact patients' quality of life. Current guidelines do not classify CSFP into any kind of chronic coronary syndromes [4].

Pathophysiologic pathways underpinning CSFP still remain poorly understood. Histopathological fibromuscular hyperplasia, endothelial cell degeneration and medial hypertrophy of small resistance vessels have been encountered in CSFP patients [3, 5]. Moreover, endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis, inflammation, increased oxidative stress and rheological abnormalities with resultant disturbed coronary flow support the hypothesis that CSFP is a generalized process [6–8].

Endothelial dysfunction has been widely recognized as a contributor to hypertension, obesity, metabolic syndrome and atherosclerosis, which are also linked to insulin resistance (IR) syndrome. In addition to its metabolic effects, insulin stimulates the production of nitric oxide and regulates the secretion of endothelin-1 from vascular endothelial cells [9]. IR, the reduced response to the metabolic actions of insulin, starts a vicious cycle of metabolic and cardiovascular diseases. CSFP has been found to be correlated with the presence of IR and impaired glucose tolerance; thus pointing to a common pathophysiological mechanism between coronary vascular dysfunction and CSFP [10]. In clinical practice, the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) method is the most popular method for assessing of insulin resistance [11]. However HOMA-IR is relatively expensive and requires measuring both serum insulin and glucose concentrations. This has led researchers to search for alternative methods.

The triglyceride glucose index (TyG index) is based on serum triglyceride (TG) and glucose concentrations, and is an easily obtainable and reliable marker for IR. The prognostic value of the TyG index has been shown in heart failure, acute coronary syndromes, atherosclerosis and hypertension [12–

14]. Starting from the point that endothelial dysfunction is one of the mechanism underlying the pathogenesis of CSFP, we hypothesized that the TyG index should be increased in CSFP patients. As such, we investigated TyG index values in patients with CSFP and evaluated whether it had a predictive value for the diagnosis of CSFP.

Material and Methods

Clinical and angiographic data of patients who underwent angiography between January 2017 and January 2022 were retrospectively reviewed. Patients who had CSFP and were between the ages of 18 and 85 yrs were considered appropriate for the study. Patients with acute coronary syndrome, coronary plaques, coronary ectasia, coronary calcification, previous percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass graft surgery, cardiomyopathies, heart failure, acute infection, systemic inflammatory or rheumatological diseases, hematological diseases, malignancy, hepatic and/or renal dysfunction, thyroid abnormalities, triglyceride-lowering drugs use (fenofibrate, omega-3 fatty acids), or congenital heart disease were excluded from the study. A total of 5812 coronary angiography recordings were screened. 1255 patients with acute coronary syndrome, 1127 patients with coronary artery disease who were suggested to undergo percutaneous coronary intervention, 237 patients with previous coronary artery bypass graft operation, and 633 patients with previous percutaneous intervention were excluded from the study. Among the remaining 2560 patients, 169 patients had CSFP. One hundred thirty-two CSFP patients and an additional 148 age and sex-matched subjects with normal coronary arteries were included in the study.

A normal coronary artery was defined as complete absence of luminal narrowing at coronary angiography. Clinical indication for coronary angiography was the presence of an abnormal exercise stress test and/or results of myocardial perfusion scanning. We tried to exclude any form of coronary artery disease by excluding patients who had coronary plaques and obstructive coronary artery disease and by including only patients with CSFP and completely normal coronary angiography results. We also specifically assessed the patients' complaints. Patients who had typical angina pectoris and/or angina equivalents were also excluded so as to exclude cardiac syndrome x. In this way, we tried to include patients who had false positive results on cardiac stress tests or myocardial perfusion scans. We believe that the control group of CSFP negative patients was composed of patients who had false-positive results of cardiac exercise stress tests or myocardial perfusion scans. Demographic, clinical features, information regarding medication use and biochemical variables of the patients were obtained from hospital records. The local ethical committee was approved the study and it was performed in conformity with the declaration of Helsinki. All patients gave informed consent before study enrollment.

After an overnight fast, blood samples were collected from antecubital fossa by venipuncture. Biochemical data including urea, creatinine, fasting glucose, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, C-reactive protein (CRP) and complete blood count parameters were recorded. TyG index was calculated as $\ln(\text{fasting triglyceride} \times \text{fasting glucose}/2)$ [15]. Diabetes mellitus (DM) was described as fasting glucose ≥ 126 mg/dl or taking antidiabetic medication. Hypertension (HT) was diagnosed when a patient's systolic and/or diastolic blood pressures were greater than 140 and 90 mmHg, respectively or use of antihypertensives. Hyperlipidemia (HL) was described as TC ≥ 200 mg/dl or taking anti-lipidemic medication.

Coronary angiographic imaging of the patients were performed using a Siemens Axiom Artis Zee Cath Lab (Munich Germany) system. The right common femoral arterial access was preferred, and a 6F catheter was inserted into the coronary system with the Judkins technique. Multiplane images of each coronary artery were recorded. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grading, a semiquantitative grading system ranging from 0 (no flow) to 3 (normal flow), was used for the assessment of epicardial coronary flow. TIMI flow grade 2 patients, who had complete but slow/sluggish filling of distal coronary bed, were diagnosed with CSFP. Since the TIMI flow grading system was subjected to inter-/intra-observer variability, corrected TIMI frame count (TFC) was also calculated for each of the patients [16]. It was calculated from the number of frames necessary to fill the distal coronary landmarks of relevant coronary arteries. The point at which radiopaque material extends across not less than 70% of the arterial lumen with antegrade motion was defined as first frame, whereas the last frame was the point at which radiopaque material enters the standard distal mark of the artery. Distal coronary marks for left anterior descending artery (LAD) and circumflex artery (Cx) were the distal bifurcation of the LAD and the obtuse marginal branch or main Cx, respectively. The distal coronary mark of the right coronary artery (RCA) was defined as the first branch of the posterolateral artery. The TFC of the LAD was corrected by dividing the acquired result by 1.7. Previous studies stated that the normal TFC of the LAD, Cx and RCA were 36.3 ± 2.6 , 22.3 ± 4.1 and 20.5 ± 3.0 , respectively [16]. Diagnosis of CSFP was made when the TFC of an artery had a value of greater than 2 standard deviations (SD) than the normal value. Mean TFC was calculated from adding the TFC of the LAD, Cx and RCA and dividing the result by 3.

Statistical analysis

Normality of data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Data with normal or non-normal distribution

Table 1. Comparisons of clinical and biochemical variables of the CSFP (+) and CSFP (-) patients

