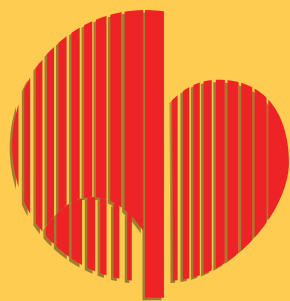


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2021

Том XVI



ISSN 2077-6764

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»  
Минздрава России

Издательство «Медиа Сфера»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал  
Выходит 4 раза в год

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

**Издательство «Медиа Сфера»:**

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-43-29  
Факс: (495) 482-43-12  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Адрес для корреспонденции:**

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»  
Отдел рекламы:  
Тел.: (495) 482-06-04  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки:  
Тел.: (495) 482-53-36  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Адрес редакции:**

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а  
Тел.: (495) 414-72-77  
e-mail: vestnik@cardioweb.ru  
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Адрес для подачи статей:  
<http://www.cochrane.ru>

Сотрудники редакции:  
д.м.н. А.Л. Комаров (научный редактор)  
Тел.: (495) 414-72-77  
М.В. Костюкевич  
e-mail: vestnik@cardio.ru

Оригинал-макет изготовлен  
Издательством «Медиа Сфера»  
Компьютерный набор и верстка:  
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова  
Корректор: Е.М. Кулыгина

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции.

Индексы по каталогу ООО «Агентство «Книга-Сервис»:  
29573 — на год, 38935 — на полугодие,  
АО «Агентство «Роспечат»:  
80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 18.05.2021  
Формат 60×90 1/8; тираж 3000 экз.  
Усл. печ. л. 9,5  
Заказ 21-Z-0762  
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 16

№ 1 • 2021

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Е.И. Чазов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

С.А. Бойцов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Р.С. Акчурун (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Парфенова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ**

С.Н. Наконечников (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.А. Скворцов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
А.С. Галевич (Казань, Россия), член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.  
С.П. Голицын (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.И. Капелько (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Р.С. Карпов (Томск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Ю.А. Карпов (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.В. Кухарчук (Москва, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
И.В. Медведева (Тюмень, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
Е.В. Ощепкова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
С.Н. Терешенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.б.н.  
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.  
В.П. Ширинский (Москва, Россия), профессор, д.м.н.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

К.Г. Адамян (Ереван, Армения), академик НАН, профессор, д.м.н.  
В.А. Азизов (Баку, Азербайджан), профессор, д.м.н.  
П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д.м.н.  
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д.м.н.  
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д.б.н.  
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия), академик НАН РБ, профессор, д.м.н.  
Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.  
М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия), профессор, д.м.н.  
О.Д. Остроумова (Москва, Россия), профессор, д.м.н.  
А.Ю. Постнов (Москва, Россия) д.м.н.  
А.Н. Рогоза (Москва, Россия), профессор, д.б.н.  
С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия), профессор, д.м.н.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: [www.mediasphera.ru](http://www.mediasphera.ru). Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».



Federal State budget organization National  
medical research center of cardiology  
of the Ministry of healthcare  
of the Russian Federation

## Russian Cardiology Bulletin

№1' 2021

Vol. XVI

# Russian Cardiology Bulletin

Vol. 16

No.1 • 2021

Journal is indexed in **RSCI (Russian Science Citation Index)**, **Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI)**, **Ulrich's Periodicals Directory**, **Google Scholar**.

### MEDIA SPHERA Publishing Group:

Dmitrovskoe sh. 46-2, Moscow,  
127238 Russia  
Tel.: (495) 482-43-29  
Fax: (495) 482-43-12  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

### Correspondence address:

Moscow, P.O. Box 54, 127238 Russia  
Media Sphera

Advertising department: (495) 482-06-04

E-mail: reklama@mediasphera.ru

Subscription department:

(495) 482-53-36

E-mail: zakaz@mediasphera.ru

### Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow  
3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya, 15a  
Phone: (495)414-72-77

**A.L. Komarov** (scientific editor)

**M.V. Kostyukevich**

e-mail: vestnik@cardio.ru

<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

### EDITOR-IN-CHIEF

**E.I. Chazov** (Moscow, Russia)

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

I.E. Chazova (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

E.V. Parfenova (Moscow, Russia)

### EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (Moscow, Russia)

### ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

G.G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia), V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan),  
P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia), R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan),  
V.Z. Lankin (Moscow, Russia), V.P. Masenko (Moscow, Russia),  
A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus), Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia),  
M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia), O.D. Ostroumova (Moscow, Russia),  
A.Yu. Postnov (Moscow, Russia), A.N. Rogoza (Moscow, Russia),  
S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia), A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ COVID-19

*Бойцов С.А.*

Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания . . . . . 5

*Ежов М.В., Попова М.Д., Алексеева И.А., Покровский Н.С., Палеев Ф.Н.*

Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии . . . . . 10

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И., Ялымов А.А., Веденикин Т.Ю., Попов М.А.*

Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития  
и возможности коррекции . . . . . 20

*Сумароков А.Б.*

Неприверженность к лечению при гиперлипидемии — фактор риска  
сердечно-сосудистого заболевания? . . . . . 28

*Тимофеева В.В., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Голицын С.П.*

Возможность использования магнитно-резонансной томографии сердца и методов  
электрокардиографии в стратификации риска внезапной аритмической смерти . . . . . 34

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Сидько А.Р., Осмак Г.Ж., Титов Б.В., Сухинина Т.С., Фаворова О.О.*

Полиморфные варианты генов *PIK3CA*, *CDKN2B-AS1* и *AGTR1* ассоциированы  
с возрастом дебюта инфаркта миокарда . . . . . 43

*Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Гаглоева Д.А., Лайович Л.Ю.,  
Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П.*

Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии  
фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического  
препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения . . . . . 49

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Аржанцев А.С., Данилов Н.М., Атанесян Р.В., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г.*

Перфорация легочных артерий при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики . . . . . 56

### УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ (СОКРАЩЕННАЯ ВЕРСИЯ)

*Сергиенко И.В., Аншелес А.А.*

Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты . . . . . 64

### ЮБИЛЕЙ

К 75-летию Р.С. Акчурина . . . . . 73

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** . . . . . 75

**ACTUAL PROBLEMS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE ERA OF THE COVID-19 PANDEMIC**

*Boytsov S.A.*  
Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular diseases ..... 5

*Ezhov M.V., Popova M.D., Alekseeva I.A., Pokrovsky N.S., Paleev F.N.*  
Novel coronavirus infection: from pathogenesis to therapy ..... 10

**REVIEWS**

*Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I., Yalymov A.A., Vedenikin T.Yu., Popov M.A.*  
In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment ..... 20

*Sumarokov A.B.*  
Non-compliance with treatment in patients with hyperlipidemia as a risk factor of cardiovascular disease ..... 28

*Timofeeva V.V., Mironova N.A., Stukalova O.V., Golitsyn S.P.*  
Cardiac magnetic resonance imaging and electrocardiography in sudden arrhythmic death risk stratification ..... 34

**ORIGINAL ARTICLES**

*Sidko A.R., Osmak G.Zh., Titov B.V., Sukhinina T.S., Favorova O.O.*  
Polymorphic variants of the PIK3CA, CDKN2B-AS1 and AGTR1 genes associated with age of myocardial infarction onset ..... 43

*Dzaurava Kh.M., Mironov N.Yu., Yuricheva Yu.A., Vlodzyanovsky V.V., Gagloeva D.A., Laiovich L.Yu., Malkina T.A., Zinchenko L.V., Sokolov S.F., Golitsyn S.P.*  
Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using domestic antiarrhythmic drug Refralon. Initial clinical results ..... 49

**CASE REPORT**

*Arzhantsev A.S., Danilov N.M., Atanesyan R.V., Danilushkin Yu.V., Matshin Yu.G.*  
Perforation of pulmonary arteries during transluminal balloon angioplasty ..... 56

**GUIDANCE (REDUCED VERSION)**

*Sergienko I.V., Ansheles A.A.*  
Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects ..... 64

**ANNIVERSARY**

By the 75<sup>th</sup> anniversary of R.S. Akchurin ..... 73

**INSTRUCTION FOR AUTHORS** ..... 75

## Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания

© С.А. БОЙЦОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены факты о значительной степени влияния эпидемий гриппа и новой коронавирусной инфекции на уровень смертности и госпитальной летальности среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями как вследствие непосредственного усугубления патологических процессов, так и вследствие снижения доступности медицинской помощи во время эпидемий. Показано, что связь между заболеваемостью гриппом и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется в течение двух месяцев после окончания сезонного подъема («отсроченная смертность»). Предварительные данные свидетельствуют о таком же характере связи между перенесенной коронавирусной инфекцией и повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие месяцы после выздоровления от нее. В наблюдательных и рандомизированных исследованиях показано, что вакцинация против гриппа снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смерти.

**Ключевые слова:** грипп, новая коронавирусная инфекция, сердечно-сосудистые заболевания.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Бойцов С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>; e-mail: [gendirector.cardio@gmail.com](mailto:gendirector.cardio@gmail.com)  
**Автор, ответственный за переписку:** Бойцов С.А. — e-mail: [gendirector.cardio@gmail.com](mailto:gendirector.cardio@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бойцов С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):5–9. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160115>

## Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular diseases

© S.A. BOYTSOV

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The author demonstrates significant influence of influenza and novel coronavirus infection epidemics on in-hospital and mid-term mortality of patients with cardiovascular diseases. This is the result of direct aggravation of pathological processes under infections and reduced availability of medical care during epidemics. The relationship between the incidence of influenza and cardiovascular mortality persists throughout 2 months after the end of epidemic («delayed mortality»). Preliminary evidence suggests a similar association between previous coronavirus infection and higher risk of cardiovascular mortality within several months after recovery. Observational and randomized studies revealed that influenza vaccination reduces the risk of cardiovascular complications and cardiovascular mortality.

**Keywords:** influenza, novel coronavirus infection, cardiovascular diseases.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Boytsov S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>; e-mail: [gendirector.cardio@gmail.com](mailto:gendirector.cardio@gmail.com)  
**Corresponding author:** Boytsov S.A. — e-mail: [gendirector.cardio@gmail.com](mailto:gendirector.cardio@gmail.com)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Boytsov SA. Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):5–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160115>

В период с середины 40-х до середины 50-х годов XX века, по определению А. Омран (1971), произошел так называемый «эпидемический переход», характеризующийся быстрым и выраженным уменьшением доли инфекционных заболеваний в структуре смертности населения [1].

Этот феномен связан, с одной стороны, с уменьшением смертности от инфекционных заболеваний вследствие начала широкого применения антибиотиков и с успешностью противоэпидемических мер, а с другой стороны, с ростом смертности от неинфекционных, в первую очередь сердеч-

но-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленным изменением характера питания и снижением физической активности населения развитых стран в результате урбанизации и технического прогресса.

### Грипп, острые инфекции и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Однако инфекционные заболевания не утратили свою значимость в плане влияния на смертность от неинфекционных заболеваний, таких как ССЗ и болезни органов дыхания. Данные о том, что эпидемии респираторных заболеваний сопровождаются повышением смертности населения от ССЗ, известны с начала 30-х годов XX века [2]. Как следует из результатов анализа Dutch Central Bureau of Statistics с 1967 по 1989 г., во время эпидемий гриппа на один официально зарегистрированный случай смерти непосредственно от гриппа приходится 2,6 случая смерти от причин, связанных с гриппом. При этом доля смертей от ССЗ составляет 47%, а от болезней органов дыхания — 23% [3]. Т.С. Салтыковой (2008) показано, что в Москве во время эпидемии гриппа в период 1992—2007 гг. между заболеваемостью гриппом и смертностью от ССЗ и болезней органов дыхания в различных возрастных группах имеется статистически значимая связь, при этом положительная корреляция между заболеваемостью гриппом и смертностью от ССЗ сохраняется и через 2 мес после окончания сезонного подъема, что, по определению автора, обозначено как «отсроченная смертность» [4]. Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в период с 1993 по 2000 г., продемонстрировало, что в период эпидемии гриппа по сравнению с межсезоньем риск смерти от инфаркта миокарда (ИМ) повышался на 30% и от ишемической болезни сердца (ИБС) — на 10% [5]. По данным 10-летнего анализа, доля смертей от ИМ, связанных с гриппом, составила 3,9—5,6% в Гонконге и 3,1—3,4% в Англии и Уэльсе. В период, когда заболеваемость гриппом была в 90-м процентиле, доля смертей от ИМ, связанных с гриппом, составляла 9,7—13,6% в Гонконге и 10,7—11,8% в Англии и Уэльсе [6].

Не только грипп, но и острые респираторные, а также инфекции мочевыводящих путей повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности ИМ и инсульта. В большом observationalном исследовании, выполненном L. Smeeth и соавт. (2004), показано, что острые инфекции нижних дыхательных путей повышают риск развития ИМ и инсульта в течение 90 дней (что тоже соответствует определению «отсроченная смертность») с максимальным — пятикратным увеличением риска развития ИМ и трехкратным — инсульта в течение первых трех суток. Инфекции мочевыводящих путей повышают риск развития ИМ в течение 7 дней, а инсульта — в течение 28 дней [7].

### Вакцинация против гриппа и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Логично предположить, что если инфекции повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, то их можно уменьшить посредством вакцинации. В том же исследовании L. Smeeth и соавт. (2004) показано, что вакцинация против гриппа снижает риск развития ИМ на 27% через 14 дней и на 13% к 28-му дню, а риск развития инсульта снижается на 28% к концу первой недели после вакцинации [7].

В нашей стране также проведено трехлетнее observationalное исследование, включавшее 817 человек, из них согласившихся на вакцинацию противогриппозной вакциной

было 367 (44,9%) человек, а отказавшихся — 450 (55,1%). Через год и через два года повторно пришли на визит 778 и 747 пациентов соответственно. После получения согласия проведена вакцинация соответственно 42,9 и 41,8% из них. При этом количество трижды вакцинированных пациентов составило 286 человек (77,9% от числа исходно вакцинированных), число трижды не вакцинированных — 379 (84,2%). В течение 36 месяцев после включения в исследование в группе вакцинированных выявлено статистически значимо меньшее, чем у не вакцинированных, число инфекционных событий (228 и 442,  $p < 0,0001$ ). В группе вакцинированных зарегистрировано статистически значимо меньшее число случаев ухудшения течения ССЗ на одного пациента ( $p = 0,04$ ), меньшее число госпитализаций по поводу ССЗ ( $p = 0,006$ ) по сравнению с невакцинированными. Суммарное число случаев ИМ, мозгового инсульта, смерти от ССЗ в группе вакцинированных было статистически значимо меньше (17), чем у невакцинированных (38),  $p = 0,03$ . Риск развития инфекционного заболевания и острого сердечно-сосудистого осложнения (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ) был статистически значимо ниже у вакцинированных — на 36% ( $p = 0,001$ ) и 59% ( $p = 0,008$ ) соответственно [8].

В плане негативного влияния острых респираторных инфекций и гриппа, в частности, наиболее уязвимой категорией больных считаются пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Метаанализ 6 когортных исследований с участием 179 158 пациентов с ХСН показал, что вакцинация против гриппа снижала риск смерти от всех причин (ОР=0,83; 95% ДИ 0,76—0,91), но не снижала риск смерти от ССЗ (HR=0,92; 95% ДИ 0,73—1,15; 2 исследования) и не снижала риск госпитализаций по всем причинам (HR=1,01; 95% ДИ 0,92—1,11; 2 исследования) [9].

Как известно, более достоверная информация может быть получена в ходе рандомизированных клинических исследований. В метаанализе, в который включено два рандомизированных клинических исследования ( $n = 959$ ), обнаружено значительное снижение риска смерти от ССЗ у вакцинированных пациентов на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,20—0,77), правда, при весьма значительной гетерогенности выборки ( $I^2 = 61,1%$ ,  $p = 0,077$ ) [10]. В 2021 г. заканчиваются сразу три больших исследования по оценке влияния вакцинации против гриппа на развитие ранних сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ССЗ (IVVE, IAMI и INVESTED). Предполагается, что величина эффекта от вакцинации против гриппа сопоставима с величиной эффекта, обусловленного существующими вторичными стратегиями профилактики ССЗ. В совокупности эти испытания дают возможность изучить кардиопротективные эффекты стандартных и высоких доз противогриппозных вакцин для пациентов с различными фенотипами ССЗ. Планируется также оценить взаимосвязи гуморального ответа на вакцинацию против гриппа и восприимчивости к COVID-19 и его тяжести у пациентов с высоким риском развития ССЗ.