Variable	CSFP (+)	CSFP (-)	p
Age (yrs)	57 (48–64)	60 (51–66)	0.071
Gender, n	–	–	0.320
Male	80 (60.3)	75 (65.2)	–
Female	52 (39.7)	73 (34.8)	–
Smoking	92 (69.7)	75 (50.7)	0.001
Diabetes mellitus	30 (22.7)	47 (31.8)	0.091
Hypertension	83 (62.9)	80 (54.1)	0.135
Hyperlipidemia	56 (42.4)	51 (34.5)	0.171
Body mass index (kg/m ²)	29.38 (26.13–33.01)	30.26 (27.24–34.54)	0.087
HbA1c	5.7 (5.4–6.3)	5.6 (5.2–6.2)	0.080
Glucose (mg/dl)	107.5 (97.00–125.00)	99 (91–117)	0.005
GFR (ml/min/1.73 m ²)	94 (81.5–103)	96 (87–107)	0.211
LDL-C (mg/dl)	126 (93–150)	131 (97.5–152.5)	0.531
Triglyceride (mg/dl)	144 (105–205)	118 (89–165)	<0.001
HDL-C (mg/dl)	45 (38–52)	54 (46–59)	<0.001
Albumin (g/dl)	4.40 (4.10–4.60)	4.30 (4.00–4.47)	0.126
C-reactive protein (mg/l)	0.34 (0.18–0.52)	0.30 (0.20–0.50)	0.349
Hemoglobin (g/dl)	14.10 (13.00–15.00)	13.5 (12.35–14.20)	<0.001
Neutrophil (10 ³ /μL)	4.46±1.34	4.27±1.17	0.226
Platelet (10 ⁹ /l)	236.45±58.63	243.51±67.07	0.351
Lymphocyte (10 ³ /μL)	2.21 (1.812.77)	2.23 (1.71–2.82)	0.469
Monocyte (10 ³ /μL)	0.58±0.19	0.56±0.15	0.017
Red cell distribution width (%)	13.45 (12.9–14.3)	13.5 (13.0–14.4)	0.487
Platelet distribution width (fL)	13.0 (11.6–15.45)	12.1 (11.0–14.6)	0.038
Mean platelet volume (fL)	10.4 (9.8–11.2)	10.4 (9.7–11.2)	0.850
LAD-TFC	35 (26–38)	21.5 (20–22)	<0.001
CX-TFC	24 (22–33)	20 (18–21)	<0.001
RCA-TFC	32 (23–35)	21 (19–23)	<0.001
Mean TFC	20.66 (19.66–21.66)	29.00 (26.75–32.25)	<0.001
TyG index	9.02 (8.65–9.42)	8.69 (8.39–9.18)	<0.001

Data are number (%), mean±SD, or median (IQR). GFR, Glomerular filtration rate; LDL-C, Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, High density lipoprotein cholesterol; LAD, Left anterior descendant coronary artery; CX, Circumflex coronary artery; RCA, Right coronary artery; TFC, TIMI frame count; TyG index; Triglyceride glucose index..

are expressed as mean±SD or median IQR, respectively. Categorical data are expressed as number and percentages. Comparison of patients who had CSFP with patients who had normal coronary arteries was conducted by independent samples-t test or Mann-Whitney U test. Categorical comparisons were made by the Chi-square test. The correlation of mean TFC with other parameters was examined by Spearman

correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to determine cut-off value of the TyG index for predicting CSFP. Predictors of CSFP were identified by logistic regression analysis. Quade's ANCOVA test was conducted to compare the TyG index between groups where smoking served as covariate.

Results

There were no differences between two CSFP (+) and CSFP (-) patient groups with respect to age, gender, body mass index, prevalence of DM, HT and HL. Likewise, antihypertensive, anti-diabetic and statin use did not differ between the two groups. Smoking percentage of CSFP patients was significantly higher than that of controls. When the analysis was conducted with smoking as a covariate, the TyG index was still significantly higher in the CSFP patients ($F=10.921$; $p=0.001$). Among laboratory parameters, glucose, TG, CRP, hemoglobin concentrations and monocyte count were significantly higher in CSFP patients. As expected, TFC of patients with CSFP were increased in comparison to patients with normal coronary flow. TyG index of patients with CSFP and normal coronaries were 9.02 (8.65–9.42) and 8.69 (8.39–9.18), respectively ($p<0.001$).

Tables 1 and 2 show the clinical and biochemical variables and medical treatment of the two groups, Mean TFC

Table 2. Comparison of medical treatment of the CSFP (+) and CSFP (-) patients

Medical Treatment	CSFP (+)	CSFP (-)	p
ACEI/ARB	72 (54.5)	71 (48.0)	0.272
Beta blocker	65 (49.2)	62 (41.9)	0.217
Ca channel blocker	38 (28.8)	43 (29.1)	0.961
Diuretic use	38 (28.8)	98 (26.4)	0.649
Statin	58 (43.9)	52 (35.4)	0.144
Acetylsalicylic acid	61 (46.2)	79 (53.4)	0.231
Oral anticoagulant	18 (13.6)	6 (4.1)	0.004
Antidiabetic	28 (21.2)	34 (23.0)	0.051

Data are number (%), ACEI, Angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, Angiotensin receptor blocker.

Table 3. Correlation of mean TFC with other variables

Variable	r	p
TyG index	0.407	<0.001
Age	-0.100	0.094
Glucose	0.138	0.020
HgA1c	0.104	0.084
Hemoglobin	0.179	0.003
LDL-C	0.054	0.370
Triglyceride	0.183	0.002
HDL-C	-0.292	<0.001
C-reactive protein	0.119	0.062
Neutrophil	0.084	0.161
Glomerular filtration rate	-0.074	0.219

Abbreviations were same as Table 1.

Table 4. Univariate and multivariate logistic regression for prediction of CSFP

Variable	Univariate logistic regression			Multivariate logistic regression		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Age	0.980	0.959–1.003	0.094	–	–	–
Body mass index	0.966	0.922–1.012	0.147	–	–	–
HgA1c	1.055	0.894–1.244	0.528	–	–	–
Hemoglobin	1.375	1.160–1.630	<0.001	1.258	1.052–1.505	0.012
Glucose	1.003	0.998–1.008	0.242	–	–	–
GFR	0.990	0.977–1.003	0.128	–	–	–
Triglyceride	1.005	1.002–1.008	0.001	–	–	–
LDL-C	0.999	0.993–1.005	0.684	–	–	–
HDL-C	0.959	0.938–0.980	<0.001	0.957	0.946–0.988	0.002
TyG index	2.180	1.447–3.286	<0.001	1.857	1.207–2.858	0.005

Abbreviations were same as Table 1.

showed weak positive correlation with hemoglobin, glucose, and triglyceride concentrations, it had a moderate positive correlation with TyG index and a weak negative correlation with HDL-C level. It did not show any correlation with age, HgA1c, LDL-C, CRP concentrations, glomerular filtration rate and neutrophil count (Table 3).

ROC curve analysis of TyG index demonstrated that the value of 8.68 predicted CSFP with sensitivity of 74.2% and specificity of 58.6%. When the analysis was done according to the TyG index cut-off value, mean TFC was significantly lower in patients with low values of the TyG index compared to patients who had higher values of TyG index ($p=0.023$, Figure 1). Figure 2 shows the ROC curve analysis of TyG index for prediction of CSFP (AUC: 0.631, $p<0.001$, CI 95% 0.566–0.696).

Univariate logistic regression showed that TG, HDL-C, hemoglobin and TyG index were the independent predictors of CSFP. Age, body mass index, HgA1c, glucose and LDL-C did not have any power in predicting the presence of CSFP. Since TyG index and TG level had strong correlation, TG was not included in multivariate logistic regression analysis. In multivariate logistic regression analysis HDL-C, hemoglobin and TyG index were the independent predictors of CSFP (Table 4).

Discussion

The present study demonstrated that the TyG index was increased in CSFP, and it had a moderate positive correlation with mean TFC. In addition, besides hemoglobin and HDL-C, the TyG index was an independent predictor for the presence of CSFP.

CSFP is among one of the causes of ischemic symptoms and its pathogenesis is still not well understood. CSFP could be thought of as a specific syndrome with specific characteristics and treatment modalities. Vascular endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis have been shown to be related to CSFP [7]. Basically, coronary arterial

Figure 1. Mean TFC according to TyG index

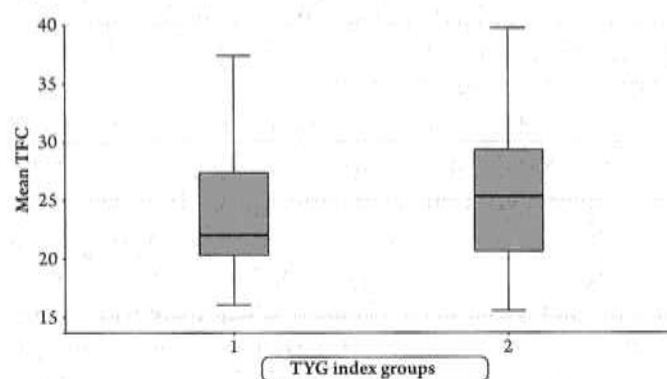
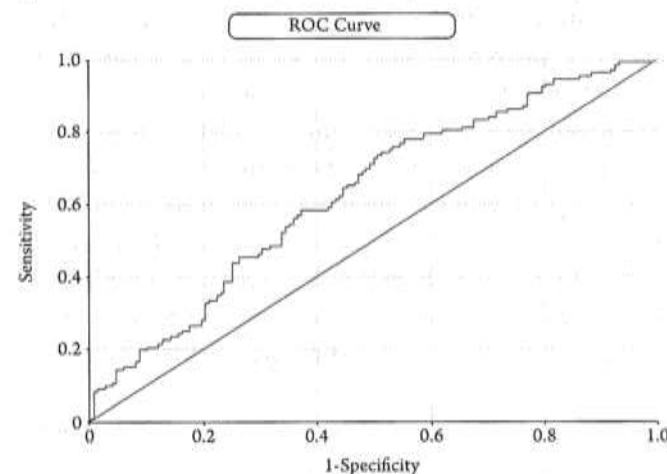


Figure 2. ROC curve of TyG index for prediction of CSFP



Diagonal segments are produced by ties.

endothelial dysfunction has been considered as an early form of atherosclerosis.

CSFP patients had decreased adiponectin concentrations and paraoxonase activities, as well as decreased flow mediated dilatation of the brachial artery, pointing to impairment of endothelial function [17]. Since insulin resistance is central to pathogenesis of endothelial dysfunction, evaluation

of insulin resistance has attracted the attention of many researchers. A recent study that measure HOMA-IR in patients with CSFP found a positive correlation of TFC with HOMA-IR [10]. Binak et al. performed oral glucose tolerance tests on patients with CSFP and found higher oral glucose test values in these patients [18]. On the other hand, Yazici et al. did not find any association between serum glucose and insulin concentrations and CSFP. However, they only measured baseline insulin concentration and IR was not investigated [19].

The TyG index and HOMA-IR are interrelated parameters that are representative of IR; they reflect IR in muscle and in liver, respectively [20, 21]. A Korean study showed that the TyG index was a better predictor of arterial stiffness than HOMA-IR [22]. Hence, Irace et al. suggested that the TyG index might be a more useful marker of coronary and carotid atherosclerosis [23]. In the current study, the TyG index was significantly elevated in patients with CSFP, and it was an independent predictor of CSFP.

Other findings of the present study merit some comment. Almost two thirds of the CSFP patients were males, indicating a male predominance. This result was in accordance with previous reports that also showed increased prevalence of CSFP in males [2]. Although the pathophysiological mechanisms in which male gender and CSFP are interrelated have not been determined; hormonal changes and stress factors might be some of the underlying factors behind this relationship.

Data regarding the biochemical parameters in CSFP patients are controversial. Some studies found significant differences in biochemical parameters, whereas others did not find any differences [24]. Although mean values of hemoglobin, monocyte count and platelet distribution width were within the normal range in both the CSFP (+) and CSFP (–) groups, these variables were significantly higher in patients with CSFP. In the present study, neutrophil count and CRP were higher and glomerular filtration rate lower in the CSFP group than in the control group, but these differences did not reach statistical significance. Altun et al.

showed increased creatinine and hemoglobin concentrations in patients with slow coronary flow, but they did not find any differences in other hematological parameters [25].

Platelet distribution width, a parameter increased during platelet activation, provides information about inflammatory status. Like our results, Seyyed-Mohammadzad reported higher platelet distribution width values in CSFP [26]. We also found significantly higher monocyte counts and lower concentrations of HDL-C in CSFP patients. Monocytes are among the cells that are involved in inflammatory reactions. Activated monocytes produces proinflammatory cytokines and interact with endothelium, after which they differentiate into macrophages and play a role in the atherosclerotic process [27]. Contrary to this, HDL-C exerts its anti-inflammatory activity by counteracting monocyte activation, migration of macrophages and enhancing nitric oxide synthase expression [28]. Last but not least, increased hemoglobin concentration, by increasing blood viscosity and flow resistance, might lead in to endothelial dysfunction and CSFP [29].

In conclusion, our findings support the hypothesis that insulin resistance and inflammatory activity play role in CSFP. Moreover, the TyG index was one of the independent predictors for the presence of CSFP that could be used to assess the severity of CSFP. Calculation of the TyG index is simple and could be used easily in clinical practice.

Limitations

This was a single center study with a relatively small sample size. There was no long term follow-up or prognostic evaluation of the patients. Nutritional and exertional habits, which effect the TyG index values were not evaluated.

Funding

No funding was received for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 09/09/2022

REFERENCES

1. Alvarez C, Siu H. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2018;6:232470961878919. DOI: 10.1177/2324709618789194
2. Sanghvi S, Mathur R, Baroopal A, Kumar A. Clinical, demographic, risk factor and angiographic profile of coronary slow flow phenomenon: A single centre experience. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 3):S290–4. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.06.001
3. Chalikias G, Tziakas D. Slow Coronary Flow: Pathophysiology, Clinical Implications, and Therapeutic Management. *Angiology*. 2021;72(9):808–18. DOI: 10.1177/00033197211004390
4. 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
5. Wybraniec MT, Bańka P, Bochenek T, Roleder T, Mizia-Stec K. Small vessel coronary artery disease: How small can we go with myocardial revascularization? *Cardiology Journal*. 2021;28(5):767–78. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0127
6. Tanriverdi H, Evrengul H, Enli Y, Kuru O, Selecic D, Tanriverdi S et al. Effect of Homocysteine-Induced Oxidative Stress on Endothelial Function in Coronary Slow-Flow. *Cardiology*. 2007;107(4):313–20. DOI: 10.1159/000099068
7. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coronary Artery Disease*. 2003;14(2):155–61. DOI: 10.1097/00019501-200304000-00008

8. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Döven O et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. *Acta Cardiologica*. 2004;59(2):127–33. DOI: 10.2143/AC.59.2.2005166
9. Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, Sherman A, Quon MJ. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020;319(3):E629–46. DOI: 10.1152/ajpendo.00247.2020
10. Metwally YG, Sedrak HK, Shaltout IF. Coronary slow flow in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2020;32(1):20. DOI: 10.1186/s43162-020-00020-1
11. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R et al. Homeostasis Model Assessment Is a Reliable Indicator of Insulin Resistance During Follow-up of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):362–5. DOI: 10.2337/diacare.24.2.362
12. Akbar MR, Pranata R, Wibowo A, Irvan, Sihite TA, Martha JW. The association between triglyceride-glucose index and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome – dose–response meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(11):3024–30. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.08.026
13. Huang R, Wang Z, Chen J, Bao X, Xu N, Guo S et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(1):88. DOI: 10.1186/s12933-022-01507-7
14. Zheng R, Mao Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: a 9-year longitudinal population-based study. *Lipids in Health and Disease*. 2017;16(1):175. DOI: 10.1186/s12944-017-0562-y
15. Hong S, Han K, Park C-Y. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Medicine*. 2020;18(1):361. DOI: 10.1186/s12916-020-01824-2
16. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation*. 1996;93(5):879–88. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.879
17. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart and Vessels*. 2009;24(1):1–7. DOI: 10.1007/s00380-008-1074-5
18. Binak E, Gunduz H, Sahin M, Kurtoglu N, Dindar I. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow. *International Journal of Cardiology*. 2006;111(1):142–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.09.007
19. Yazici M, Demircan S, Aksakal E, Sahin M, Meriç M, Dursun I et al. Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2003;3(3):222–6. PMID: 12967888
20. Riboldi BP, Luft VC, de Castilhos CD, de Cardoso LO, Schmidt MI, Barreto SM et al. Glucose and triglyceride excursions following a standardized meal in individuals with diabetes: ELSA-Brasil study. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):21. DOI: 10.1186/s12933-015-0181-8
21. Tripathy D, Almgren P, Tuomi T, Groop L. Contribution of Insulin-Stimulated Glucose Uptake and Basal Hepatic Insulin Sensitivity to Surrogate Measures of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2204–10. DOI: 10.2337/diacare.27.9.2204
22. Lee SB, Ahn CW, Lee BK, Kang S, Nam JS, You JH et al. Association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in Korean adults. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):41. DOI: 10.1186/s12933-018-0692-1
23. Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67(7):665–72. DOI: 10.1111/ijcp.12124
24. Seyyed-Mohammadzad MH, Khademvatani K, Gardeshkhan S, Sedokani A. Echocardiographic and laboratory findings in coronary slow flow phenomenon: cross-sectional study and review. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):230. DOI: 10.1186/s12872-021-02044-z
25. Altun I, Akin F, Kose N, Sahin C, Kirli I. Predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(8):13762–8. PMID: 26550323
26. Seyyed-Mohammadzad MH, Khademvatani K, Kerachian A, Eskandari R, Rezaei Y. Slow Coronary Flow Phenomenon and Increased Platelet Volume Indices. *Korean Circulation Journal*. 2014;44(6):400–5. DOI: 10.4070/kcj.2014.44.6.400
27. Kim K-W, Ivanov S, Williams JW. Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis. *Cells*. 2020;10(1):15. DOI: 10.3390/cells10010015
28. Bonacina F, Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in Immune-Inflammatory Responses: Implications beyond Cardiovascular Diseases. *Cells*. 2021;10(5):1061. DOI: 10.3390/cells10051061
29. Huang Q, Zhang F, Chen S, Dong Z, Liu W, Zhou X. Clinical characteristics in patients with coronary slow flow phenomenon: A retrospective study. *Medicine*. 2021;100(6):e24643. DOI: 10.1097/MD.00000000000024643

Беленков Ю. Н.¹, Кожевникова М. В.²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

² Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

РАСТВОРИМАЯ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА: ВОССТАНОВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NO–pГЦ–цГМФ: новая возможность В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Изучение ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний открыло новые возможности фармакологического воздействия на патофизиологические процессы, определяющие патогенез сердечной недостаточности (СН). Сигнальный путь оксид азота – растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат (NO–pГЦ–цГМФ) обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы у здоровых людей и служит одной из потенциальных мишеней для лекарственных средств при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). При ее прогрессировании уменьшается активность растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) вследствие дисфункции эндотелия и окислительного стресса. Увеличение синтеза цГМФ на фоне стимуляции pГЦ может приводить к уменьшению фиброза миокарда, снижению жесткости сосудистой стенки и вазодилатации; при этом механизм действия стимуляторов pГЦ не пересекается с другими терапевтическими мишенями. По результатам международного рандомизированного клинического исследования VICTORIA, применение стимулятора pГЦ верицигуата у пациентов с СН, фракцией выброса <45% и недавним эпизодом декомпенсации в анамнезе приводило к снижению риска повторной госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также характеризовалось благоприятным профилем безопасности при добавлении к стандартной терапии.

Ключевые слова декомпенсация, хроническая сердечная недостаточность, патогенез, растворимая гуанилатциклаза, верицигуат, циклический гуанозинмонофосфат

Для цитирования Belenkov Yu.N., Kozhevnikova M.V. Soluble guanylate cyclase: restoration of the NO–sGC–cGMP signaling pathway activity. A new opportunity in the treatment of heart failure. *Kardiologiia*. 2023;63(5):68–76. [Russian: Беленков Ю.Н., Кожевникова М.В. Растворимая гуанилатциклаза: восстановление активности сигнального пути NO–pГЦ–цГМФ: новая возможность в терапии сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(5):68–76].

Автор для переписки Кожевникова Мария Владимировна. E-mail: kozhevnikova-m@inbox.ru

Введение

Несмотря на различную этиологию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), закономерным итогом их прогрессирования становится синдром сердечной недостаточности (СН). Синдром СН характеризуется множественной коморбидностью, частым развитием эпизодов декомпенсации и высокой летальностью (до 50% в течение 5 лет после постановки диагноза СН) [1]. Согласно данным Российского независимого регистра ОРАКУЛ-РФ, частота повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН в течение 1-го месяца составляет 31%, в течение следующего года после госпитализации вырастает до 63,4% [2]. Для снижения риска госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти (ССС) необходима постоянная комбинированная терапия, направленная на регуляцию различных патогенетических звеньев развития ССЗ. Одним из таких звеньев являются дисфункция эндотелия и окислительный стресс, в результате которых уменьшается активность сигнального пути оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (pГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Сигнальный путь NO–pГЦ–цГМФ

Сигнальный путь NO–pГЦ–цГМФ играет важную роль в обеспечении функционирования клеток. Научные исследования и разработки по восстановлению активности сигнального пути ведутся с середины 90-х годов прошлого века. В 2013 г. первый специфический стимулятор pГЦ риоцигуат был зарегистрирован для лечения больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), что отражено в Европейских [3] и Российских клинических рекомендациях [4].

Позднее были идентифицированы новые молекулы с различными физико-химическими и фармакокинетическими профилями, стимулирующие pГЦ, – верицигуат (средство терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса – СНнФВ) и пралицигуат (в настоящее время лекарственное средство не зарегистрировано, проводятся клинические исследования в области терапии сердечно-сосудистых заболеваний, диабетической нефропатии). Согласно обзору научной литературы, проводятся доклинические и клинические исследования несколь-