В 2020 г. в российской публикации в порядке препринта представлена очень важная информация, что вакцинация против гриппа снижает риск перевода больных COVID-19 в отделение реанимации на 24%, потребность в механической искусственной вентиляции легких — на 26% и риск смерти — на 23% [11]. Эта информация подтверждается результатами исследования С. Zanetti и соавт. (2020), также представленными в качестве препринта [12], в котором на фоне вакцинации по поводу гриппа показано снижение смертности от ССЗ на 40%.



### Новая коронавирусная инфекция, смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний

Пандемия COVID-19 стала причиной резкого роста смертности от всех причин (общей смертности) и смертности от ССЗ. По литературным данным и данным из официальных источников (Центр по контролю над заболеваниями и профилактики (CDC), США), общая смертность при новой коронавирусной инфекции составляет 1,38% [13], что почти в 15 раз выше, чем при сезонном гриппе (0,0962%) [14]. В США еженедельные данные о приросте общей смертности публикует CDC. Расчет на основании этих данных позволяет сделать вывод о том, что относительно ожидаемого уровня общей смертности, рассчитанного в свою очередь на основе данных за период с 2015 по 2019 г., прирост общей смертности в США в 2020 г. составил 16,7% [15].

Прирост общей смертности в 2020 г. в европейских странах можно рассчитать на основании сопоставления представленных на сайте Eurostat [16] данных о среднеарифметическом значении общего количества смертей за период с 2015 по 2019 г. с общим количеством смертей в 2020 г. Последний показатель в свою очередь рассчитывается на основании информации о еженедельном количестве смертей в 2020 г., представленной на этом же сайте [17]. Согласно полученным данным, прирост общей смертности в 2020 г. в Германии составил 7,3%, во Франции — 12,4%, в Испании — 19,8%, в Польше — 20,8%.

Динамика показателей смертности от ССЗ во время первой (весенней) волны пандемии COVID-19 значительно варьировала в зависимости от региона земного шара, страны, а также внутри страны в зависимости от периода эпидемического процесса и ее региона. Так, в Англии и Уэльсе имел место пятикратный рост домашней смертности и смертности в домах ухода от ССЗ [18]. Примерно в это же время с 23.03.20 по 26.04.20 в центральной Германии (Гессен) общая смертность возросла на 2,6%, а смертность от ССЗ на 7,6% [19]. В шести крупнейших городах Бразилии в период с 12-й по 22-ю неделю 2020 г. прирост общей смертности колебался в диапазоне от 31 до 132%, смертности — от ССЗ от 10 до 46% [20]. В ранний период пандемии COVID-19 (14—17-я недели 2020 г.) в США в штатах с повышенной смертностью от всех причин коэффициент RR роста смертности от ССЗ варьировал от 0,9 (Монтана) до 2,8 (Нью-Джерси), при этом средний прирост смертности от ССЗ в стране составил 12% [21].

В РФ если на конец ноября, по данным Росстата, прирост общей смертности, как уже упоминалось, составил 13,7%, то на конец декабря прирост этого показателя по сравнению с 2019 г. составил 18%, а прирост смертности от ССЗ — 13%. При этом значительный рост смертности наблюдался только начиная с июня, тогда как в апреле еще продолжалось появившееся в январе ее снижение. В мае 2020 г. рост общей смертности составил только 5%. Наибольший рост общей смертности и смертности от ССЗ в 2020 г. в РФ имел место осенью и зимой (вторая волна и накопившиеся последствия обеих волн).

Всего, по данным Росстата на начало февраля 2021 г., в РФ в 2020 г. от коронавирусной инфекции умерли 99 982 человека, что составляет 4,7% от общего числа умерших в 2020 г. и 30,9% от величины прироста смертности от всех причин по сравнению с уровнем 2019 г. Между числом умерших от всех причин и умерших от ССЗ, с одной стороны, и числом умерших от коронавирусной инфекции,

с другой стороны, в субъектах РФ при использовании в анализе абсолютных значений имеется сильная статистически значимая корреляция (0,69 и 0,7 соответственно).

В то же время между показателями прироста числа умерших от всех причин и прироста числа умерших от ССЗ, с одной стороны, и показателем смертности от коронавирусной инфекции, с другой стороны, в субъектах РФ при использовании в анализе показателя смертности на 100 тыс. населения корреляция отсутствует (0,08 и 0,12 соответственно). Данный факт может быть объяснен тем, что 53,6% умерли от коронавирусной инфекции в 12 субъектах РФ с максимальным уровнем смертности от COVID-19 на 100 тыс. населения (в порядке убывания при расчете показателя смертности от COVID-19 на 100 тыс. населения: Санкт-Петербург, Московская область, Москва, Орловская область, Архангельская область, Хабаровский край, Ульяновская область, Омская область, Тверская область, Мурманская область, Свердловская область и Республика Калмыкия). Данный факт объясняется также тем, что коронавирусная инфекция оказывает существенное влияние на показатели смертности и после выписки больных из стационаров, когда люди умирают от заболеваний, обострившихся на фоне коронавирусной инфекции, что соответствует ранее упомянутому понятию «отсроченная смертность». Так, по данным D. Ayoubkhani и соавт. (2021), у лиц, перенесших COVID-19, в 3 раза большая частота сердечно-сосудистых осложнений отмечена в течение 140 дней наблюдения [22].

Из 700 больных с коронавирусной инфекцией, выписавшихся из ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, контакт установлен с 613 пациентами. Из них в течение последующих месяцев умерли 4,4% (27 человек). Данное значение существенно выше доли всех умерших в стране в 2019 г. (1,6%). Средний возраст умерших составил  $72,7 \pm 14,3$  года, из них имели ССЗ — 88,9%, сахарный диабет — 19,2%, хроническую обструктивную болезнь легких — 20%, бронхиальную астму — 8,0%, хроническую болезнь почек — 34,6%, онкологические заболевания — 11,5%. Среди ССЗ механизмами «отсроченной смертности» с наибольшей степенью вероятности являются острый коронарный синдром (ОКС) и острые нарушения мозгового кровообращения по причине учащения эпизодов атеротромбоза в соответствующих сосудистых бассейнах на фоне индукции воспалительного процесса в интиме артерий, а также провокация декомпенсации имевшейся сердечной недостаточности и жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Однако данные предположения требуют проверки.

Согласно данным Росстата за ноябрь 2020 г., прямое или существенное влияние фактора COVID-19 на уровень общей смертности в РФ имеет место в 72% случаев среди зарегистрированных умерших больных с диагнозом новой коронавирусной инфекции. Соответственно, COVID-19 не являлся основной причиной смерти и не оказал существенного влияния на летальный исход среди этих больных в 28% всех случаев.

### Госпитальная летальность при новой коронавирусной инфекции

Во время пандемии COVID-19 возросла не только смертность, но и госпитальная летальность среди больных с ССЗ. Несмотря на то, что смертность населения при новой коронавирусной инфекции выше, чем при сезонном гриппе почти в 15 раз, госпитальная летальность сре-



ди больных COVID-19 оказалась сопоставимой с летальностью при гриппе — 16,8 и 17% соответственно [23]. Этот факт может быть объяснен тем, что частота госпитализации при гриппе на момент публикации указанных статей была существенно ниже, чем при COVID-19, и обусловлена только крайне тяжелым течением с развитием осложнений.

По сообщению китайских авторов, уровень летальности среди больных, имеющих и не имеющих ССЗ, различался в 3,5 раза (16,7 и 4,7% соответственно) [24]. По данным анализа электронных медицинских карт из 54 медицинских информационных систем в США, опубликованного в отчете «Impact of Cardiovascular Disease on Outcomes Among Hospitalized COVID-19 Patients: Results From >14,000 Patients Across the U.S.», среди больных COVID-19 с ССЗ в период с января по май 2020 г. летальность составила: при артериальной гипертензии — 28,5%, при ИБС — 25,5%, при ХСН — 38,4% [25].

#### Пандемия COVID-19 и доступность оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Пандемия COVID-19 коснулась практически всех стран мира в плане снижения доступности оказания медицинской помощи больным с ССЗ. По данным CDC, в США в период с 15.03.20 по 25.05.20 произошло снижение числа обращений по поводу ИМ на 23% и инсульта на 20%. Имело место снижение доступности медицинской помощи: при ОКС — на 57%, остром нарушении мозгового кровообращения — на 56%, декомпенсации ХСН — на 55%. Количество чрескожных коронарных вмешательств сократилось на 44% (цитата по Vademecum: <https://vademec.ru/news/2020/05/14/issledovanie-v-ssha-za-dve-nedeli-kolichestvo-unikalnykh-patsientov-v-bolnitsakh-sokratilos-na-54-5-/>). В Германии число таких процедур уменьшилось на 35% [19]. В РФ, по данным анализа ситуации в регионах (Центральный, Уральский, Сибирский, Дальневосточный федеральные округа), проведенного в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, в условиях пандемии COVID-19 произошло снижение доступности медицинской помощи в первичном звене на 30–40%, на 20–25% возросло число случаев поздней госпитализации при неотложных состояниях со стороны сердечно-сосудистой системы и на 20–30% уменьшилось количество плановых госпитализаций по поводу ССЗ.

Специального внимания заслуживает тот факт, что в провинции L'Aquila (Центральная Италия), незначительно пострадавшей от пандемии COVID-19, число госпитализаций по всем причинам уменьшилось на 15%, а по поводу ССЗ — на 27% по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. Интервенционные и кардиохирургические вмешательства выполнялись реже на 26%. Отдельно

следует отметить, что в марте 2020 г. число случаев смерти от ССЗ в больницах по сравнению с мартом 2019 г. возросло с 6,8% до 11,9% ( $p=0,048$ ) [26]. Данные факты свидетельствуют о степени влияния фактора боязни пациентов заразиться новой коронавирусной инфекцией на объемы и своевременность оказания медицинской помощи, а в конечном итоге на показатели смертности населения от ССЗ в период пандемии COVID-19.

## Заключение

Накопленный в условиях пандемии COVID-19 опыт по организации оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в плане снижения негативных последствий свидетельствует о том, что особое внимание должно уделяться следующим вопросам:

- обеспечение диспансерного наблюдения за пациентами высокого риска (дистанционные контакты с пациентом, организация кабинетов для больных высокого риска, самоконтроль и дистанционный мониторинг уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, активный надомный патронаж средним медперсоналом, заочная выписка препаратов, доставка лекарств тяжелым больным силами волонтеров);
- сохранение системы оказания помощи больным с острым коронарным синдромом и другими неотложными состояниями, включая чрескожные коронарные вмешательства (рациональное планирование сил и средств, рациональное администрирование помощи на догоспитальном этапе);
- обеспечение оказания помощи при неотложных состояниях, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в стационарах, перепрофилированных для лечения COVID-19 (регулярные дистанционные консультации, создание бригад временного усиления отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии кардиологами и реаниматологами из других стационаров);
- сохранение доступности планового стационарного лечения с соблюдением противоэпидемических норм (создание наблюдательных отделений, своевременный тестовый контроль пациентов и сотрудников, стандартные противоэпидемические меры);
- сохранение доступности плановых оперативных вмешательств для пациентов, не инфицированных коронавирусом (чрескожные коронарные вмешательства, кардиохирургические операции, аритмологические вмешательства).

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declares no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1971;49(4):509-538. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x>
2. Collins SD. Excess Mortality from Causes Other than Influenza and Pneumonia during Influenza Epidemics. *Public Health Reports*. 1932;47(46):2159-2179. <https://doi.org/10.2307/4580606>
3. Sprenger MJ, Mulder PG, Beyer WE, Van Strik R, Masurel N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease. 1967—1989. *International Journal of Epidemiology*. 1993;22(2):334-340. <https://doi.org/10.1093/ije/22.2.334>
4. Салтыкова Т.С. Отсроченная смертность при гриппе и тактика вакцинации профилактики этой инфекции среди лиц пожилого возраста. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008;2:55-57.

- Saltykova TS. Delayed mortality in influenza and the tactics of vaccination of this infection among the elderly. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2008;2:55-57. (In Russ.).
5. Madjid M, Miller C, Zarubaev V, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, Filippov AE, Casscells SW. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *European Heart Journal*. 2007;28(10):1205-1210. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm035>
  6. Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, Leung GM, Lo SV, Wong CM, Ellis J, Pebody R, Smeeth L, Cowling BJ. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a Time Series Study in England and Wales and Hong Kong. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(12):1710-1718. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir171>
  7. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611-2618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
  8. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А., Белова О.А., Кравцова Е.А., Довгалевский П.Я., Фурман Н.В., Миронова А.А., Долотовская П.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Абрамова М.А., Белова Е.Н., Клышторный В.Г., Деев А.Д. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):703-710. Boytsov SA, Loukianov MM, Platonova EV, Gorbunov VM, Romanchuk SV, Nazarova OA, Belova OA, Kravtsova EA, Dovgalevsky PYa, Furman NV, Mironova AA, Dolotovskaya PV, Nekrasov AV, Puchkova NG, Abramova MA, Belova EN, Klyashorny VG, Deev AD. Efficiency of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases under dispensary observation in outpatient clinics: prospective follow-up monitoring data. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2016;12(6):703-710. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>
  9. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2020;106(5):350-357. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315193>
  10. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2009;9(10):601-610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6)
  11. Demkina AE, Morozov SP, Vladzimirskyy AV, Klyashorny VG, Guseva OI, Pugachev PS, Artemova OR, Reshetnikov RV, Gombolevskiy VA, Ryabina MN. Risk factors for outcomes of COVID-19 patients: an observational study of 795 572 patients in Russia. *medRxiv [Preprint]*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224253>
  12. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantuoni E, Parmigiani G, Marchionni L. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. *medRxiv [Preprint]*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>
  13. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020;20(6):669-677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
  14. Centers for Disease Control and Prevention. *Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States — 2018–2019 Influenza Season*. Accessed May 28, 2020. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html>
  15. Centers for Disease Control and Prevention. *Excess Deaths Associated with COVID-19. Provisional Death Counts for Coronavirus Disease (COVID-19)*. Accessed May 28, 2020. [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess\\_deaths.htm#dashboard](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm#dashboard)
  16. Eurostat. *Deaths by Age and Sex*. Accessed March 08, 2021. [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo\\_magec/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_magec/default/table?lang=en)
  17. Eurostat. *Deaths by Week and Sex*. Accessed March 08, 2021. [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo\\_r\\_mwk\\_ts/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_r_mwk_ts/default/table?lang=en)
  18. Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, Kwok CS, Roebuck C, Humberstone B, Denwood T, Luescher T, de Belder MA, Deanfield JE, Gale CP. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart*. 2021;107(2):113-119. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317912>
  19. Nef HM, Elasser A, Mollmann H, Abdel-Hadi M, Bauer T, Brück M, Eggebrecht H, Ehrlich JR, Ferrari MW, Fichtlscherer S, Hink U, Hölscher-mann H, Kacapor R, Koeth O, Korboukov S, Lamparter S, Laspoulas AJ, Lehmann R, Liebetrau C, Plücker T, Pons-Kühnemann J, Schächinger V, Schieffer B, Schott P, Schulze M, Teupe C, Vasa-Nicotera M, Weber M, Weinbrenner C, Werner G, Hamm CW, Dörr O; CoVCAD-Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on cardiovascular mortality and catheterization activity during the lockdown in central Germany: an observational study. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(2):292-301. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01780-0>
  20. Brant LCC, Nascimento BR, Teixeira RA, Lopes MACQ, Malta DC, Oliveira GMM, Ribeiro ALP. Excess of cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in Brazilian capital cities. *Heart*. 2020;106(24):1898-1905. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317663>
  21. Faust JS, Lin Z, Wright NK, Di Iorio MA, Walsh CD, Krumholz HM. Heart disease mortality during the early pandemic period in the United States. *medRxiv. [Preprint]*. 2020.08.16.20175406. <https://doi.org/10.1101/2020.08.16.20175406>
  22. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. *medRxiv. [Preprint]*. 2021.01.15.21249885. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>
  23. Khan MS, Shahid I, Anker SD, Solomon SD, Vardeny O, Michos ED, Fonarow GC, Butler J. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review. *BMC Medicine*. 2020;18(1):403. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01816-2>
  24. Li J, Guo T, Dong D, Zhang X, Chen X, Feng Y, Wei B, Zhang W, Zhao M, Wan J. Defining heart disease risk for death in COVID-19 Infection. *QJM*. 2020;113(12):876-882. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa246>
  25. *Impact of Cardiovascular Disease on Outcomes among Hospitalized COVID-19 Patients: Results From >14,000 Patients across the U.S.* Accessed March 08, 2021. <https://www.dicardiology.com/content/covid-19-patients-cardiovascular-disease-have-hospital-mortality-rates-%C2%A025-38-percent>
  26. Del Pinto R, Ferri C, Mammarella L, Abballe S, Dell'Anna S, Cicogna S, Grassi D, Sacco S, Desideri G. *Increased cardiovascular death rates in a COVID-19 low prevalence area. Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(10):1932-1935. <https://doi.org/10.1111/jch.14013>