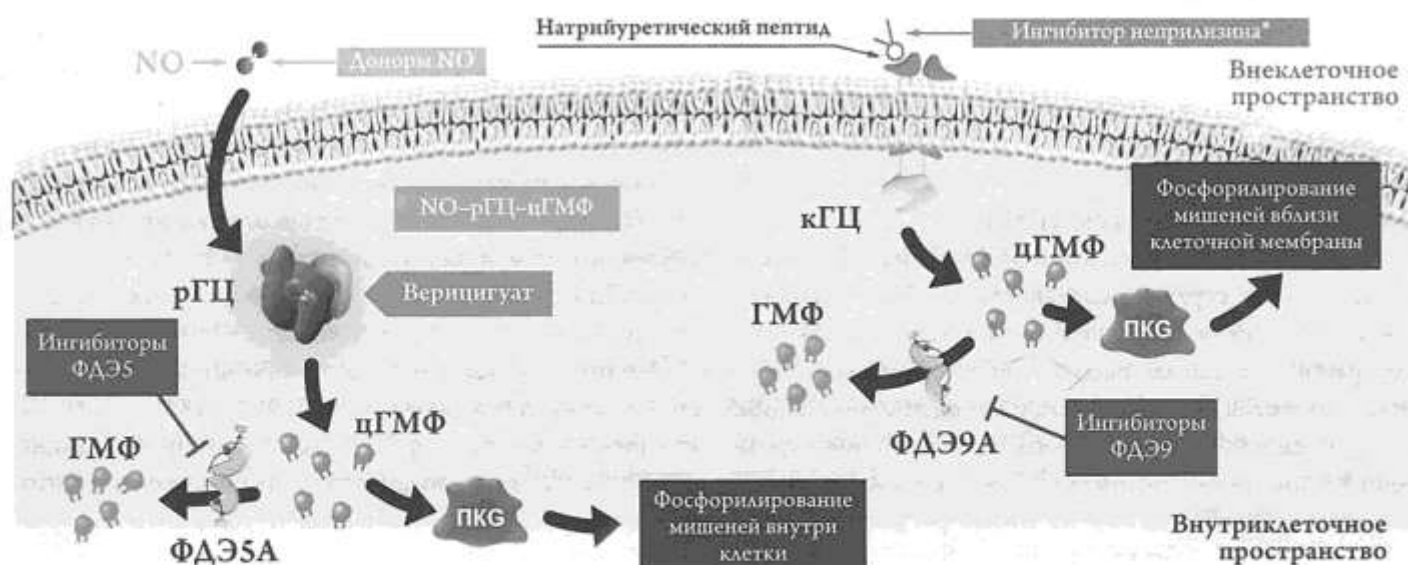
ких стимуляторов рГЦ не только при сердечно-сосудистой и сердечно-легочной патологии, но и при поражении почек, печени, головного мозга. Клинические данные немногочисленны, но результаты доклинических исследований указывают на потенциальную терапевтическую роль этого механизма при различных заболеваниях [5].

Сигнальный путь NO–рГЦ–цГМФ регулирует биоэнергетику клеток и представляет собой один из ключевых механизмов поддержания гомеостаза тканей и органов. Источниками энергии в кардиомиоцитах служат высокоэнергетические фосфаты – аденозинтрифосфат (АТФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), запасы которых в норме минимальны и постоянно должны восполняться для нормального функционирования сердца. В свою очередь АТФ служит источником и энергетическим субстратом для синтеза нуклеотидов – аденозинмонофосфата (АМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ) [6]. Из ГМФ при участии гуанилатциклазы образуется цГМФ – активатор протеинкиназы G (PKG). Этот фермент фосфорилирует белки, участвующие в регуляции гомеостаза кальция, адгезии лейкоцитов, сократимости гладкой мускулатуры и эластичности миокарда [6]. В условиях нейрогормональных нарушений, при развитии дисфункции эндотелия и окислительного стресса, на фоне низкоуровневого воспаления нарушается регуляция энергообмена клеток. В этих условиях анаэробный гликолиз становится доминирующим источником производства энергии, в то время как митохондриальное окисление жирных кислот снижается, нарушаются метаболизм и функции клеток. Эти процессы также связаны с ингибированием сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ.

Гуанилатциклаза

Гуанилатциклазы (ГЦ) представляют собой рецепторные ферменты, которые в активированном состоянии производят из гуанозинтрифосфата вторичный мессенджер 3',5'-цГМФ. Основные биологические эффекты цГМФ опосредуются цГМФ-зависимыми протеинкиназами, ионными каналами и фосфодиэстеразой [7]. Существует два типа ГЦ, участвующих в превращении ГТФ в цГМФ: мембраносвязанная гуанилатциклаза (мГЦ), активируемая натрийуретическими пептидами типа А, В, С, и внутриклеточная, рГЦ (рис. 1). Ее активаторами служат оксид азота и монооксид углерода [8]. Несмотря на наличие общего вторичного мессенджера, активация различных цГМФ-зависимых путей не обязательно приводит к одинаковым эффектам. Рецепторы могут отличаться как по активности в различных органах и клетках, так и по внутриклеточному распределению. В исследованиях *in vitro* показано, что стимуляция мГЦ по сравнению со стимуляцией рГЦ приводит к увеличению различных пулов цГМФ (рис. 1, адаптировано по [9]). Существуют доказательства того, что клеточные эффекты стимуляции различных изоферментов гуанилатциклазы отличаются друг от друга. Таким образом, для восстановления синтеза цГМФ необходима активация как рГЦ, так и мГЦ. Двойное воздействие на один механизм для достижения эффекта не является чем-то особенным для данного сигнального пути, ту же самую ситуацию мы наблюдаем при применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – когда для достижения результата блокируется не только синтез альдостерона (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бло-

Рисунок 1. Функции растворимой ГЦ и мембранной ГЦ



ГТФ – гуанозинтрифосфат; ГМФ – гуанозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; мГЦ – мембранная (корпускулярная) гуанилатциклаза; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ФДЭ – фосфодиэстераза; PKG – протеинкиназа G; NO – оксид азота.

Таблица 1. Этиопатогенез сердечной недостаточности и потенциальные методы лечения

Терапевтическая мишень	Механизмы, участвующие в СН	Потенциальное лекарственное средство (препараты)
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	Активация (гиперактивация)	Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторы АПФ, БРА, аМКР
Симпатическая нервная система	Активация (гиперактивация)	Бета-адреноблокаторы
Натрийуретические пептиды	Торможение	Ингибиторы неприлизина: активация натрийуретического пептида
Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа	Активация	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
Растворимая гуанилатциклаза	Торможение (низкая активность)	Стимуляция растворимой гуанилатциклазы: верицигуат

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; аМКР – антагонист минералокортикоидного рецептора.

катор рецепторов ангиотензина), но и непосредственно сам минералокортикоидный рецептор (антагонист минералокортикоидного рецептора). Молекулярные исследования показывают, что рГЦ является одним из наиболее важных ферментов сердечно-сосудистой системы и мишенью для возможного фармакологического вмешательства (табл. 1).

Растворимая ГЦ представлена четырьмя субъединицами – альфа-1, альфа-2, бета-1 и бета-2. Эти субъединицы по-разному экспрессируются в различных тканях [10]. Эксперименты, проведенные на мышах, показывают, что субъединица альфа-1 является основной в тромбоцитах и легких, субъединица альфа-2 ответственна примерно за 6% активности рГЦ в сосудистой сети. Субъединица бета-1 представляет собой аксиальный лиганд пентакоординированного восстановленного железа гема [11]. Связывание NO с гемовым железом рГЦ изменяет конформацию этого фермента и резко повышает его активность. Нарушение функций сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ связано с удалением NO, предотвращающим активацию рГЦ. Более поздние исследования показали, что не только дефицит NO, но и окисление или отсутствие фрагмента гема в структуре фермента делают рГЦ нечувствительной к NO [12].

Биологические эффекты цГМФ

Основными биологическими эффектами цГМФ в контроле работы сердечно-сосудистой системы принято считать участие в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК), эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. цГМФ необходим для функционирования фибробластов, нейронов, тромбоцитов, иммунных клеток [12]. Таким образом, сигнальный путь NO–рГЦ–цГМФ не только регулирует тонус сосудов, но и участвует в регуляции фиброза, воспаления или нейротрансмиссии. Как следствие, молекулы, восстанавливающие цГМФ-сигнализацию, могут иметь широкий потенциал для лечения различных заболеваний [13].