Поступила 23.02.2021

Received 23.02.2021

Принята к печати 15.03.2021

Accepted 15.03.2021

## Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии

© М.В. ЕЖОВ<sup>1</sup>, М.Д. ПОПОВА<sup>2</sup>, И.А. АЛЕКСЕЕВА<sup>1</sup>, Н.С. ПОКРОВСКИЙ<sup>1</sup>, Ф.Н. ПАЛЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Минобрнауки России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) представляет собой быстро распространяющуюся глобальную угрозу. Возбудитель заболевания коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать тяжелые осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), острой дыхательной и полиорганной недостаточности и смерти. Летальность при COVID-19 составляет 2,3—4,2%, однако среди пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 она может достигать 49%. По современным представлениям, тяжелое течение болезни и смертность обусловлены, наиболее вероятно, развитием «цитокинового шторма», индуцированного вирусом SARS-CoV-2. У 10% пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявленное поражение легких, ОРДС и полиорганное поражение развиваются в течение 8—14 дней от возникновения заболевания. Поскольку эти процессы ассоциированы с избыточным образованием провоспалительных цитокинов, терапия, потенциально направленная против цитокинов и влияющая на возможные звенья патогенеза COVID-19, может улучшить течение заболевания и снизить заболеваемость и смертность.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм, интерлейкин-6.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ежов М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; e-mail: marat\_ezhov@mail.ru

Попова М.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5360-3900>; e-mail: mariapd1189@gmail.com

Алексеева И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>; e-mail: iralex66@mail.ru

Покровский Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5944-6427>; e-mail: nspokrovsky@gmail.com

Палеев Ф.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9481-9639>; e-mail: filipp@paleev.ru

**Автор, ответственный за переписку:** Палеев Ф.Н. — e-mail: filipp@paleev.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ежов М.В., Попова М.Д., Алексеева И.А., Покровский Н.С., Палеев Ф.Н. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):10–19. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>

## Novel coronavirus infection: from pathogenesis to therapy

© M.V. EZHOV<sup>1</sup>, M.D. POPOVA<sup>2</sup>, I.A. ALEKSEEVA<sup>1</sup>, N.S. POKROVSKY<sup>1</sup>, F.N. PALEEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Novel coronavirus infection pandemic (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019), is a rapidly spreading global threat. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) is a highly contagious agent causing severe viral pneumonia with acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute respiratory and multiple organ failure and mortality. COVID-19-associated case-fatality rate (CFR) is 2.3—4.2%. However, this value may be up to 49% in extremely severe cases. According to modern concepts, severe course of disease and mortality are most likely due to development of a «cytokine storm» induced by SARS-CoV-2. At least 10% of patients with severe COVID-19 will be eventually presented with lung injury, ARDS and multiple organ failure within 8—14 days after manifestation of disease. Excessive release of proinflammatory cytokines results ARDS and damage to various organs and tissues. Target therapy for cytokine storm and pathogenetic therapeutic approaches can improve course of disease and reduce morbidity and mortality.

**Keywords:** novel coronavirus infection, COVID-19, ARDS, SARS-CoV-2, cytokine storm, interleukine-6.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ezhov M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; e-mail: marat\_ezhov@mail.ru

Popova M.D. — <https://orcid.org/0000-0002-5360-3900>; e-mail: mariapd1189@gmail.com

Alekseeva I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>; e-mail: iralex66@mail.ru

Pokrovsky N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5944-6427>; e-mail: nspokrovsky@gmail.com

Paleev F.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9481-9639>; e-mail: filipp@paleev.ru

**Corresponding author:** Paleev F.N. — e-mail: filipp@paleev.ru



TO CITE THIS ARTICLE:

Ezhov MV, Popova MD, Alekseeva IA, Pokrovsky NS, Paleev FN. Novel coronavirus infection: from pathogenesis to therapy. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>

**Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2**

31 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проинформирована о выявлении в городе Ухань (провинция Хубэй) в Китайской Народной Республике (КНР) случаев пневмонии неизвестного происхождения [1]. 9 января 2020 г. власти страны установили, что возбудителем заболевания является новый бета-коронавирус, являющийся родственным вирусу — возбудителю тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)-2 (английская аббревиатура от Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 — SARS-CoV-2) (рис. 1) [2]. 11 февраля 2020 г. ВОЗ дала официальное название инфекции, возбудителем которой является новый коронавирус, — COVID-19 («COroNaVirus Disease 2019») [3]. 30 января 2020 г. ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию международного значения. 26 февраля 2020 г. темпы роста заболеваемости в мире превысили таковые в КНР. К 28 марта 2020 г. вирус SARS-CoV-2 стал причиной смерти почти 27 тыс. человек и инфицирования более чем 570 тыс. по всему миру [4]. За 6 месяцев распространения число инфицированных превысило 10 млн, а умерших — более 500 тыс. человек [5]. На 13 ноября 2020 г. ВОЗ насчитывает более 50 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 1270 тыс. смертей по всему миру с охватом 220 стран. В Российской Федерации (РФ) к окончанию 2020 г. ВОЗ зарегистрировано более 3,1 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 56 тыс. смертей [6].

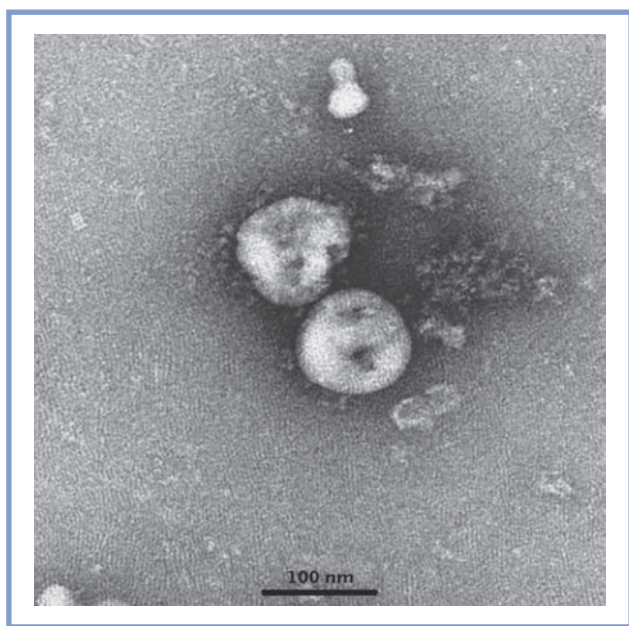


Рис. 1. Изображение вируса SARS-CoV-2, полученное с помощью электронного микроскопа (по N. Zhu и соавт., 2020 [2]).

Fig. 1. Visualization of SARS-CoV-2 with transmission electron microscopy (Zhu N. et al., 2020, [2]).

**Этиология. Инкубационный период и пути передачи**

Коронавирусы — это большое семейство вирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту (РНК) и имеющих на своей поверхности «шипы», что придает им сходство с короной при электронной микроскопии (см. рис. 1). Эти вирусы способны инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей они могут вызывать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) до ОРДС. Предположительно 2% населения являются здоровыми переносчиками коронавируса, которые вызывают от 5 до 10% сезонных ОРВИ [7]. SARS-CoV-2 относится к подроду сарбековирус, подсемейству ортокоронавирусов, группе бета-коронавирусов. J. Chan и соавт. (2020) показали, что генетическая последовательность SARS-CoV-2 на 89% схожа по геному с коронавирусом SARS-like-CoVZXC21 летучих мышей и на 82% сходна с последовательностью SARS-CoV, что указывает на его возможное происхождение [8]. SARS-CoV-2, наиболее вероятно, передался людям от летучих мышей через неизвестных промежуточных хозяев [9].

Это третья вспышка коронавирусной инфекции в XXI веке. Первая зарегистрирована в КНР с ноября 2002 г. по 2004 г., при этом заболело более 8 тыс. человек, летальность составила 11%. С 2004 г. по настоящее время новых случаев атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV, не зарегистрировано [10]. Вторая вспышка вызвана коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в Саудовской Аравии в 2012 г. К 2020 г. насчитывается 2494 случая заболевания, летальность составляет 34%. В настоящий момент вирус MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания в мире [11].

Анализ около 22 исследований показал, что коронавирусы человека, в том числе вирус MERS-CoV, могут сохранять жизнеспособность на различных поверхностях (металл, пластик, стекло) до 9 дней. Вирусы чувствительны к ультрафиолетовому облучению и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации (62–71% этиловый спирт, 0,5% раствор перекиси водорода или 0,1% раствор гипохлорита натрия) [12].

Вирус SARS-CoV-2 передается от человека к человеку преимущественно воздушно-капельным путем при кашле и чихании, воздушно-пылевым, а также контактным путем. Для снижения вероятности передачи и распространения вируса рекомендуется соблюдение общих гигиенических принципов, включая ношение масок или специальных респираторов, защиту глаз и ношение перчаток, смену одежды или ношение одноразовых халатов, а также соблюдение социальной дистанции [13]. Анализ сведений о вспышке COVID-19 в КНР показал, что до 80% случаев распространения вируса приходится на мало- и бессимптомных носителей заболевания, в том числе при близком контакте до 1,8 м (члены семьи, ухаживающий медперсонал и пр.) [14]. На основании сведений, полученных при анализе вспышки заболевания в Ухани, установлено, что инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 7 дней (медиана 5 дней, подобно случаям SARS-CoV) и может про-

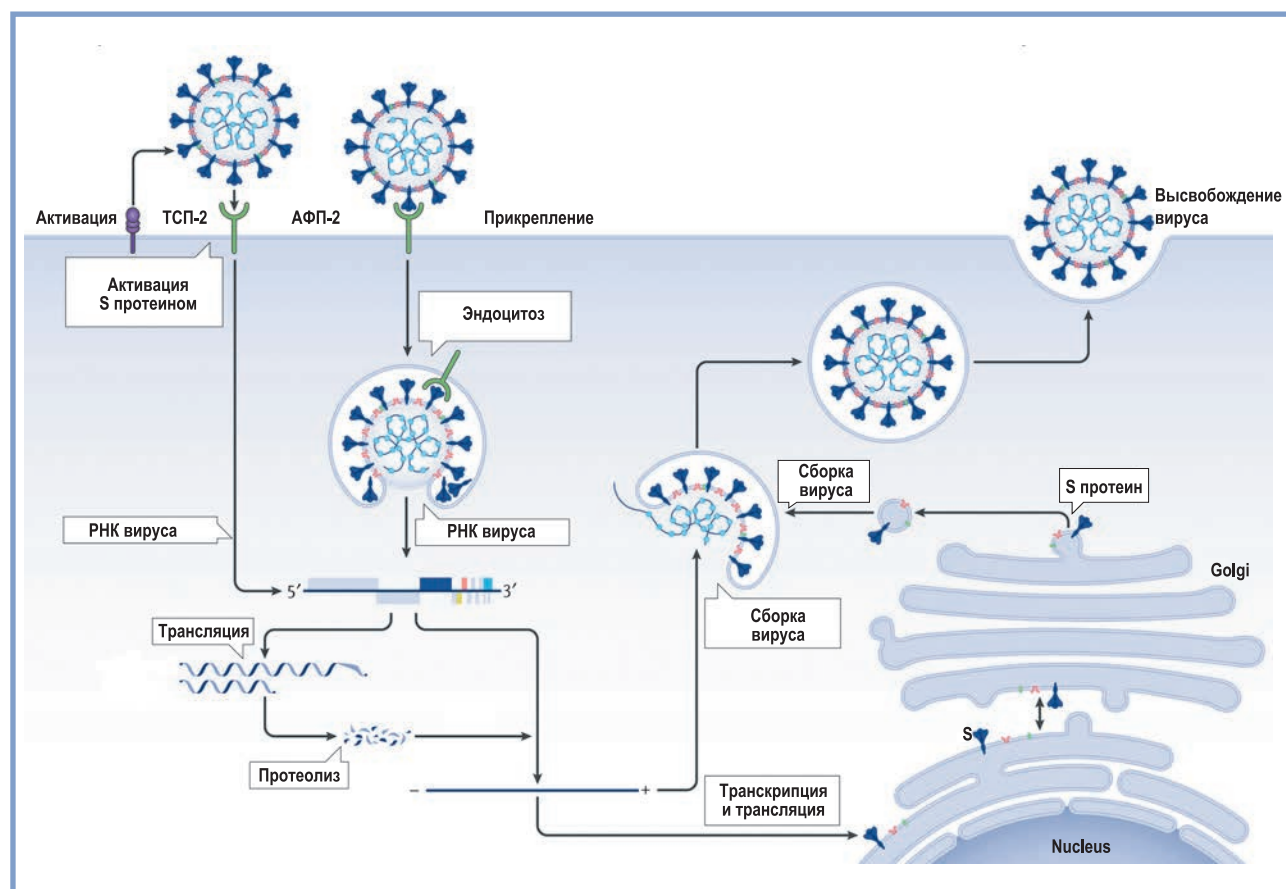


Рис. 2. Жизненный цикл SARS-CoV-2 (адаптировано по М. Nishiga и соавт., 2020 [21]).

ТСП-2 — трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа; АПФ-2 — рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа.

Fig. 2. Life cycle of SARS-CoV-2 (Nishiga et al., 2020 [21]).

TMPRSS2-2 — transmembrane serine protease 2; ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2.

должаться до 2 нед, в течение которых вирус может активно передаваться от человека к человеку [15].

### Патогенез

SARS-CoV-2 содержит положительную одноцепочечную РНК, которая кодирует 16 неструктурных белков и 4 основных структурных белка: гликопротеин шипа, протеин малой оболочки, матричный белок и белок нуклеокапсида. Гликопротеин шипа (S-протеин) связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), что является критическим моментом для проникновения вируса в клетку [8, 9]; АПФ-2 позитивные клетки считаются основной мишенью для вируса SARS-CoV-2. Корецептором проникновения вируса за счет активации S-протеина является клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (ТСП-2). Поскольку альвеолоциты 2-го типа (АТ-2) экспрессируют как рецепторы АПФ-2, так и ТСП-2, они являются основной мишенью SARS-CoV-2 в легких, что определяет их повреждение вплоть до развития диффузного альвеолярного поражения, клинически проявляющегося в виде тяжелой двусторонней пневмонии [16, 17]. Вероятно, активация АПФ-2 увеличивает проницаемость сосудов легких, что потенциально объясняет усиление повреждения легких при снижении экспрессии АПФ-2 [18]. Вместе с тем по современным представлениям рецепторы АПФ-2 и ТСП-2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов ды-

хания, пищеварения, сердечно-сосудистой системы, почек, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов [19]. Нуклеокапсидный белок вируса обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Потенциально эти клетки также могут стать мишенями SARS-CoV-2 [16, 17, 19]. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит. Есть данные о специфическом поражении сосудов (эндотелия), а также миокарда, почек и других органов. Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно, обсуждается возможность специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной лимфопении), синдрома активации макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [19]. Протеины малой оболочки и белок нуклеокапсида блокируют иммунные реакции на вирус [7]. Матричный белок отвечает за формирование оболочки вируса и трансмембранный транспорт нутриентов. После слияния с клеткой хозяина РНК вирусного генома высвобождается в цитоплазму и образуется комплекс репликации—транскрипции. Вновь сформированная вирусная РНК, нуклеокапсидные белки и гликопротеины оболочки собираются и образуют зачатки

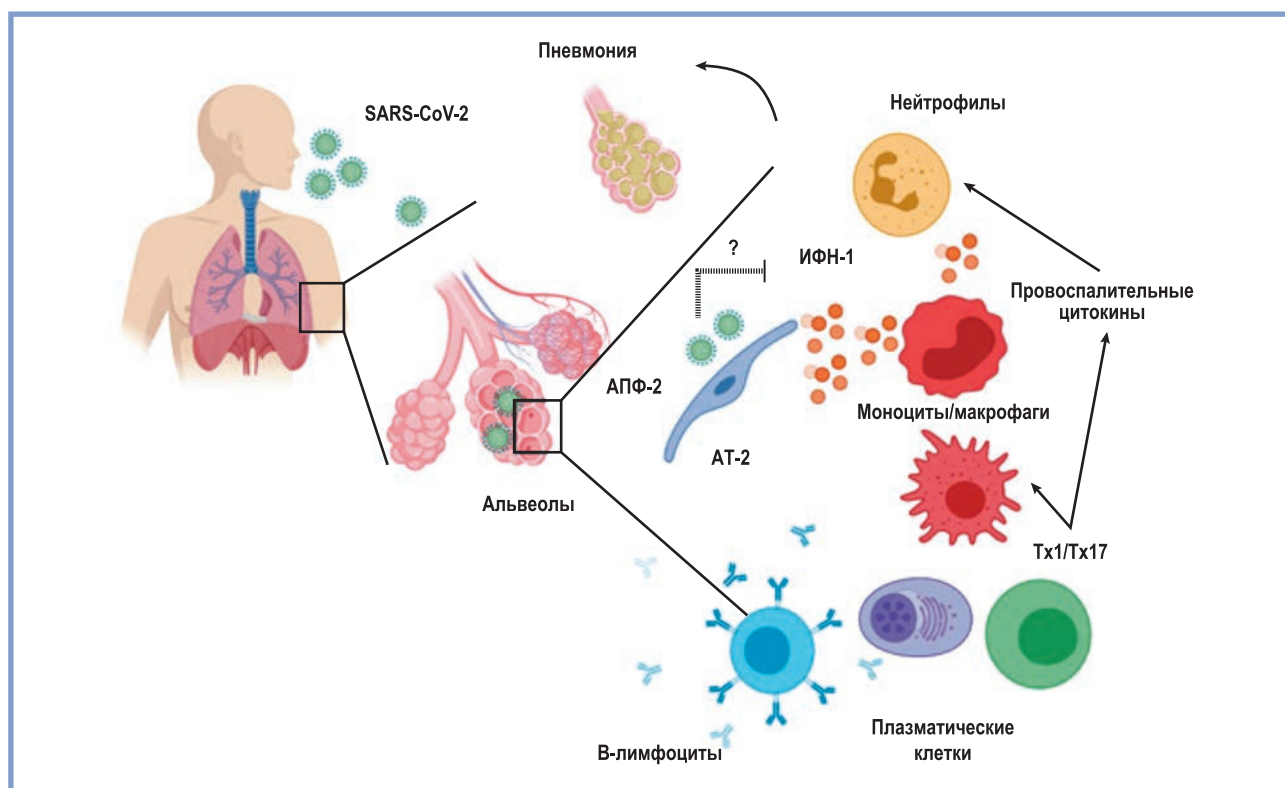


Рис. 3. Патогенез повреждения легких вирусом SARS-CoV-2 (адаптировано по E. Prompetchara и соавт., 2020) [22].

ИФН-1 — интерферон 1-го типа; АПФ-2 — рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа; АТ-2 — альвеолоциты 2-го типа; Тх1/Тх17 — Т-хелперы-1/Т-хелперы-17.

Fig. 3. Pathogenesis of SARS-CoV-2-related lung injury (E. Prompetchara et al., 2020) [22]).

IFN-1 — interferon type 1; ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2; AE-2 — alveolar epithelium type II; Th1/Th17 — T-helper-1/T-helper-17.

вирусных частиц. Везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной, высвобождая вирус [9, 20].

Рис. 2 иллюстрирует основные этапы проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку [21], рис. 3 — специфическое поражение легких при COVID-19 [22].

### Особенности клинической картины

Клиническая картина COVID-19 впервые описана в конце января 2020 г. С. Huang и соавт. на основании анализа 41 лабораторно подтвержденного случая заболевания пациентов, госпитализированных с пневмонией неизвестного происхождения с 16 декабря 2019 г. по 2 января 2020 г. в Ухани (КНР). Большинство (73%) из них — мужчины, средний возраст — 49 лет. Общими признаками начала заболевания были лихорадка (98%), малопродуктивный кашель (76%), миалгия или слабость (44%), у 55% пациентов отмечалась одышка. У всех пациентов при компьютерной томографии (КТ) выявлены признаки пневмонии, у 98% — двусторонняя пневмония; почти у 30% развилось тяжелое осложнение в виде ОРДС [23].

Выполненный позднее клинико-эпидемиологический анализ 72 314 случаев заболевания COVID-19 к 11 февраля 2020 г. в КНР показал, что более 44 000 (61,8%) случаев были лабораторно подтвержденными случаями заболевания, более 16 000 (22,4%) случаев — подозрительными, более 10 000 (14,6%) случаев — диагностированными клинически и 889 (1,2%) случаев — бессимптомными, лабораторно подтвержденными путем исследования биоло-

гического материала из назофарингеального мазка с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [24]. Подтвержденные случаи заболевания встречались среди всех возрастных групп, включая детей, вместе с тем почти 87% пациентов были в возрасте от 30 до 79 лет. Необходимо отметить, что у 81% пациентов заболевание протекало в легкой форме. Летальность (среди подтвержденных случаев) составила 2,3%, но у пациентов в возрасте от 70 до 79 она составила 8%, а среди пациентов 80 лет и старше — почти 15%, что свидетельствовало о потенциально более опасном и прогностически неблагоприятном течении заболевания у пожилых пациентов. Авторы выделили легкое, тяжелое и критическое течение COVID-19:

- легкое течение заболевания (без пневмонии или пневмония легкой степени) — у 81% пациентов;
- тяжелое течение заболевания (выраженная одышка, тахипноэ (частота дыхательных движений (ЧДД) более 30/мин), гипоксия ( $SpO_2$  93% и ниже), отношение  $PaO_2/FiO_2$  менее 300 и/или наличие инфильтративного поражения легких более 50% в течение 24–48 ч) — у 14% инфицированных пациентов;
- критическое течение заболевания (тяжелая дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная дисфункция/недостаточность) — у 5% пациентов, при этом летальность достигала 49% [24].

При анализе летальности в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний показано, что у пациентов без предшествующих сопутствующих заболе-



ваний она составила всего 0,9%. В то же время при наличии сопутствующей патологии показатель достигал 10,5% среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 6% — с артериальной гипертензией, 7,3% — с сахарным диабетом, 6,3% — с хроническими заболеваниями легких и 5,6% — с онкопатологией в анамнезе. Основной вывод анализа более 72 тыс. случаев заболевания COVID-19 в течение 40 дней распространения заключался в том, что новый коронавирус является высоко контагиозным с крайне высокой скоростью распространения. Летальность составила 2,3%, однако уровень летальности у пожилых пациентов, пациентов с сопутствующей патологией, а также крайне тяжелым течением COVID-19 может достигать 15–49% [24]. Летальность от COVID-19 к 5 марта 2020 г. в КНР и 82 странах мира составила 3,5 и 4,2% соответственно [25].

### Диагностика COVID-19

Диагноз COVID-19 основывается на клинических проявлениях болезни, результатах ПЦР-теста, КТ легких и лабораторных анализов. Решающее значение в установлении диагноза COVID-19 имеет определение РНК вируса SARS-CoV-2 в отделяемом слизистых верхних дыхательных путей с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени [2, 19, 20, 23].

КТ является методом выбора для выявления пневмонии COVID-19 даже на начальных стадиях. Ключевым признаком считается двустороннее полисегментарное поражение легких в виде субплевральных и перибронхиальных фокусов по типу «матового стекла» [23, 24, 26, 27]. Результаты КТ изменяются с течением времени. В первые 3–4 дня после начала заболевания обычно наблюдается нормальная картина, на 5–8-й день появляются очаги уплотнения по типу «матового стекла», через 14 дней в стадии разрешения выявляются фиброзные полосы, которые обычно исчезают через 1 мес [28, 29].

У пациентов с положительным ПЦР-тестом наиболее распространенными лабораторными признаками были лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка и других маркеров воспаления, повышение уровня сердечных биомаркеров, Д-димера, снижение уровня альбумина, а также различные отклонения показателей почечной (повышение уровня креатинина) и печеночной функций (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы) [30, 31]. У пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 значительно повышены уровни интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-7, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона гамма и др. [20, 23, 28, 32–34].

### Гемофагоцитарный лимфогистоцитоз и «цитокиновый шторм»

Иммунная система человека представляет собой уникальный механизм приспособления к воздействию различных, в том числе вирусных, патогенов. Эффективный врожденный ответ иммунной системы на вирус реализуется преимущественно через систему интерферона I-го типа (ИФН-1), который запускает каскадный механизм, приводящий в конечном итоге к блокированию репликации вируса и индукции эффективного иммунного ответа. Частью антивирусного ответа является активация высвобождения цитокинов различными иммунными клетками, включая

макрофаги, дендритные клетки, клетки-киллеры и адаптивные Т- и В-лимфоциты. Цитокины представляют собой группу иммунорегулирующих молекул, в том числе хемокины, интерлейкины, монокины, лимфокины. В свою очередь активация цитокинов регулируется системой JAK/STAT (Janus kinases/signal transducers and activators of transcription). Выброс цитокинов является необходимой частью любого воспалительного ответа. Однако в некоторых случаях реакция иммунной системы может быть избыточной и неконтролируемой и приводить к серьезным последствиям. Повышенные уровни цитокинов приводят к дисфункции эндотелия, сосудистому повреждению и поражению многих органов и систем. Этот феномен, представляющий собой выброс клетками иммунной системы преимущественно провоспалительных цитокинов, служит проявлением различных реакций гипервоспаления, которые носят общее название — синдромы высвобождения цитокинов.

Синдромы высвобождения цитокинов (СВЦ) или «цитокиновый шторм» (ЦШ) — группа расстройств с клиническими и лабораторными признаками чрезмерного системного воспаления, гемодинамической нестабильностью, полиорганной недостаточностью и, возможно, смертью; их эффективное лечение осуществляется иммуномодулирующими средствами, направленными на подавление избыточного иммуновоспалительного ответа. Гипервоспалительное расстройство — вторичный, то есть приобретенный, гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ) характеризуется чрезвычайно быстрой и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью, часто в сочетании с цитопенией и нарушенной функцией печени. Вторичный ГЛГ как гипервоспалительный синдром запускается инфекцией (включая SARS-CoV, MERS-CoV и др. [10, 11]), нарушениями при ревматических заболеваниях, а также заболеваниями крови (чаще лимфопролиферативными). Разновидностями СВЦ могут быть синдром активации макрофагов (САМ) (наблюдается при ревматических заболеваниях), САМ-подобный синдром (наблюдается при сепсисе), СВЦ (наблюдается при противораковой CAR T-клеточной терапии) [35]. Особую роль при СВЦ приобретает гиперферритинемия, наличие которой характерно для различных аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром. Ферритин может играть роль провоспалительной сигнальной молекулы, и гиперферритинемия может присутствовать при различных СВЦ, включая САМ и сепсис. Вместе с тем синтез ферритина опосредуется, в том числе, с помощью ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , которые образуются в избытке при этих патологических состояниях [36].

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, также возникает синдром вторичного ГЛГ, ЦШ [37], преимущественно за счет активации Т-хелперного клеточного ответа двух типов: Т-хелперов I-го типа (Тх-1) и Т-хелперов 17-го типа (Тх-17). Основные клинические признаки ГЛГ при COVID-19 включают непрекращающуюся лихорадку, повышение уровня ферритина, цитопению, а также поражение легких (включая ОРДС), встречающееся примерно у 50% пациентов [38, 39]. Отличие вызванного COVID-19 вторичного ГЛГ от других форм вирус-индуцированного ЦШ заключается в том, что органом-мишенью при этом становятся легкие; это связано с тропностью SARS-CoV-2 к легочной ткани. При тяжелом течении COVID-19 гиперцитокинемия в легких приводит к диффузному повреждению альвеол: образованию гиалиновых

мембран, тромбозу микрососудистого русла, фибриново-му экссудату и фиброзу (см. рис. 3). Эти патологические изменения обуславливают повреждение легких вплоть до развития диффузного альвеолярного поражения, которое проявляется в виде тяжелой двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии, клинического понятия ОРДС. Гиперцитокинемия при COVID-19 приводит к дисфункции эндотелия, сосудистому повреждению. При этом наблюдается специфическое вирусное и вызванное ЦШ (а в более поздние сроки, возможно, и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированного эндотелиита как основы характерной для COVID-19 микроангиопатии преимущественно легких, реже — других органов (миокарда, головного мозга и др.) и у ряда больных — различных органов и систем [19]. Далее разрушение эпителиального барьера может приводить к развитию вторичных осложнений — присоединению бактериальной инфекции, развитию сепсиса, септического шока, что, в свою очередь, усиливает воспаление [37]. ГЛГ также может проявляться тромбоэмболическими заболеваниями (ишемическим инсультом, инфарктом миокарда), энцефалитом, острой почечной и печеночной недостаточностью и васкулитом. Пациенты, у которых развился ГЛГ, имеют худший прогноз и повышенный уровень летальности [23, 28, 35]. Опыт лечения первичного и вторичного САМ/ГЛГ в ревматологической и гематологической практике, а также СВЦ предполагает раннее применение иммуносупрессивных препаратов и методов для предотвращения необратимого повреждения тканей и неконтролируемой полиорганной недостаточности.

#### Возможности терапии COVID-19

Лекарственную терапию COVID-19 можно разделить на этиотропную, патогенетическую и симптоматическую. Симптоматическая терапия COVID-19 осуществляется по основным принципам ведения ОРВИ и в данном обзоре не рассматривается.

#### Этиотропная (противовирусная) терапия

Поскольку именно репликация вируса SARS-CoV-2 в организме приводит к развитию проявлений заболевания, изучаются препараты, оказывающие блокирующее действие на различные стадии проникновения вируса в клетки организма. Большинство препаратов, используемых при лечении COVID-19, применялись при эпидемиях SARS-CoV или MERS-CoV или продемонстрировали эффективность *in vitro* [40—42]. Среди используемых этиотропных препаратов, применяемых в мире для лечения COVID-19, необходимо отметить лопинавир+ритонавир, хлорохин, гидроксихлорохин, препараты интерферонов, умифеновир, ремдесивир, осельтамивир, фавипиравир и др. [19]. Первоначально в Китае и различных странах мира широко применяли осельтамивир, комбинацию лопинавир+ритонавир, хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него [21], однако последующий опыт их применения не показал однозначно обнадеживающих результатов, поскольку препараты не способствовали повышению выживаемости или снижению частоты побочных реакций. Ремдесивир (GS-5734) представляет собой пролекарство 1'-цианозамещенного аналога аденозиннуклеотида и проявляет противовирусную активность широкого спектра действия против несколь-

ких РНК-вирусов. Этот препарат первоначально эффективно применяли против вируса Эбола. К 3 ноября 2020 г. единственным одобренным Food and Drug Administration (FDA) в США противовирусным препаратом является ремдесивир в качестве лекарства против COVID-19 для госпитализированных пациентов [43].

В РФ согласно 9-й версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) помимо ремдесивира одобрено применение следующих лекарственных средств: фавипиравир, умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), а также интерферон альфа [19]. Так, рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН- $\alpha$ 2b) для интраназального введения оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное и противовирусное действие. Механизм действия основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. Как правило, препарат используется в дозе 3000 МЕ интраназально 5 раз в сутки в течение 5 дней [19]. Вместе с тем необходимо констатировать, что на сегодняшний день не существует этиотропного лечения COVID-19 с однозначно доказанной эффективностью.

#### Возможности патогенетической терапии.

#### Способы медикаментозной и экстракорпоральной иммунокоррекции

В отсутствие эффективного этиотропного лечения представляется перспективным использование патогенетического лечения (иммунокоррекции). Учитывая важную роль ЦШ в развитии осложнений COVID-19 и нарушений функции различных органов и систем, следует использовать различные виды иммунокоррекции ЦШ, в том числе медикаментозные и экстракорпоральные. Медикаментозные методы включают применение препаратов, снижающих иммунный ответ. Экстракорпоральные методы направлены на очищение крови и организма больного в целом путем цитокиновой гемосорбции, селективной плазмодифiltrации и др.