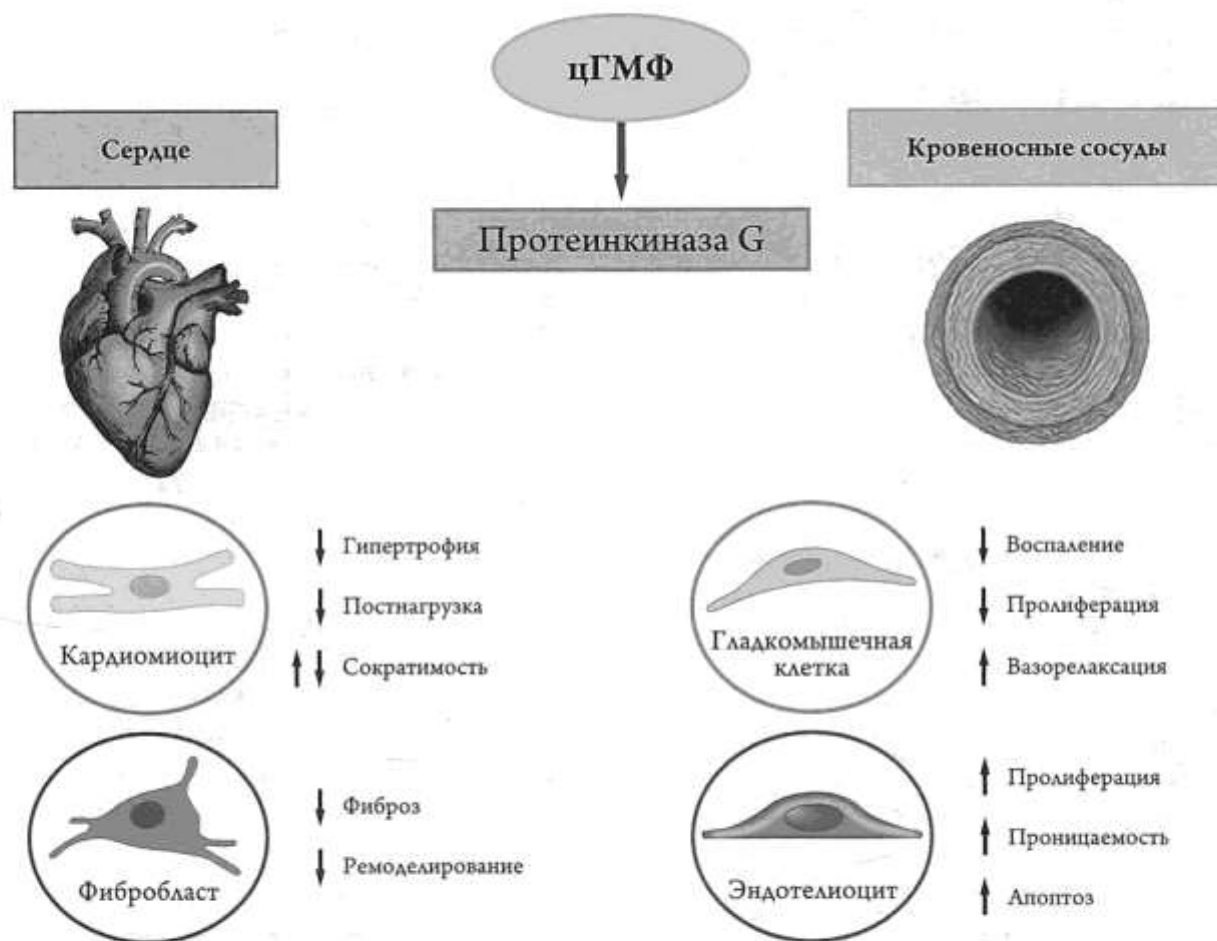
Роль цГМФ в патофизиологии изменений сосудистого русла

В настоящее время признано, что нарушение баланса вазоконстрикции и вазодилатации, активация эндотелия и усиление пролиферации вследствие дисфункции эндотелия являются одним из основополагающих звеньев в патогенезе развития и прогрессирования хронической СН [6]. При нарушении эндотелийзависимого расширения коронарных сосудов ухудшается перфузия миокарда кровью и, как следствие, нарушаются диастолическая и систолическая функции сердца. Таким образом, регуляция вазомоторной функции играет важную роль в формировании микроциркуляторных нарушений, изменений системной гемодинамики и в значительной степени способствует увеличению системного сосудистого сопротивления и постнагрузки, что дает возможность развитию СН [14, 15].

Основное место в регуляции сосудистого тонуса отводится концентрации внутриклеточного свободного кальция в ГМК. Существует несколько способов контроля уровня ионов кальция в цитозоле при участии цГМФ: ингибирование опосредованного инозитол-1,4,5-трифосфатом (IP3) высвобождения ионов кальция из внутриклеточных депо; удаление и секвестрация внутриклеточного кальция с помощью кальциевого насоса; ингибирование притока внеклеточного кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы [16]. Таким образом, цГМФ расширяет сосуды в результате снижения концентрации внутриклеточного кальция в ГМК.

Другой важный компонент воздействия на сосудистую стенку сигнального пути цГМФ–ПКГ в ГМК заключается в антипролиферативном действии. Активация цГМФ–ПКГ сопровождается ингибированием митоген-активируемых протеинкиназ и усилением экспрессии миокардина, что приводит к снижению связывания E-26-подобного белка 1-го типа с сывороточным фактором ответа и усилению экспрессии генов, участвующих в клеточной пролиферации [17, 18].

Рисунок 2. Роль цГМФ в патофизиологии хронической сердечной недостаточности



цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Наконец, экспериментальные исследования демонстрируют участие сигнального пути NO–pGC–цГМФ в подавлении низкоуровневого воспаления [19].

Роль цГМФ в патофизиологии ремоделирования сердца

Способность цГМФ предотвращать ремоделирование миокарда определяется как гемодинамическими эффектами – снижением пред- и постнагрузки на сердце в результате вазодилатации, так и прямым вовлечением PKG в уменьшение гипертрофии и опосредование апоптоза. Растяжимость миокарда и пассивная жесткость определяются соединительным филаментом саркомера, основу которого представляет титин. Диастолический тонус, скорость расслабления и растяжимость левого желудочка (ЛЖ) могут также изменяться при активации PKG. цГМФ-активированная PKG снижает жесткость миокарда посредством фосфорилирования остатка серина в кардиоспецифичной изоформе титина N2-BUS с улучшением диастолической функции сердца [20]. Другим потенциальным механизмом развития гипертрофии и фиброза является активация миофибробла-

стов при участии семейства неселективных катионных каналов переходного рецепторного потенциала (TRPC). PKG-зависимое фосфорилирование канала TRPC6 снижает его проводимость, что препятствует гипертрофии миокарда. Таким образом, значимая роль цГМФ в физиологии и патофизиологии сердца показывает необходимость фармакологического влияния на восстановление активности сигнального пути, связанного с pGC, и синтеза цГМФ при лечении ССЗ (рис. 2).

Стимуляторы pGC

С учетом роли pGC в регуляции работы сердечно-сосудистой системы был разработан новый класс лекарственных средств – стимуляторы pGC. Действие стимуляторов pGC направлено как на прямую стимуляцию нативной формы фермента, что приводит к увеличению продукции цГМФ, так и на сенсibilизацию pGC к NO, что позволяет поддерживать pGC в активной форме [21, 22]. Стимуляторы pGC и активаторы pGC связываются непосредственно с восстановленной (содержащей гем) и окисленной (свободной от гема) формой pGC, что приводит к увеличению образования цГМФ. Дей-

ствие стимуляторов рГЦ на фермент, содержащий гем, не зависит от NO, но усиливается в присутствии NO, тогда как активаторы рГЦ взаимодействуют с безгемовой формой рГЦ [23–25].

Риоцигуат

Это первый стимулятор рГЦ, который успешно перешел от экспериментов на животных к контролируемым клиническим исследованиям на пациентах и вошел в клинические рекомендации по лечению ЛАГ. Первоначально сосудорасширяющая активность риоцигуата была продемонстрирована на экспериментальных моделях. Было установлено, что ежедневное введение риоцигуата в желудок крысам с вызванной монокроталином моделью ЛАГ и мышам с экспериментальной ЛАГ, вызванной гипоксией, снижало выраженность легочной гипертензии, гипертрофию правого желудочка (ПЖ) и ремоделирование легочных сосудов без существенного влияния на системное артериальное давление (АД) [26].