#### Медикаментозная терапия

**Глюкокортикостероиды (ГКС).** Использование ГКС представляет собой один из важных моментов в лечении COVID-19. ГКС угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках ЦШ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС, сепсиса и смерти. Время начала применения и дозы ГКС определяет прогноз заболевания, особенно при тяжелом течении. Так, слишком раннее использование ГКС препятствует активации иммунной системы и может способствовать развитию осложнений. Напротив, применение ГКС на ранних стадиях развития ЦШ может уменьшать проявление ОРДС и сохранять функционирование органов и систем. В случаях тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 с прогрессирующим ухудшением показателей оксигенации, отрицательной динамикой в легких по данным КТ и нарушенным ответом иммунной системы оправдано применение ГКС в течение короткого периода (3—5 дней); рекомендована доза ГКС, эквивалентная дозе метилпреднизолона 1—2 мг на 1 кг массы тела в сутки [44]. Напротив, применение чрезмерных доз ГКС может спровоцировать иммуносупрессию с развити-

ем вторичных (бактериальных, грибковых) пневмоний, гипергликемию и прочее.

**Блокаторы интерлейкинов.** При развитии ЦШ наиболее активно высвобождающимися цитокинами являются ИЛ.

**Блокирование ИЛ-1.** Препарат анакинра, рекомбинантный антагонист ИЛ-1 $\beta$ , блокирует его биологическую активность. Препарат одобрен для лечения ряда патологических состояний, включая ревматоидный артрит, болезнь Стилла. Ранее показано, что применение препарата существенно повысило выживаемость у пациентов с сепсисом [45]. Появляются короткие сообщения об эффективности применения препарата при клинике ЦШ у больных с COVID-19. Так, G. Cavalli и соавт. сообщили о применении анакинры в высоких дозах у 29 пациентов с COVID-19 и ОРДС, отметили безопасность применения препарата и его эффективность у 72% пациентов [46]. T. Huet и соавт. также сообщили, что применение анакинры у 52 пациентов с тяжелым течением COVID-19 оказалось достаточно безопасным и эффективным, снизив как необходимость в проведении искусственной вентиляции легких, так и смертность [47]. Небольшой ретроспективный анализ применения другого блокатора ИЛ-1 — канакинумаба, моноклонального антитела против ИЛ-1 $\beta$ , эффективного при лечении системного ювенильного идиопатического артрита и других аутовоспалительных синдромов, у 10 пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией и ЦШ продемонстрировал значительное улучшение клинического течения заболевания с регрессом признаков воспаления и гипоксемии [48]. В настоящий момент проводится III фаза исследования с применением *канакинумаба* у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (NCT04362813) [49].

**Блокирование ИЛ-6.** Анти-ИЛ-6 средства представляют собой класс препаратов с противовоспалительными свойствами, действие которых направлено либо против ИЛ-6, либо против рецептора ИЛ-6. Тоцилизумаб — моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6, которое связывается с мембраносвязанным и растворимым рецептором к ИЛ-6, тем самым предотвращая последующий сигнальный каскад и останавливая воспалительную реакцию. Данный препарат широко используется при лечении хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита). Предполагалось, что применение тоцилизумаба при лечении больных COVID-19 с клиникой ЦШ снизит степень клинических проявлений и тяжесть течения заболевания. И действительно, в недавнем исследовании с применением тоцилизумаба у 83% пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечалось улучшение клинического статуса и лабораторных показателей и лишь у 17% потребовалось короткое пребывание в реанимации [50]. Аналогично два небольших ретроспективных исследования эффективности тоцилизумаба у больных с тяжелым течением COVID-19 в КНР показали, что применение препарата приводило к быстрому клиническому улучшению без тяжелых побочных эффектов [51, 52]. Во Франции выполнено плацебо-контролируемое исследование CORIMUNO-TOCI (NCT04331808) применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией, показавшее уменьшение потребности в инвазивной и неинвазивной вентиляции легких, а также снижение смертности к 14-му дню у больных, получивших терапию тоцилизумабом, по сравнению со стандартным лечением [49, 53]. Аналогично по данным многоцентрового исследова-

ния, выполненного в США (68 центров, 4 485 пациентов с тяжелым/критическим течением COVID-19, поступивших в отделение реанимации), применение тоцилизумаба в течение первых 2 суток после поступления уменьшило внутригоспитальную смертность [54]. Тоцилизумаб в настоящий момент включен в большинство практических рекомендаций по ведению пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 [19]. Текущие данные показывают, что тоцилизумаб относительно эффективен и безопасен, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении. Помимо этого, ингибитор рецептора ИЛ-6 сарилумаб используется в клиническом исследовании NCT04327388 у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 [49]. Продолжается исследование NCT04380961 препарата сирукумаб, антитела против ИЛ-6 [49]. Возможно, перспективным станет использование препарата силтуксимаб, рекомбинантного моноклонального антитела, связывающего ИЛ-6.

Таким образом, ингибиторы интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6 могут стать важным альтернативным лечением гиперцитокинемии при COVID-19, однако в настоящий момент сведений об их эффективности и безопасности еще недостаточно для окончательных рекомендаций.

**Ингибиторы янус-киназ (ингибиторы ЯК) (Janus kinases/JAK).** Группа ингибиторов янус-киназ, в частности, ингибиторы адаптор-ассоциированной протеинкиназы 1-го типа и 2-го типа (ААК-1, ААК-2), играют роль в эндоцитозе вирусных частиц. Ингибиторы ААК рассматриваются как потенциальные кандидаты при лечении тяжелых форм COVID-19. Так, ингибитор ЯК барицитиниб — один из первых возможных кандидатов в силу относительной безопасности применения [55]. В настоящий момент проходят несколько исследований с использованием других ингибиторов ЯК, включая федратиниб и руксолитиниб [37, 56]. Вместе с тем имеется риск, что ингибиторы ЯК могут влиять на активность множества провоспалительных цитокинов, включая интерферон- $\alpha$  — потенциальный медиатор противовирусного иммунного ответа, в связи с чем использовать эти препараты при присоединении вторичных инфекций необходимо с осторожностью [57].

**Блокирование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ).** Как упоминалось ранее, у пациентов с COVID-19 часто присутствует лимфопения, степень и продолжительность сохранения которой являлись предикторами неблагоприятного течения заболевания и смерти [23, 30, 31, 33, 34]. Используя продемонстрированную *in vivo* способность рекомбинантного ГКСФ (реГКСФ) увеличивать количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, L. Cheng и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании оценили эффективность применения реГКСФ у 200 госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией и лимфопенией по сравнению со стандартным лечением. У больных, получивших терапию реГКСФ, показаны меньшая частота 21-дневной летальности (2% по сравнению с 10%), а также меньшая частота прогрессирования заболевания (2% по сравнению с 15%), чем при стандартном лечении [58].

**Иммуноглобулины.** Внутривенное введение иммуноглобулинов широко применяется при лечении аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [19, 39]. Потенциально перспективным является использование иммуноглобулин-содержащего поликлонального иммуногло-



булина G, выделенного от здоровых доноров и вводимого внутривенно для терапии больных COVID-19, хотя однозначно польза данного лечения не доказана [59].

### Использование плазмы переболевших COVID-19

Использование плазмы реконвалесцентов после перенесенного заболевания с антителами против COVID-19 также представляет интерес. Так, выполненный K. Rajendran и соавт. систематический обзор 5 исследований эффективности подобной терапии у больных с COVID-19 показал, что она может уменьшать смертность у больных, находящихся в критическом состоянии, увеличивать титр нейтрализующих антител и приводить к значительному улучшению клинического состояния больных [60]. Необходимо отметить, что польза от плазмы тем больше, чем ранее она используется — в самый ранний период развития заболевания за счет преимущественно прямой нейтрализации вируса. Окончательный ответ о роли применения плазмы реконвалесцентов при COVID-19 будет дан после получения результатов ряда других исследований.

### Экстракорпоральные методы детоксикации и гемокоррекции

Нефармакологический подход к ведению пациентов с COVID-19 возможен с применением различных методов очищения крови. Используются различные экстракорпоральные методы, включая гемосорбцию цитокинов, селек-

тивную и каскадную плазмофильтрацию, заместительную почечную терапию, селективную гемосорбцию липополисахаридов по отдельности или в сочетании, для ведения пациентов с тяжелым течением COVID-19 в отделениях интенсивной терапии [61, 62, 63]. Показанием для назначения данных методов являются прогрессирующая дыхательная недостаточность и/или полиорганная недостаточность и такие осложнения как сепсис и септический шок.

## Заключение

Окончательный ответ на вопрос об адекватном, эффективном, безопасном и улучшающем прогноз лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией еще не дан. В настоящее время во всем мире проводится большое число исследований эффективности и безопасности различных стратегий ведения больных с этой патологией; зачастую необходимо сочетание методов лечения для спасения жизни конкретного пациента. Анализ результатов исследований применения и внедрения инновационных методов и препаратов, дальнейшее изучение развития пандемии COVID-19 в режиме реального времени, без сомнения, дадут ответы на стоящие перед всем человечеством вопросы.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organisation. Pneumonia of unknown cause — China. Disease outbreak news. 5 January 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- WHO Timeline - COVID-19. Accessed March 05, 2021. (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>
- World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 68. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331614>
- COVID-19, MERS & SARS. NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (n.d.). Accessed February 28, 2020. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19>
- World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Weekly epidemiological update — 29 December 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-29-december-2020>
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*. 2020;9(1):221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
- Tahiri U, Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen L-L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020;10:313-319. <https://doi.org/10.1016/j.jpaha.2020.03.009>
- Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8 (suppl 1):9-14. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x>
- Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Accessed February 20, 2020. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *The Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246-251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2020;67(5):568-576. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01591-x>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, Cui Y, Fu RB, Dong YZ, Chi XY, Zhang MY, Liu K, Cao C, Liu B, Zhang K, Gao YW, Lu B, Chen W. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1583-1591. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research*. 2015;202:120-134. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>
- Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2020;14(4):407-412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
- Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Angiotensin II suppression in SARS-CoV-2 infection: a therapeutic approach. *Nefrologia*. 2020;40(3):213-216. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.06.014>

19. Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020). М.: Минздрав РФ; 2020.
20. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KSen, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
21. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews. Cardiology*. 2020;17(9):543-558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
22. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2020;38(1):1-9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
25. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(6):1339-1441. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>
26. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020;295:210-217. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
27. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020;20(4):425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
28. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kuttly S. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
29. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacob A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295:685-691. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
30. Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, Johnson KW, Danieletto M, Golden E, Meyer D, Singh M, Somani S, Kapoor A, O'Hagan R, Manna S, Nangia U, Jaladanki SK, O'Reilly P, Huckins LM, Glow P, Kia A, Timsina P, Freeman RM, Levin MA, Jhang J, Firpo A, Kovatch P, Finkelstein J, Aberg JA, Bagiella E, Horowitz CR, Murphy B, Fayad ZA, Narula J, Nestler EJ, Fuster V, Cordon-Cardo C, Charney D, Reich DL, Just A, Bottinger EP, Charney AW, Glicksberg BS, Nadkarni GN; Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *British Medical Journal Open*. 2020;10(11):e040736. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040736>
31. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinico-pathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family Medicine and Community Health*. 2020;8(2):e000406. <https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000406>
32. Perlman S. COVID-19 poses a riddle for the immune system. *Nature*. 2020;584(7821):345-346. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02379-1>
33. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin Y, fan, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*. 2020;80(6):656-665. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
34. Yin Q, Fu Z, Xie, J, Yang J, Li F, Zhu W, Yu Y, Zhang J. Analysis of Risk Factors of Severe COVID-19 Patients. *BMC Infectious Diseases*. 2020;1-14. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-23272/v1>
35. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620-2629. <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023903>
36. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Pioli C, Sesti G, Laganà B. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3330. <https://doi.org/10.3390/ijms21093330>
37. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 2020;53(3):368-370. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
38. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
39. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(5):102523. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
40. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARSCoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):186. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
41. Yang Y, Peng F, Wang R, Yange M, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J, Chang C. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102434. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
42. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
43. COVID-19 treatment guidelines. *Antiviral Drugs that are Approved or Under Evaluation for the Treatment of COVID-19*. Accessed February 20, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy>
44. Qin YY, Zhou YH, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, Chen YK. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9):1080-1086. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000791>
45. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Critical Care Medicine*. 2016;44(2):275-281. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
46. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, Oltolini C, Castiglioni B, Tassan Din C, Boffini N, Tomelleri A, Farina N, Ruggeri A, Rovere-Querini P, Di Lucca G, Martinenghi S, Scotti R, Tresoldi M, Ciceri F, Landoni G, Zangrillo A, Scarpellini P, Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet. Rheumatology*. 2020;2(6):325-331. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30127-2)
47. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, Sacco E, Naccache JM, Bézie Y, Laplanche S, Le Berre A, Le Pavec J, Salmeron S, Emmerich J, Mourad JJ, Chatellier G, Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet. Rheumatology*. 2020;2(7):393-400. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
48. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F, Vecchiet J, Falasca K. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *The Lancet. Rheumatology*. 2020;2(8):457-458. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30167-3)
49. CORIMUNO-19 — Tocilizumab Trial — TOCI (CORIMUNO-TOCI) (CORIMUNO-TOC). Accessed March 05, 2021. <https://clinicaltrials.gov>

50. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Ikitimur B, Uysal H, Islamoglu MS, Ozcan E, Aktepe E, Yavuzer H, Cengiz M. Tocilizumab challenge: A series of cytokine storm therapy experiences in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(11):2648-2656. <https://doi.org/10.1002/jmv.26111>
51. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(20):10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
52. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):814-818. <https://doi.org/10.1002/jmv.25801>
53. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181(1):32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
54. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, Brenner SK, Leonberg-Yoo A, Schenck EJ, Radbel J, Reiser J, Bansal A, Srivastava A, Zhou Y, Finkel D, Green A, Mallappallil M, Faugno AJ, Zhang J, Velez JCQ, Shaefi S, Parikh CR, Charytan DM, Athavale AM, Friedman AN, Redfern RE, Short SAP, Correa S, Pokharel KK, Admon AJ, Donnelly JP, Gershengorn HB, Douin DJ, Semler MW, Hernán MA, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. Association between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181(1):41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
55. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, Rawling M, Savory E, Stebbing J. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):30-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
56. Goker Bagca B, Biray Avci C. The potential of JAK/STAT pathway inhibition by ruxolitinib in the treatment of COVID-19. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2020;54:51-62. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.013>
57. Praveen D, Puvvada RC, M VA. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(5):105967. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
58. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, Zhang NF, Lei CL, Hu Y, Chen AL, Li SY, Zhuo C, Deng XL, Cheng FJ, Gao Y, Zhang JH, Xie JX, Peng H, Li YX, Wu XX, Liu W, Peng H, Wang J, Xiao GM, Chen PY, Wang CY, Yang ZF, Zhao JC, Zhong NS. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2021;181(1):71-78. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503>
59. Jawhara S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(7):2272. <https://doi.org/10.3390/ijms21072272>
60. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1475-1483. <https://doi.org/10.1002/jmv.25961>
61. Ma J, Xia P, Zhou Y, Liu Z, Zhou X, Wang J, Li T, Yan X, Chen L, Zhang S, Qin Y, Li X. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19. *Clinical Immunology*. 2020;214:108408. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108408>
62. Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Banisaeed N, Streiff MB. Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy for Critically Ill COVID-19 Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020;35(9):827-835. <https://doi.org/10.1177/0885066620940259>
63. Соколов А. А., Соколов Д. В., Певзнер Д. В., Попов А. В., Донских В. В. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции: обзор возможностей // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020;17(4):31-40. Sokolov A.A., Sokolov D.V., Pevzner D.V., Popov A.V., Donskikh V.V. Extracorporeal blood purification in the complex treatment of the novel coronavirus infection: the review of opportunities. *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2020;17(4):31-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-31-40>

Поступила 05.02.2021

Received 05.02.2021

Принята к печати 06.02.2021

Accepted 06.02.2021



## Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции

© Д.В. ШУМАКОВ<sup>1</sup>, Г.Г. ШЕХЯН<sup>1</sup>, Д.И. ЗЫБИН<sup>1</sup>, А.А. ЯЛЫМОВ<sup>1</sup>, Т.Ю. ВЕДЕНИКИН<sup>2</sup>, М.А. ПОПОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Широкое распространение интервенционных методов лечения ишемической болезни сердца при атеросклеротическом поражении коронарного русла позволило значительно увеличить безопасность и эффективность чрескожных вмешательств как в ранние сроки после их проведения, так и в более поздней перспективе. Вместе с тем у ряда пациентов имеются очевидные проблемы, обусловленные развитием одного из самых нежелательных осложнений — рестеноза стента. Настоящий обзор посвящен анализу клинических проявлений рестеноза, механизмов его развития, описанию факторов риска возникновения данного осложнения и способов лечения.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, стент, стент с лекарственным покрытием, рестеноз стента, ишемическая болезнь сердца.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шумаков Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>  
Шехян Г.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0442-644X>  
Зыбин Д.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>  
Ялымов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5322-3369>  
Веденикин Т.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-5321-676X>  
Попов М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>; e-mail: [popovcardio88@mail.ru](mailto:popovcardio88@mail.ru)  
**Автор, ответственный за переписку:** Попов М.А. — e-mail: [popovcardio88@mail.ru](mailto:popovcardio88@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шумаков Д.В., Шехян Г. Г., Зыбин Д.И., Ялымов А.А., Веденикин Т.Ю., Попов М.А. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):20–27. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601120>

## In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment

© D.V. SHUMAKOV<sup>1</sup>, G.G. SHEKHAN<sup>1</sup>, D.I. ZYBIN<sup>1</sup>, A.A. YALYMOV<sup>1</sup>, T.YU. VEDENIKIN<sup>2</sup>, M.A. POPOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Veresaev Moscow City Hospital, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The widespread use of interventional treatment of atherosclerotic coronary lesions has significantly increased early and long-term safety and effectiveness of percutaneous procedures. At the same time, in-stent restenosis as one of the most undesirable complications occurs in some patients. This review is devoted to clinical manifestations of restenosis, pathogenesis of this process, risk factors and treatment of this adverse event.