Клиническая эффективность риоцигуата при ЛАГ была продемонстрирована в двух рандомизированных контролируемых исследованиях PATENT (Pulmonary Arterial Hypertensions GC-Stimulator Trial) и CHEST (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial) [27, 28]. В Российской Федерации риоцигуат зарегистрирован для терапии ХТЭЛГ (группа 4 по классификации ВОЗ) и ЛАГ (группа 1 по классификации ВОЗ) [29].

Положительные гемодинамические и клинические эффекты риоцигуата в исследованиях II фазы у пациентов с ЛАГ на фоне систолической или диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ [30–33] послужили поводом для дальнейшего поиска терапевтических молекул, направленных на стимуляцию рГЦ с более устойчивым клиническим эффектом и более длительным периодом полувыведения, чем у риоцигуата.

Дальнейшие исследования привели к разработке верицигуата – лекарственного средства для приема внутрь с более благоприятной фармакокинетикой и небольшим риском лекарственных взаимодействий.

Веригуат

Обладает высокой биодоступностью (абсолютная биодоступность при приеме во время еды составляет 93%) [21, 34] и не ингибирует изоферменты цитохрома P450 в печени. После доклинических исследований фармакокинетики верицигуат был выбран в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения СН [35].

Исследованием II фазы для оценки переносимости и выбора оптимальной дозы верицигуата у пациентов с СНФВ, перенесших эпизод декомпенсации, стало

SOCRATES-REDUCED. В исследование были включены 456 пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45% и недавним эпизодом декомпенсации СН. Пациенты были рандомизированы в 5 групп с приемом верицигуата 1 раз в день в целевой максимальной дозе 1,25, 2,5 и 5 мг (титрование от 2,5 до 5 мг) или 10 мг (титрование от 2,5 до 5 мг, затем до 10 мг), пациенты контрольной группы получали плацебо. Первичной конечной точкой исследования стала разница уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), преобразованного в log, до начала терапии и после 12-недельного лечения. Статистически значимых различий по первичной конечной точке между пациентами объединенной группы, получавших верицигуат в дозах 2,5/5/10 мг по сравнению с плацебо, не достигнуто. В группе пациентов, получавших верицигуат, отмечено снижение уровня NT-proBNP с 2890 до 1932 пг/мл через 12 мес, что в логарифмическом преобразовании составило 7,969 и 7,567 соответственно (разница –0,402). В группе плацебо установлено снижение уровня NT-proBNP с 3955 до 2988 пг/мл (логарифмически преобразованные значения 8,283 и 8,002 соответственно; разница – 0,280). В то же время сравнение между группой, получавшей верицигуат в целевой дозе 10 мг, и группой плацебо достигло статистической значимости ($p=0,048$). Терапия верицигуатом в этой же дозе приводила к самому значимому повышению ФВ ($p=0,02$). Верицигуат в дозе 10 мг статистически значимо больше снижал содержание циркулирующего NT-proBNP (по сравнению с плацебо на 12-й неделе; $p=0,048$). Исследование выявило благоприятный профиль безопасности верицигуата [36].

В международном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) была проведена оценка эффективности и безопасности верицигуата при добавлении к стандартной терапии пациентам с СНФВ и недавним эпизодом декомпенсации СН [37]. В исследование были включены 5050 пациентов с ХСН (функциональный класс II, III или IV по Нью-Йоркской ассоциации сердца) из 616 центров. Критерии включения в исследование: наличие СН с ФВ ЛЖ менее 45% в течение 12 мес до рандомизации, наличие эпизода декомпенсации (декомпенсация определялась как госпитализация в течение 3 мес до рандомизации, госпитализация за 3–6 мес до рандомизации или внутривенная диуретическая терапия без госпитализации в течение предыдущих 3 мес), расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 15 мл/мин/1,73 м². Для пациентов с синусовым ритмом критерием включения был уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме не менее 300 пг/мл

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.

MA-M_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 (4S): 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.

или уровень NT-proBNP не менее 1000 пг/мл. Для пациентов с фибрилляцией предсердий – уровень BNP не менее 500 пг/мл или уровень NT-proBNP не менее 1600 пг/мл. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН. Терапия верицигуатом в стационаре могла быть начата после стабилизации состояния пациента (критерием стабилизации состояния в исследовании VICTORIA был уровень систолического артериального давления – САД ≥ 100 мм рт. ст., отсутствие внутривенной терапии в течение ≥ 24 ч). Первичной конечной точкой явилась комбинация таких событий, как смерть по причине ССЗ или госпитализация по причине СН. После рандомизации пациенты основной группы получали 1 раз в день терапию верицигуатом в дозе 2,5 мг с последующим увеличением до 5 мг и целевой дозой 10 мг 1 раз в день (дозу увеличивали примерно через каждые 2 нед).

По результатам исследования, верицигуат в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки при добавлении к доступным препаратам, используемым в настоящее время для лечения СН, статистически значимо снижал риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо. Медиана периода наблюдения составила 10,8 мес. Первичная конечная точка зарегистрирована у 897 (35,5%) пациентов при лечении верицигуатом по сравнению с конечной точкой у 972 (38,5%) пациентов, получавших плацебо. Относительное снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки на 10% привело к абсолютному снижению риска в размере 4,2 события на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших верицигуат, по сравнению с риском при приеме плацебо. Разница в пользу верицигуата появилась примерно через 3 мес лечения и сохранялась на протяжении всего исследования.

Основными нежелательными явлениями были симптоматическая артериальная гипотензия и синкопальные состояния, частота развития которых была сопоставима в исследуемых группах. При лечении верицигуатом симптоматическая артериальная гипотензия развивалась у 9,1% пациентов, обмороки – у 4,0%, при приеме плацебо АД снижалось у 7,9% пациентов ($p=0,12$), обмороки – у 3,5% ($p=0,30$). Для уточнения профиля безопасности верицигуата был проведен дополнительный анализ. В результате ни в одной из подгрупп не было выявлено чрезмерного снижения АД при терапии верицигуатом по сравнению с приемом плацебо. В эти подгруппы вошли пациенты пожилого возраста, пациенты с более низким исходным САД, а также пациенты, получающие одновременную терапию сакубитрилом в комбинации с валсартаном. Важно отметить, что, несмотря на изначально небольшое снижение САД (1,5–2 мм рт. ст.) во всех подгруппах, продолжение лечения

верицигуатом сопровождалось восстановлением и стабилизацией САД [38]. Оценка эффективности верицигуата в зависимости от уровня исходного АД показала, что исходные уровни АД не влияли на профиль эффективности верицигуата даже при исходном САД менее 110 мм рт. ст.

Важно отметить, что верицигуат был одинаково эффективен у пациентов с СН вне зависимости от уровня СКФ. На фоне терапии верицигуатом не отмечено увеличения уровня креатинина и ухудшения функции почек [39]. Результаты исследования VICTORIA свидетельствуют о появлении новой возможности терапии у пациентов с СНиФВ, перенесших недавно эпизод декомпенсации. Лечение верицигуатом позволяет снижать риск госпитализации по причине СН и ССС. Верицигуат продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности в достаточно уязвимой популяции больных с СН, с высокой приверженностью к терапии (90% пациентов получали верицигуат в целевой терапевтической дозе 10 мг через 1 год терапии).