**Keywords:** percutaneous coronary intervention, stent, drug-eluting stent, in-stent restenosis, coronary artery disease.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shumakov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>  
Shekhyan G.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0442-644X>  
Zybin D.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>  
Yalymov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5322-3369>  
Vedenikin T.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-5321-676X>  
Popov M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>; e-mail: [popovcardio88@mail.ru](mailto:popovcardio88@mail.ru)  
**Corresponding author:** Popov M.A. — e-mail: [popovcardio88@mail.ru](mailto:popovcardio88@mail.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Shumakov DV, Shekhyan GG, Zybin DI, Yalymov AA, Vedenikin TYu, Popov MA. In-stent restenosis: symptoms, hemodynamic signs, pathogenesis and treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):20–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601120>

Последние десятилетия ознаменовались быстрым экономическим ростом во многих странах, что привело к значительному изменению условий жизни и улучшению ее качества. Вместе с тем приверженность к нездоровому питанию, широкое распространение артериальной гипертензии, снижение уровня физической активности, курение и прочие факторы, провоцирующие развитие атеросклероза, в том числе атеросклероза коронарных артерий, вывели ишемическую болезнь сердца (ИБС) на лидирующие позиции по уровню смертности и инвалидизации в мире [1].

Широкое распространение чрескожного вмешательства (ЧКВ), в том числе стентирования коронарных артерий, в лечении различных форм ИБС привело к прогрессивному увеличению количества рестенозов, что является в настоящий момент одной из самых обременительных проблем в интервенционной кардиологии [2].

Достоверно установить частоту развития рестеноза после ЧКВ непросто. По различным данным, в период до появления коронарных стентов после проведения баллонной ангиопластики частота рестеноза достигала 32–55%. Однако за последние 20 лет в практику внедрен ряд технических улучшений, целью которых служило снижение количества случаев рестеноза. Вначале появились голометаллические стенты (ГМС), применение которых позволило снизить частоту рестеноза до 17–41%, затем — стенты с лекарственным покрытием (ЛП) первого и второго поколения и баллоны с ЛП, внедрение которых способствовало уменьшению количества случаев рестеноза до 10% и ниже [3–5].

Эти нововведения привели к тому, что пациентам, которые ранее были бы подвергнуты хирургической реваскуляризации (поражение ствола левой коронарной артерии, сложные бифуркационные поражения, стенозы с выраженной кальцификацией), стали проводить ЧКВ. Как следствие, появилось несоответствие в количестве рестенозов по данным различных регистров, включающих пациентов с более тяжелыми поражениями и показывающих более высокий уровень рестенозов по сравнению с рандомизированными исследованиями [6].

В большинстве клинических исследований рестеноз определяли как уменьшение просвета сосуда после ЧКВ на 50% по сравнению с исходным диаметром [7]. В клинической практике наиболее широко применяемое определение рестеноза предложено Academic Research Consortium (ARC) и используется в случае необходимости повторной реваскуляризации из-за появления ишемии, включает сужение просвета более чем на 70% или сужение более чем на 50%, сопровождающееся стенокардией, объективными признаками ишемии в покое или при нагрузке или патологическими показателями функциональных инвазивных тестов, таких как фракционный резерв кровотока (ФРК) более 0,8 [8].

Во многих случаях рестеноз можно рассматривать как относительно доброкачественное состояние, обычно проявляющееся симптомами стабильной стенокардии, однако есть сведения о том, что рестеноз стента является независимым фактором риска летального исхода, так же, как другие важные клинические факторы — возраст, пол, сахарный диабет, курение, аортокоронарное шунтирование и снижение фракции выброса левого желудочка [9]. У многих пациентов рестеноз может проявиться нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, в том числе с летальным исходом [10]. В зависимости от срока развития с момента имплантации стента рестеноз можно классифи-

цировать как острый (в течение 24 ч), подострый (от 24 ч до 30 дней), поздний (от 30 дней до 1 года) и очень поздний (более 1 года) [11].

### Клинические проявления рестеноза

Некоторые случаи рестеноза могут не проявляться клинически, вероятно, вследствие формирования коллатерального кровотока, но многие пациенты испытывают симптомы стенокардии, которые отмечались до проведения ЧКВ. Следует также отметить, что симптомы ишемии миокарда у пациентов с ИБС в анамнезе и предшествующей имплантацией стента могут быть в результате неполной реваскуляризации, тромбоза стента или прогрессирования заболевания в другой области. Пациенты с неполной реваскуляризацией нередко испытывают остаточные симптомы коронарной ишемии с момента проведения ЧКВ, вместе с тем тромбоз стента обычно проявляется остро, часто развитием инфаркта миокарда.

Ряд авторов указывает на частое развитие нестабильной стенокардии (26–53%) и инфаркта миокарда (3,5–20%) у пациентов с рестенозом после имплантации ГМС, сходные данные получены и у пациентов после установки стента с ЛП [12, 13]. Показано, что активное курение и хроническая почечная недостаточность коррелируют с развитием инфаркта миокарда вследствие рестеноза стента, а у пациентов с рестенозом стента с ЛП второго поколения инфаркт миокарда развивался в 2 раза реже, чем у пациентов с ГМС и стентами с ЛП первого поколения (5,2, 10,6 и 10,1% соответственно) [14].

Большинство пациентов, нуждающихся в лечении, подвергаются повторному ЧКВ, и наиболее эффективной стратегией в настоящий момент является повторная имплантация стента с ЛП нового поколения или ангиопластика баллоном с ЛП [15].

Поскольку рестеноз стента является результатом клеточной пролиферации, симптомы обычно появляются позже, в отличие от тромбоза стента, который в большинстве случаев происходит в первые 30 дней с момента имплантации стента. Однако следует отметить, что рестеноз и тромбоз стента могут сосуществовать, поэтому во время проведения ангиографии у пациента определяются и признаки гиперплазии неоинтимы, и признаки тромбоза в стенте.

Классификация рестенозов по Mehran, основанная на частоте развития рестеноза у пациентов с имплантацией ГМС, является строгим предиктором клинических исходов, частота проведения повторной целевой реваскуляризации (target vessel revascularization) составляет 19% в группе I, 35% в группе II, 50% в группе III и 83% в группе IV ( $p < 0,001$ ) [16].

### Механизмы развития рестеноза

Факторы, участвующие в формировании рестеноза, можно разделить на 5 категорий: I — острый и подострый пролапс разрушенной атеросклеротической бляшки; II — упругая отдача сосуда; III — констриктивное ремоделирование сосуда; IV — гиперплазия неоинтимы вследствие накопления экстрацеллюлярного матрикса и гиперплазии гладкомышечных клеток (ГМК); V — *de novo* атеросклероз в стенте (неоатеросклероз) [17].

В случае ангиопластики основным механизмом рестеноза является констриктивное ремоделирование сосуда и сужение его диаметра вследствие упругой отдачи (elastic recoil); в случае имплантации стента причиной рестеноза

становится «пролиферация неоинтимы» в просвете стента или вновь развившийся атеросклеротический процесс, получивший название «неоатеросклероз» [6].

В связи с широкой распространенностью коронарного стентирования по сравнению с баллонной ангиопластикой в настоящее время подавляющее количество случаев рестеноза обусловлено пролиферацией неоинтимы и прогрессированием атеросклеротического процесса.

### Гиперплазия неоинтимы

Образование неоинтимы представляет собой репаративный процесс, начинающийся в ответ на травму сосуда в результате имплантации стента, в котором участвуют различные коагуляционные и воспалительные факторы, стимулирующие пролиферацию ГМК и образование внеклеточного матрикса (ВМ) в области повреждения. Примерно через 2 нед после имплантации стента слой неоинтимы, состоящий из ГМК и богатого протеогликанами ВМ, становится виден над каркасом стента. Постепенно эндотелиальные клетки пролиферируют и покрывают слой ВМ со стороны просвета, завершая процесс эндотелизации [18].

Рестеноз стента вследствие гиперплазии неоинтимы является в первую очередь избыточным неспецифическим воспалительным ответом на персистирующее повреждение стенки сосуда чужеродным элементом (металлическим каркасом стента), проявляющимся чрезмерным ростом числа ГМК и ВМ. Хроническое напряжение в стенке сосуда, ведущее к повреждению среднего слоя (медии) и протрузии стента в *tunica intima*, стимулирует воспалительный процесс и миграцию ГМК из *tunica media* и миофибробластов из *tunica adventitia* в *tunica intima*. Вместе с тем нарушение целостности сосудистой стенки стентом может облегчать контакт между дистальным слоем сосудистой стенки и элементами крови, в результате различные стимулы, в том числе циркулирующие митогены (ангиотензин II и плазмин) и цитокины, вырабатываемые эндотелиальными клетками, тромбоцитами, воспалительными клетками, захватываются поврежденной сосудистой стенкой и стимулируется пролиферация неоинтимы [6].

Повышенный после процедуры уровень маркеров системного воспаления и присутствие воспалительных клеток в анализируемом гистологическом материале подтверждают эту гипотезу [19]. На основе данной информации разработаны стенты с ЛП, на структуры которых нанесен антипролиферативный препарат. Основная цель — создать противовес избыточной пролиферации неоинтимы, стимулируемой присутствием металлического каркаса стента [6].

### Неоатеросклероз

Атеросклеротический процесс может повреждать неоинтиму, что определяется как новое заболевание, известное как неоатеросклероз, и проявляется наличием липидной инфильтрации, кальцификации без связи с находящейся под стентом бляшкой [20]. Это является причиной некоторых вариантов несостоятельности различных типов стентов, включая рестеноз или тромбоз стента, проявляющиеся острым коронарным синдромом через некоторое время после имплантации [21].

В настоящее время о предрасполагающих факторах и патогенезе неоатеросклероза известно немного. Одним из механизмов, вовлеченных в данный процесс, предположительно является неполная регенерация эндотелия, что становится причиной избыточного захвата циркули-

рующих липидов и ускоренного развития атеросклероза неоинтимы [22]. С помощью гистопатологических исследований, а также с использованием оптической когерентной томографии обнаружено утолщение слоя интимы, накопление липидов, формирование фиброатеромы с тонким поверхностным слоем, а также некротизированной ткани в этой области [18].

Определены некоторые независимые факторы риска, связанные с развитием неоатеросклероза: молодой возраст, срок с момента стентирования более 48 месяцев, стент, покрытый сиролимусом или паклитакселем, курение в настоящий момент, хроническая болезнь почек, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина, уровень холестерина — липопротеинов низкой плотности выше 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) [23].

### Различия между рестенозами в голометаллическом стенте и стенте с лекарственным покрытием

С точки зрения патоморфологии, существуют значительные различия между рестенозом в ГМС и стенте с ЛП [24, 25]. Основное различие заключается в том, что после имплантации ГМС главным механизмом рестеноза становится гиперплазия неоинтимы, морфологически определяемая как протеогликановый матрикс с большим количеством ГМК. В противоположность этому после имплантации стента с ЛП обычно определяется богатая протеогликанами гиперплазия неоинтимы с относительно небольшим количеством ГМК [26]. Исследование 299 аутопсий выявило почти двукратное превышение частоты выявления неоатеросклероза у пациентов со стентами с ЛП по сравнению с ГМС [27].

Показано, что неоатеросклероз встречается чаще и раньше в случае имплантации стента с ЛП, чем после установки ГМС, вероятно, из-за неполной или замедленной эндотелизации в результате выделения лекарственного вещества. В систематическом обзоре данного процесса описаны изменения на серии аутопсий участков коронарных артерий после имплантации различных типов стентов, такие как инфильтрация «пенистыми» макрофагами, формирование некротического ядра, что чаще встречалось в стентах с ЛП, или наличие неоинтимы, состоящей из ГМК, протеогликанового или коллагенового матрикса с признаками воспалительного процесса, но без атеросклеротических изменений, что чаще встречалось в ГМС [28].

Более того, неоатеросклероз в стенте с ЛП отличается нестабильностью течения вследствие частого формирования фиброатеромы с тонким поверхностным слоем, склонным к разрыву, более ранним развитием после имплантации стента (около 2 лет) в отличие от ГМС, в котором схожие изменения выявляются относительно поздно, примерно через 6 лет (табл. 1) [18].

### Факторы риска развития рестеноза стента

Формирование рестеноза стента может оказывать большое влияние на долгосрочный прогноз после проведения ЧКВ, поэтому выявление пациентов с факторами риска развития этого осложнения является очень важным [9].

Факторы риска развития рестеноза могут быть разделены на связанные с пациентом, с процедурой или с самим стентом (табл. 2) [29, 30].

Ранние наблюдения за пациентами после имплантации стентов с ЛП показали, что главными факторами



**Таблица 1. Сравнение признаков рестеноза в различных типах стентов**

**Table 1. Signs of restenosis in different types of stents**

Характеристика	Рестеноз в голометаллическом стенте	Рестеноз в стенте с лекарственным покрытием
Визуализационные различия		
Ангиографические признаки	Чаще диффузное поражение	Чаще очаговые поражения
Динамика развития	Максимально к 6—8 месяцам	На протяжении более 5 лет
Оптическая когерентная томография	Гомогенная структура, характерен высокий диапазон сигнала	Типична слоистая или гетерогенная структура
Гистопатологические различия		
Количество ГМК	Много	Мало
Содержание протеогликанов	Умеренное	Высокое
Отложение фибрина и воспаление в каркасе стента	Иногда	Часто
Полная эндотелизация	3—6 месяцев	До 48 месяцев
Наличие тромба	Иногда	Иногда
Неоатеросклероз	Относительно редко, через длительное время после стентирования	Относительно часто, ускоренное развитие

*Примечание.* ГМК — гладкомышечные клетки.

**Таблица 2. Факторы риска развития рестеноза**

**Table 2. Risk factors of restenosis**

Факторы риска развития рестеноза	
Связанные с пациентом	Возраст
	Женский пол
	Сахарный диабет
	Генетические факторы
Связанные с поражением сосуда	Тип поражения/протяженность: сложные поражения В2/С
	Устьевые и бифуркационные поражения
	Калибр сосуда: малые сосуды
	Многососудистое поражение
Связанные с процедурой	Тип стента
	Количество стентов
	Общая протяженность стентов
	Частичное наложение стентов друг на друга
	Неполное расправление стента
	Минимальный диаметр просвета

риска развития рестеноза являются: размер сосуда, окончательный диаметр стеноза и тип стента с ЛП, более эффективными оказались стенты с сиролимусом [31]. С появлением стентов с более тонкими балками появилась возможность снизить выраженность повреждения стенки сосуда при имплантации и уменьшить риск развития рестеноза [32]. В обширном обзоре, посвященном факторам риска развития рестеноза и охватившем более 10 тыс. пациентов, которым проводилось стентирование коронарных артерий с последующим выполнением контрольной коронароангиографии, показано, что признаки рестеноза стента выявлены в 26% случаев. С помощью мультивариативного анализа установлена зависимость развития рестеноза от диаметра сосуда, причем риск рестеноза увеличивался с уменьшением диаметра на каждые 0,5 мм, общей длины стентируемых участков, сложности поражения сосуда, наличия сахарного диабета и аортокоронарного шунтирования в анамнезе. Использование ГМС и стентов с ЛП первого поколения по сравнению с имплантацией стентов с ЛП второго поколения также служило независимым предиктором развития рестеноза [29].

В целом для снижения риска развития рестеноза наиболее важными действиями являются пристальное внимание к деталям процедуры и использование высококачественных стентов с ЛП [2].

#### **Факторы, связанные с пациентом**

##### **Сахарный диабет**

Наиболее важным зависимым от пациента фактором риска возникновения и прогрессирования рестеноза является сахарный диабет. Данные из шведского регистра SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), включающие информацию о более чем 35 тыс. пациентов после имплантации четырех различных типов стентов, после 2 лет наблюдения указывают на то, что частота рестеноза значительно выше у пациентов с сахарным диабетом [33]. В другом исследовании, в котором наблюдались 954 пациента, показано, что повторная реваскуляризация потребовалась в 28% случаев у больных инсулинзависимым сахарным диабетом и в 16,3% случаев у больных без диабета [34].

Высокий риск развития рестеноза у пациентов с сахарным диабетом может быть связан с метаболическими нарушениями, которые ведут к эндотелиальной дисфункции, ускоряют пролиферацию неоинтимы, а также вызывают протромботическое состояние, повышая агрегационную способность тромбоцитов и тромбогенность. Действие стимулирующих ростовых факторов, например, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, на сосудистые ГМК может оказывать большое влияние на рост неоинтимы [35]. Протромботическое состояние, характерное для диабета, включает повышение вязкости крови, снижение биологической активности антитромбина; фибриноген, фактор VIII и усиленная агрегация тромбоцитов также могут играть роль в данном процессе [36, 37].

Показано, что в образцах тканей из области рестеноза у пациентов с диабетом более выражены фибротические изменения, и это может вести к сужению сосуда [38]. Обнаружена интересная взаимосвязь между риском развития рестеноза и резистентностью к инсулину; пациенты с рестенозом имели более высокую степень резистентности, чем пациенты без рестеноза [39].

### Генетические нарушения

Известно, что некоторые пациенты могут быть предрасположены к развитию рестеноза вследствие генетических причин. Генетические аномалии, ассоциированные с высоким риском развития рестеноза, включают полиморфизм генов, кодирующих ангиотензинпревращающий фермент [40], гликопротеиновый рецептор IIIaPLA1/2, гаптоглобин 2/2.25 и интерлейкин IL-8 [41]. Есть работы, в которых показана устойчивость к антипролиферативным препаратам вследствие полиморфизма генов, кодирующих белки, которые участвуют в метаболизме паклитаксела или сиролимуса, устойчивость к действию этих препаратов подтверждена *in vivo* и *in vitro* [42].

### Воспаление

Проведено множество работ по идентификации маркеров воспаления и тромбоза, уровень или наличие которых коррелировали бы с повышенным риском развития рестеноза. Обнаружена строгая зависимость между количеством макрофагов в образцах тканей и наличием рестеноза [43]. Показано повышение экспрессии молекулы адгезии нейтрофилов L-селектина и CD11b в крови пациентов после ангиопластики [44].

Показано повышение уровня MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) у пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза в отсутствие статистически значимых различий в уровне данного белка до проведения процедуры [45].

Уровень С-реактивного белка плазмы считается предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен ряд исследований по изучению предиктивной ценности высокочувствительного С-реактивного белка. Статистически значимой корреляции между его базальным уровнем и частотой рестеноза не установлено, однако показано, что повышение уровня С-реактивного белка после стентирования строго коррелирует с развитием ангиографических признаков рестеноза [46, 47]. Циркулирующие матриксные металлопротеиназы (ММП) недавно идентифицированы в качестве потенциально полезных маркеров для определения пациентов с высоким риском развития рестеноза после имплантации стента с ЛП. Известно, что ММП-2 и ММП-9 играют важную роль в миграции ГМК и ремоделировании ВМ в процессе заживления раны. Они вырабатываются сосудистыми ГМК, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и тучными клетками в ответ на механическое повреждение. Значительное повышение уровня ММП после проведения ЧКВ ассоциировано с развитием рестеноза после имплантации стента с ЛП. В противоположность этому низкий или почти нормальный уровень данных маркеров ассоциирован со снижением частоты развития рестеноза [48].

### Факторы, связанные с поражением сосуда и процедурой

Развитию рестеноза способствуют следующие особенности: извилистый участок сосуда, кальцинированный сосуд, различный калибр соседних сегментов или бифуркационное поражение, также играют роль перелом балок стента и его неполное расправление [49]. Недорасправление стента и его неправильная позиция больше предрасполагают к тромбозу стента, чем к рестенозу, однако некоторые исследования показали, что неполное расправление стента нарушает доставку лекарственного вещества

к подлежащим тканям, что впоследствии усиливает гиперплазию неоинтимы [50]. Показано, что среди различных подтипов поражений сосуда именно кальцификация коронарной артерии является наиболее важной определяющей, влияющей на неудачный исход ЧКВ, и сильнее всего коррелирует с поздними нежелательными событиями [51].

Корректная установка стента крайне важна для оптимального результата реваскуляризации и снижения риска развития нежелательных последствий, которые могут быть связаны с неполным расправлением стента в условиях плохой подготовки участка пораженного сосуда к имплантации стента из-за сложного типа поражения или выраженной кальцификации данного участка. К тому же с помощью одних лишь ангиографических критериев часто бывает сложно распознать неадекватное раскрытие стента и его соотношение со стенками сосуда. Поэтому представляется целесообразным использование внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии для более тщательного анализа результата стентирования. Для этих целей разработаны критерии MUSIC, согласно которым раскрытие стента считается удовлетворительным, если минимальная площадь просвета внутри стента равна или более 90% средней референсной площади просвета [52].

### Лечение рестеноза

Существует несколько терапевтических возможностей в лечении рестеноза стента. Оптимальная терапия основана на индивидуальном подходе с учетом этиологии рестеноза, особенностей поражения и характеристик пациента.

### Лекарственная терапия

Вторичная профилактика ацетилсалициловой кислотой, ингибиторами P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов и статинами рекомендована для снижения риска повторных ишемических событий у пациентов после ЧКВ, однако ни в одном исследовании не показана эффективность данной терапии в уменьшении количества рестенозов [18].

С учетом ключевой роли воспаления и клеточной пролиферации в развитии рестеноза возрос интерес к применению противовоспалительных и антипролиферативных препаратов. Однако такие классические противовоспалительные агенты, как глюкокортикостероиды и колхицин, по данным клинических исследований, не показали клинически значимой эффективности [53]. Не доказана также эффективность применения абциксимаба с целью предотвращения рестеноза, а побочные эффекты в случае приема внутрь сиролимуса делают его малоприменимым для профилактики рестеноза стента, несмотря на данные о его эффективности [11]. В ряде исследований продемонстрировано снижение числа рестенозов после баллонной ангиопластики у пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, однако данный метаанализ проведен до широкого распространения коронарных стентов [54].

Таким образом, в настоящий момент нет убедительных данных об эффективности и безопасности тех или иных препаратов в предотвращении рестеноза стента.

### Повторное чрескожное вмешательство

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2018 г., рестеноз, проявляющийся стенокардией или другими признаками ишемии, следует лечить путем повторной реваскуляризации, предпочтительной стратеги-

ей для большинства пациентов в данном случае остается повторное ЧКВ. Имплантация стента с ЛП рекомендована в случае рестеноза после установки как голометаллического стента, так и стента с ЛП. Рекомендуется также использование баллона с ЛП. В случае рецидивирующих эпизодов диффузного рестеноза стента следует рассмотреть проведение операции аортокоронарного шунтирования вместо повторной попытки ЧКВ [55]. Имплантация стентов с разным ЛП, по данным ряда исследований, не имела статистически значимых различий между собой по количеству повторных реваскуляризований [56].

## Заключение

Широкое распространение стентов с лекарственным покрытием в последние годы снизило частоту развития рестенозов, но все же это осложнение остается одной из глав-

ных проблем интервенционной кардиологии. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что наилучшие результаты в лечении рестеноза достигаются путем повторной имплантации стента с лекарственным покрытием и использования баллонов с лекарственным покрытием. Имеет большое значение и дальнейшее улучшение их свойств (новые антипролиферативные лекарства, более совершенные полимерные покрытия и каркасные материалы). Вместе с тем пристальное внимание следует уделять выявлению факторов риска развития рестеноза стента. Это позволит оценить вклад того или иного фактора и определить потенциальные терапевтические мишени для разработки новых методов профилактики и лечения данного осложнения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. *WHO Methods and data Sources for Country-Level Causes of Death 2000–2012*. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. Accessed March 09, 2021. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalCOD\\_method\\_2000-2011.pdf?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000-2011.pdf?ua=1)
- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015;36(47):3320-3331. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):496-501. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310802>
- Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-3206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.826479>
- Cortese B, Berti S, Biondi-Zoccai G, Colombo A, Limbruno U, Bedogni F, Cremonesi A, Silva PL, Sgueglia GA; Italian Society of Interventional Cardiology. Drug-coated balloon treatment of coronary artery disease: a position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(3):427-435. <https://doi.org/10.1002/ccd.25149>
- Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(10):1150-1162. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93>
- Roubin GS, King SB III, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *The American Journal of Cardiology*. 1987;60(3):39-43. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90482-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90482-6)
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-2351. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313>
- Cassese S, Byrne RA, Schulz S, Hoppman P, Kreutzer J, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Ott I, Fusaro M, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *European Heart Journal*. 2015;36(2):94-99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu383>
- Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, Jordan C, Laborde JC, Laurent JP, Bernies M, Fajadet J, Marco J. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1569-1576. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00584-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00584-2)
- Nicolais C, Lakhter V, Virk HUH, Sardar P, Bavishi C, O'Murchu B, Chatterjee S. Therapeutic Options for In-Stent Restenosis. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(2):7. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0952-4>
- Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *American Heart Journal*. 2006;151(6):1260-1264. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.08.011>
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(23):1897-1907. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.028>
- Magalhaes MA, Minha S, Chen F, Torguson R, Omar AF, Loh JP, Escarcega RO, Lipinski MJ, Baker NC, Kitabata H, Ota H, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Clinical presentation and outcomes of coronary in-stent restenosis across 3-stent generations. *Circulation. Cardiovascular Interventions*. 2014;7(6):768-776. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001341>
- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(24):2659-2673. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545>
- Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2018;15(2):173-184. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007>
- Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation*. 2005;111(17):2257-2273. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7>
- Omeh DJ. *Restenosis*. Shlofmitz E, ed. StatPearls Publishing; 2020.
- Piek JJ, van der Wal AC, Meuwissen M, Koch KT, Chamuleau SA, Teeling P, van der Loos CM, Becker AE. Plaque inflammation in restenotic coronary lesions of patients with stable or unstable angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(4):963-967. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01133-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01133-0)
- Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR, Kutys R, Xhepa E, Kastrati A, Virmani R, Joner M. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*. 2015;36(32):2147-2159. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv205>
- Taniwaki M, Windecker S, Räber L. Neoatherosclerosis as reason for stent failures beyond 5 years after drug-eluting stent implantation. *European Heart Journal*. 2014;35(29):1980. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv277>
- Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, Wilson PS, Skorija K, Cheng Q, Xu X, Gold HK, Kolodgie FD, Virmani R.



- Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(5):333-342. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.030>
23. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.011>
  24. Byrne RA, Joner M, Tada T, Kastrati A. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiologica*. 2012;60(5):473-489.
  25. Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Kutys R, Ladich ER, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *European Heart Journal*. 2013;34(42):3304-3313. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd241>
  26. Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, van Beusekom HM, Garcia-Garcia HM, van Soest G, van der Giessen W, Regar E. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *American Heart Journal*. 2009;158(2):284-293. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.004>
  27. Looser PM, Kim LK, Feldman DN. In-Stent Restenosis: Pathophysiology and Treatment. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2016;18(2):10. <https://doi.org/10.1007/s11936-015-0433-7>
  28. Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, Narula J, Virmani R. One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2009;2(5):625-628. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.01.011>
  29. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniack S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100(2):153-159. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304933>
  30. Rathore S, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, Kinoshita Y, Kimura M, Tuschikane E, Nasu K, Ehara M, Asakura K, Asakura Y, Suzuki T. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients. *EuroIntervention*. 2009;5(3):349-354. <https://doi.org/10.4244/v5i3a55>
  31. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniack S, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(19):2293-2300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601823>
  32. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1283-1288. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00119-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00119-0)
  33. Fröbert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindbäck J, Stenestrand U, James SK. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(18):1660-1667. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.054>
  34. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(3):584-589. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00286-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00286-1)
  35. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(3):528-535. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00496-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00496-3)
  36. MacRury SM, Lowe GD. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1990;7(4):285-291. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1990.tb01391.x>
  37. Ostermann H, van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis*. 1986;16(6):386-416. <https://doi.org/10.1159/000215317>
  38. Murcia AM, Fallon JT, Fuster V. Smooth muscle cell proliferation does not account for restenosis in diabetic patients. *Circulation*. 1996;94:1619-1620. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93>
  39. Zhao LP, Xu WT, Wang L, Li H, Shao CL, Gu HB, Chan SP, Xu HF, Yang XJ. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up. *Coronary Artery Disease*. 2015;26(1):5-10. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000170>
  40. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Matullo G, Colajanni E, Camilla T, Vado A, Benetton G, Uslenghi E, Piazza A. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation*. 1998;97(2):147-154. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.2.147>
  41. Vogiatzi K, Apostolakis S, Voudris V, Thomopoulou S, Kochiadakis GE, Spandidos DA. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;29(1):134-140. <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0338-y>
  42. Richardson A, Kaye SB. Drug resistance in ovarian cancer: the emerging importance of gene transcription and spatio-temporal regulation of resistance. *Drug Resistance Updates*. 2005;8(5):311-321. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2005.09.001>
  43. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK, Palacios IF, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94(12):3098-3102. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.12.3098>
  44. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Puchner G, Schömig A. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(4):819-824. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00563-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00563-3)
  45. Cipollone F, Marini M, Fazio M, Pini B, Iezzi A, Reale M, Paloscia L, Materazzo G, D'Annunzio E, Conti P, Chiarelli F, Cuccurullo F, Mezzetti A. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21(3):327-334. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.3.327>
  46. Iijima R, Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Berger PB, Schomig A, Kastrati A. Pre-procedural C-reactive protein levels and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions with and without abciximab: pooled analysis of four ISAR trials. *Heart*. 2009;95(2):107-112. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.153635>
  47. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, Schuhlen H, Schomig A, Kastrati A. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *American Heart Journal*. 2005;150(2):344-350. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.030>
  48. Katsaros KM, Wiesbauer F, Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Zorn G, Niessner A, Glogar D, Maurer G, Wojta J. High soluble Fas and soluble Fas ligand serum levels before stent implantation are protective against restenosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;105(5):883-891. <https://doi.org/10.1160/TH10-09-0566>
  49. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, Moussa I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Reyes A, Kreps E, Collins M, Colombo A, Stone GW, Teirstein PS, Leon MB, Moses JW. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation*. 2004;109(9):1085-1088. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121327.67756.19>
  50. Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG, Kobayashi Y, Fujii K, Yasuda T, Costa RA, Moussa I, Dangas GD, Mehran R, Lansky AJ, Kreps E, Collins MB, Colombo A, Stone GW, Leon MB, Moses JW. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;110(22):3430-3434. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148371.53174.05>
  51. Costa JR Jr, Sousa A, Moreira AC, Costa RA, Cano M, Maldonado G, Campos C, Carballo M, Pavanello R, Sousa JE. Incidence and predictors of very late (>or=4 years) major cardiac adverse events in the DESIRE (Drug-Eluting Stents in the Real World)-Late registry. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2010;3(1):12-18. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.10.022>
  52. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, DiMario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *European Heart Journal*. 1998;19(8):1214-1223. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1012>

53. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-HEART Group. *Circulation*. 1990;81(6):1753-1761. <https://doi.org/10.1161/01.cir.81.6.1753>
54. Hillegass WB, Ohman EM, Leimberger JD, Califf RM. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *The American Journal of Cardiology*. 1994;73(12):835-839. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90805-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90805-2)
55. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefani ni GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. <https://doi.org/10.1093/ehj/ehy289>
56. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Piniček S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schömig A, Kastrati A; ISAR-DESIRE 2 Investigators. Randomized trial of paclitaxel versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: The ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(24):2710-2716. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.009>

Поступила 02.06.2020

Received 02.06.2020

Принята к печати 13.11.2020

Accepted 13.11.2020

## Неприверженность к лечению при гиперлипидемии — фактор риска сердечно-сосудистого заболевания?

© А.Б. СУМАРОКОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Невыполнение больным предписаний врача, включая частичное или полное, называемое «неприверженность к лечению» (НЛ), — частое явление при работе с пациентами, имеющими хронические заболевания, при которых требуется длительный прием лекарственных препаратов. НЛ нередко встречается при проведении гиполипидемической терапии. В обзоре рассмотрен комплекс факторов, способствующих возникновению НЛ. Приведены данные о повышенном риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, склонных к снижению требований к приему гиполипидемических средств.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, гиполипидемическая терапия, неприверженность к лечению.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Сумароков А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8115-851X>; e-mail: [vokoramus@mail.ru](mailto:vokoramus@mail.ru)

**Автор, ответственный за переписку:** Сумароков А.Б. — e-mail: [vokoramus@mail.ru](mailto:vokoramus@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сумароков А.Б. Неприверженность к лечению при гиперлипидемии — фактор риска сердечно-сосудистого заболевания?