Заключение

Важная роль в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности отводится окислительному стрессу и дисфункции эндотелия на фоне низкоуровневого воспаления. Эти нарушения способствуют повышенному образованию активных форм кислорода и снижению биодоступности оксида азота NO с ослаблением функций сигнального пути оксид азота–растворимая гуанилатциклаза–циклический гуанозинмонофосфат. В доклинических исследованиях установлено активирующее влияние стимуляторов растворимой гуанилатциклазы на продукцию циклического гуанозинмонофосфата и восстановление биологических эффектов протеинкиназы G. Клинические испытания терапевтического потенциала стимуляторов растворимой гуанилатциклазы демонстрируют эффективность верицигуата для лечения больных легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, верицигуата – для улучшения прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Эффективность двух молекул при различных заболеваниях еще раз подтверждает значение восстановления физиологической работоспособности сигнального пути оксид азота–растворимая гуанилатциклаза–циклический гуанозинмонофосфат. При этом стимуляторы растворимой гуанилатциклазы обладают благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью, что крайне важно при лечении пациентов с сочетанными заболеваниями. Результаты исследования VICTORIA подтверждают возможность использования верицигуата в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сер-

дечной недостаточностью с низкой фракцией выброса после эпизода декомпенсации. Появление стимулятора растворимой гуанилатциклазы в арсенале врача позволяет расширить возможности фармакологического воздействия на основные патогенетические звенья развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

При поддержке компании АО «Байер».
PP-M_VER-RU-0011-1

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 05.02.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
2. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ–РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21]
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618–731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/159_1. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/159_1]
5. Friebe A, Sandner P, Schmidt A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule – recent developments in cGMP research and development. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020;393(2):287–302. DOI: 10.1007/s00210-019-01779-z
6. Kolwicz SC, Purohit S, Tian R. Cardiac Metabolism and its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2013;113(5):603–16. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095
7. Grześk G, Nowaczyk A. Current Modulation of Guanylate Cyclase Pathway Activity—Mechanism and Clinical Implications. *Molecules*. 2021;26(11):3418. DOI: 10.3390/molecules26113418
8. Dove S. Mammalian Nucleotidyl Cyclases and Their Nucleotide Binding Sites. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2015;238:49–66. DOI: 10.1007/164_2015_34
9. Potter LR. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. *Cellular Signalling*. 2011;23(12):1921–6. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2011.09.001
10. Lee DJ, Kass DA. Phosphodiesterases and Cyclic GMP Regulation in Heart Muscle. *Physiology*. 2012;27(4):248–58. DOI: 10.1152/physiol.00011.2012
11. Mergia E, Friebe A, Dangel O, Russwurm M, Koesling D. Spare guanylyl cyclase NO receptors ensure high NO sensitivity in the vascular system. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(6):1731–7. DOI: 10.1172/JCI27657
12. Costell MH, Ancellin N, Bernard RE, Zhao S, Upson JJ, Morgan LA et al. Comparison of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators in Models of Cardiovascular Disease Associated with Oxidative Stress. *Frontiers in Pharmacology*. 2012;3:128. DOI: 10.3389/fphar.2012.00128
13. Sandner P, Vakalopoulos A, Hahn MG, Stasch J-P, Follmann M. Soluble guanylate cyclase stimulators and their potential use: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2021;31(3):203–22. DOI: 10.1080/13543776.2021.1866538
14. Kireeva VV, Koch NV, Lifschitz G.I., Apartsin K.A. Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutical aspects. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;19(10):64–8. [Russian: Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Апарсин К.А. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты. Российский кардиологический журнал. 2015;19(10):64–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-64-68
15. Safonova J.I., Kozhevnikova M.V., Danilogskaia Yu.A., Zheleznykh E.A., Zektser V.Yu., Shchendrygina A.A. et al. Positive Effects of Perindopril on Microvascular Vessels in Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2020;60(8):65–70. [Russian: Сафонова Ю.И., Коженикова М.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Щендрыгина А.А. и др. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(8):65–70]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1216
16. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009;122(3):216–38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.009
17. Barman SA. Effect of Nitric Oxide on Mitogen-Activated Protein Kinases in Neonatal Pulmonary Vascular Smooth Muscle. *Lung*. 2005;183(5):325–35. DOI: 10.1007/s00408-005-2545-4
18. Zhou W, Dasgupta C, Negash S, Raj JU. Modulation of pulmonary vascular smooth muscle cell phenotype in hypoxia: role of cGMP-dependent protein kinase. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2007;292(6):L1459–66. DOI: 10.1152/ajplung.00143.2006
19. Rizzo NO, Maloney E, Pham M, Luttrell I, Wessells H, Tateya S et al. Reduced NO-cGMP Signaling Contributes to Vascular Inflammation and Insulin Resistance Induced by High-Fat Feeding. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(4):758–65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.199893
20. Shieh JTC, Srivastava D. Heart Malformation: What Are the Chances It Could Happen Again? *Circulation*. 2009;120(4):269–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.878637
21. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, Wunder F, Lang D, Kern A et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(12):5146–61. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00449
22. Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *Biological Chemistry*. 2018;399(7):679–90. DOI: 10.1515/hsz-2018-0155
23. Schmidt HW, Schmidt PM, Stasch J-P. NO- and Haem-Independent Soluble Guanylate Cyclase Activators. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009;191:309–39. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_14
24. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2017;243:225–47. DOI: 10.1007/164_2016_100
25. Bykov VV, Vengerovsky A.I., Udut VV. Soluble guanylate cyclase as a drug target. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(7):45–9. [Russian: Быков В.В., Венгеровский А.И., Удут В.В. Растворимая гуанилатциклаза как мишень лекарственных средств. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(7):45–9]. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-45-49
26. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, Dony E, Beuerlein K, Schmidt H et al. Activation of Soluble Guanylate Cyclase Revers-

- es Experimental Pulmonary Hypertension and Vascular Remodeling. *Circulation*. 2006;113(2):286–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581405
27. Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. *Russian Pulmonology*. 2016;26(1):85–91. [Russian: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016;26(1):85–91]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
28. Valieva Z.S., Taran I.N., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):55–9. [Russian: Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2018;90(4):55–9]. DOI: 10.26442/terarkh201890455-59
29. State Register of Medicines. Instructions for medical use of drug. Adempas. LP-№(00764)-(RG-RU). Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=25990db0-6a4c-43b4-a0cb-277fc2ff0d9c. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Адемпас - инструкция по применению. ЛП-№(000764)-(РГ-RU). Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=25990db0-6a4c-43b4-a0cb-277fc2ff0d9c]
30. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):25–31. [Russian: Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):25–31]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
31. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani H-A, Klinger JR, Langleben D et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1602425. DOI: 10.1183/13993003.02425-2016
32. Ghio S, Bonderman D, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis ED, Mitrovic V et al. Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat trial (LEPHT): rationale and design. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):946–53. DOI: 10.1093/eur-jhf/hfs071
33. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C et al. Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure (DILATE-1). *Chest*. 2014;146(5):1274–85. DOI: 10.1378/chest.14-0106
34. Sandner P, Stasch JP. Anti-fibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: A review of the preclinical evidence. *Respiratory Medicine*. 2017;122(Suppl 1):S1–9. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.08.022
35. Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch J-P. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2018;264:355–94. DOI: 10.1007/164_2018_197
36. Gheorghiadu M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314(21):2251–62. DOI: 10.1001/jama.2015.15734
37. 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
38. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, Vazquez-Tanus JB, Siu D, Ezekowitz J et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(22):e021094. DOI: 10.1161/JAHA.121.021094
39. 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/ehf.2221



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.