*Кардиологический вестник.* 2021;16(1):28–33. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601128>

## Non-compliance with treatment in patients with hyperlipidemia as a risk factor of cardiovascular disease

© А.В. SUMAROKOV

National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Non-compliance with treatment (partial or complete) is a common problem in patients with chronic diseases requiring invariable treatment. Non-compliance is often observed in lipid lowering therapy. Certain factors related to non-compliance in lipid lowering therapy are discussed in the manuscript. There are data on higher risk of serious cardiovascular events in non-compliant patients.

**Keywords:** cardiovascular diseases, atherosclerosis, lipid lowering therapy, non-compliance with treatment.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Sumarokov A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8115-851X>; e-mail: [vokoramus@mail.ru](mailto:vokoramus@mail.ru)

**Corresponding author:** Sumarokov A.B. — e-mail: [vokoramus@mail.ru](mailto:vokoramus@mail.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Sumarokov AB. Non-compliance with treatment in patients with hyperlipidemia as a risk factor of cardiovascular disease.

*Russian Cardiology Bulletin.* 2021;16(1):28–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601128>

В качестве возможных причин недостаточного эффекта терапии рассматривается неприверженность больного к лечению (НЛ, non compliance). В недавно опубликованном консенсусном документе РНМОТ «Управление лечением на основе приверженности» дано определение последней как степени соответствия поведения больного относительно рекомендаций, полученных от врача, о приеме препаратов, соблюдении диеты и других мерах изменения образа жизни

[1]. О трудности достижения результатов терапии при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и других хронических заболеваний из-за НЛ известно давно, однако внимание к проблеме НЛ не снижается, поскольку несомненно ее негативное влияние на течение и прогноз заболевания [2, 3]. Проводятся контролируемые клинические исследования, направленные на изучение способов предотвращения НЛ [4]. С подобной проблемой врачи часто сталкива-



ются в различных областях медицины, в которых необходимы длительные сроки лечения: во внутренней медицине, кардиологии (чаще всего внимание уделяется роли НЛ при артериальной гипертензии), фтизиатрии, гериатрии, психиатрии, при лечении ВИЧ-инфекции. В отсутствие болезненных ощущений и методов контроля действия препарата (например, измерение уровня артериального давления, биохимический анализ) вероятность НЛ повышается, так как болезнь нередко не ограничивает больного в повседневной жизни. НЛ может быть полной (отказ от терапии) или частичной в виде разовых или длительных пропусков приема лекарственных средств, перерывов в лечении, необоснованного снижения доз, стереотипа курсового лечения всех болезней человека. Оставшаяся вне внимания врача НЛ может явиться причиной ошибок при оценке результатов вмешательства. Риск, связанный с НЛ, часто остается недооцененным, его следует рассматривать как важный фактор риска развития осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Вероятно, в перспективе следует рассмотреть вопрос о включении НЛ во вновь создаваемые прогностические шкалы в отношении риска долгосрочного прогноза осложнений болезни, хотя этому могут мешать нечеткости диагностики, многофакторность явления, отсутствие до настоящего времени общепринятой количественной оценки.

Правильность выполнения пациентом врачебных предписаний подразумевает согласие больного с назначенным лечением, высокую степень понимания больным сути терапевтического воздействия, терапевтическое сотрудничество врача и больного при лечении болезни — «терапевтический альянс», отказ от патерналистских подходов в отношениях врача и больного [5]. Полноценное взаимодействие врача и больного при выборе и выполнении намеченного плана лечения зависит от разных причин:

а) от клинических особенностей состояния пациента (в широком диапазоне от практически здорового человека до «хрупкого»); от тяжести симптомов коморбидных заболеваний (особенно инсульта); от возраста и пола; от влияния терапии, в том числе направленной на лечение коморбидной патологии с учетом возможных ограничений основной фармакотерапии; ее влияния на самоощущения больного, как следствия изменений схемы лечения после нежелательных эффектов фармакотерапии; часто от страха возможных или развившихся побочных явлений, в том числе незначительных; от субдепрессивных состояний; от числа прописанных препаратов; от поведенческих и характерологических особенностей личности больного: психотипа личности, интеллекта, забывчивости, методичности, склонности к агравации; от доверия к врачу и учреждению; от наличия у населения стойкого стереотипа использования курсового приема лекарств; от необоснованного отказа от современной терапии из-за применения «народных средств», иногда после случаев обострений ИБС на фоне приема полноценной терапии;

б) от внешних социально-экономических причин (образование, социо-экономический статус, доступность препарата в аптечной сети, трудности регулярного общения с врачом из-за удаленности учреждения, трудности передвижения больного), финансовый барьер;

в) НЛ может носить ятрогенный характер, когда выполнение врачом терапевтической тактики лечения происходит некорректно — не обеспечивается подбор дозы для достижения целевых значений терапии, практикует-

ся необоснованное чередование препаратов, в том числе при обострении коморбидной патологии, не соблюдается преемственность назначений при перемене наблюдающих больного учреждений или специалистов, отсутствует учет целесообразности продолжительного приема эффективной дозы препарата, нарушаются регулярность контактов больного с врачом и регулярность контроля при амбулаторном лечении, отсутствует чередование наблюдающих больного специалистов.

Основная работа по достижению целевого уровня липидов на старте гиперлипидемической терапии (ГЛТ) ложится на поликлинического врача. У пожилых больных в качестве «обоснования и причины» пропуска лекарств отмечают следующие слова: «хорошее самочувствие, несмотря на пропуск приема лекарств»; «кончилось лекарство»; «не помогает»; «слишком много лекарств»; «трудно глотать»; «трудно открыть контейнер с лекарством»; «не могу видеть лекарства»...

В итоге, с одной стороны, НЛ отрицательно отражается на результатах проводимой терапии, прогнозе заболевания, может исказить в представлении больного и его окружающих результаты деятельности доктора. С другой стороны, указания в анамнезе больного на случаи смерти близких в молодом возрасте — важный мотивирующий фактор для лечения, а для врача — повод к исключению тяжелой формы гиперлипидемии. Усиление врачебного внимания к проблеме НЛ может повысить качество врачебных назначений. На сегодняшний день существует большое количество нерешенных вопросов, связанных с отсутствием стандарта определения, единого понимания способов выявления (диагностики) НЛ, оценки доли ятрогенных влияний при НЛ, путей устранения НЛ [6]. НЛ часто наблюдается при лечении больных, имеющих дислипидемию [7]. Это связано прежде всего с ее бессимптомностью, как и у большинства метаболических нарушений на ранних стадиях процесса до стадии развития осложнений. Контроль выполнения лечения при показаниях к проведению ГЛТ важен, поскольку НЛ вместе с другими факторами риска ИБС определяет темпы развития атеросклероза и отдаленный прогноз. За время госпитализации целевой уровень фракции холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), по данным регистра «Прогноз ИБС», достигается лишь у 15% больных, так как титрование дозы требует достаточного времени, если ГЛТ стартовала, когда больной находился в стационаре [8].

Для выявления НЛ широко применяются прежде всего косвенные методы оценки участия: подсчет числа использованных таблеток в блистерах; собственная оценка больным степени участия (дневники, углубленные опросы больного, анкетирование, ретроспективный подсчет со слов больного числа дней с пропуском препарата), регулярность обновления рецептов; прямое измерение концентрации препарата или метаболита в крови; вторичные признаки участия — повторный контроль уровня липидов, констатация характерных побочных эффектов как показатель участия больного в лечении; оценка частоты обращения за выписываемым препаратом [4, 9]. Простейший вариант интервью с пациентом для оценки частоты пропусков самим больным включает всего несколько вопросов: «Это из ряда вон выходящий случай?», «Так бывает редко?», «Эпизодически?», «Часто?». Опросники не исключают возможного уклонения больного в ответах от указаний на НЛ. Определение концентрации препарата или его

метаболита в биологических жидкостях — логичный метод выявления НЛ, но мало пригодный для практики ввиду дороговизны, к тому же имеющий целый ряд методических сложностей; он используется лишь с ограниченными целями в научных и других исследованиях. На амбулаторном этапе для повышения качества лечения рекомендуется шире информировать больных о целях назначения препарата, использовать напоминания больному о приеме препаратов ГЛТ по телефону (исследование NAILED ACS) [10]. Для профилактики НЛ за рубежом предлагались электронные устройства для напоминания о приеме медикаментов — Medication Event Monitoring Systems — MEMS, однако их распространению препятствует дороговизна аппаратуры. Борьба с НЛ — большое поле для развития дистанционной медицины. При формировании задач по созданию современных цифровых методов контроля проводимого лечения нельзя упускать проблему контроля НЛ.

Повышение информированности больных о характере заболевания и целях проводимой терапии проводят в липидных школах, где больной должен твердо усвоить, что достижение целевого значения уровня липидов не является сигналом к прекращению лечения липидснижающим препаратом в дальнейшем. Для облегчения приема препаратов предложены лекарственные формы, объединяющие препараты в виде капсул, содержащих несколько медикаментов (polipills), а также контейнеры для таблеток, удобные для пожилых и ослабленных больных.

Для констатации среди больных НЛ и оценки степени выраженности этого явления чаще всего применяют анкетирование с помощью специальных опросников. Эталонным считается опросник D. Moriski и соавт. [11], хотя и он не лишен уязвимостей [12]. Предложен отечественный опросник количественной оценки приверженности к лечению КОП25 [13]. Опросник для выявления возможной НЛ ГЛТ не должен содержать излишки формальных вопросов. Компактность опросника повышает внимание больного к представленным в анкете вопросам. Возможность градуированной оценки степени НЛ, дальнейшей компьютерной обработки анкет крайне важна для врача. Опросник для ретроспективного выявления НЛ должен отличаться от используемого для ее прогнозирования. В большинстве своем опросники позволяют оценить проводимое лечение в целом и не нацелены на оценку качества определенного вида терапии. Сочетанный прием сразу нескольких препаратов затрудняет выявление отношения больного к отдельному средству, однако интерес к отдельной оценке НЛ по отдельным препаратам растет. Для выявления НЛ при ГЛТ такие опросники не всегда подходят для амбулаторного контроля, так как не учитывают особенности больного с бессимптомной патологией, их применение обычно предназначено для опроса пациента с симптоматикой средней тяжести.

Наиболее эффективными способами борьбы с НЛ являются активная работа врача и фармацевта, просветительская и консультационная работа с больными, различного рода напоминающие устройства. Существенно менее действенными признаны подходы упрощения режима приема препарата, предложения изменения стиля жизни, методы административного воздействия, телефонные звонки, не направленные на конкретного больного, лишённые индивидуального подхода [4]. Среди возможных способов снижения НЛ необходимо указать тренинг для врачей, поскольку нередко наблюдается инертность в проведении ти-

рования доз ГЛТ [12]. С целью повышения степени участия в лечении пожилых больных следует проводить мероприятия, способствующие снижению НЛ, направленные на модифицируемые факторы риска, на устранение полипрагмазии, улучшение информированности пациентов, преодоление финансовых и социальных барьеров [14, 15].

Данные литературы по вопросу НЛ при проведении ГЛТ свидетельствуют о ее значительной распространенности даже среди лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистого заболевания [16—19]. Высокоэффективного проведения гиполипидемического лечения, исключающего НЛ, следует настойчиво добиваться у больных, перенесших инфаркт миокарда, со стабильной стенокардией, а также у больных, имеющих атеросклеротическое поражение периферических сосудов [20], у больных сахарным диабетом, относящихся к группе очень высокого сосудистого риска [21]. Среди больных, перенесших инфаркт миокарда и переживших 12-месячный срок, отмечалась более высокая, чем у остальной группы, приверженность к терапии. Это касалось прежде всего отношения больных к терапии статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и клопидогрелом; бета-блокаторы в данном исследовании не влияли на выживаемость больных при любом уровне приверженности к лечению [22].

У больных, перенесших инфаркт миокарда, приверженность к лечению статинами падает к концу первого года болезни до 44—65% [10, 23], к концу 5-летнего срока — до 90% [16]. Для многих характерна частичная НЛ, при которой происходит снижение дозы препарата, но не обеспечивается целевой уровень. Снижение числа дней с состоявшимся приемом препарата (medication possession rate) при ГЛТ несколько выше, чем, например, в отношении антиагрегантных препаратов [24]. Прекращение приема статинов несет существенно возрастающую угрозу неблагоприятного исхода, особенно у недавно перенесших инфаркт миокарда больных [3, 25—28]. Отмена статинов повышает риск повторных сердечно-сосудистых событий в 1,33 раза [28]. В исследовании, выполненном в популяции Дании, приводятся статистические сведения о частоте отказа от терапии статинами и последовавших за этим коронарных событиях [27]. Раннее прерывание терапии статинами, по этим данным, повышало вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР=1,18, 95% ДИ 1,14—1,23) и инфаркта миокарда: (ОР=1,26, 95% ДИ 1,21—1,30) [27]. Лица, имеющие дислипидемию, включая больных с ранее диагностированной ИБС, склонны к прекращению приема препаратов уже на протяжении первого года проводимой терапии [29]. Через 5 лет лечения статинами придерживались менее 25% больных [18]. В исследовании Р. Но и соавт. [25] регистрировали назначенную терапию основными препаратами (ацетилсалициловая кислота, бета-блокаторы, статины) спустя 1 мес после развития инфаркта миокарда и в дальнейшем повторно рассматривали проведенное лечение на протяжении года у 1521 больного. Среди больных, получавших при выписке статины и прервавших их прием к моменту первой регистрации терапии через 1 мес, годовая выживаемость составила лишь 91,2% по сравнению с 97,8% у продолжавших лечение ( $p < 0,001$ ). Среди прервавших лечение риск смерти больного, перенесшего инфаркт миокарда в интервале 1 мес до конца первого года, повышен — относительный риск (ОР) составил 2,86; 95% ДИ 1,47—5,55. Среди придерживавшихся назначенной ГЛТ по сравнению с не получавшими ее вероятность

**Таблица. Неприверженность к лечению при гиперлипидемии согласно различным исследованиям [15, 18, 19, 23, 24, 28—30, 32, 35—37]**  
**Table. Non-compliance with treatment in patients with hyperlipidemia according to different studies**

Автор, год, источник	Исследование, вид	Характеристика группы, возраст, число наблюдений (n)	Длительность наблюдения	Методы оценки и критерий НЛ	НЛ (%)	Влияние на неблагоприятные исходы
H. Halava и соавт., 2016 [29]	Когортное	Лица, начавшие прием ГЛТ, n=9285	1 год	Неприем ЛС >12 мес	12%	НД
L. Colantonio и соавт., 2019 [19]	Когортное ретроспективное	Лица старше 65 лет, n=201 573	1 год	Выдача ЛС	32,7—33,5%	НД
C. Huber и соавт., 2019 [24]	Анализ базы данных когорты больных после ОИМ	Больные ИМ, через 30 дней после индексного события, средний возраст 68,5 года, n=4349	1 год	MPR <80%	23,5%	Относительный риск общей смертности у продолжающих прием ОР=0,59
P. Giral и соавт., 2019 [28]	Когортное популяционное	Лица без признаков ИБС старше 75 лет из популяции, n=120 173	2 года	MPR	14,3%	При прекращении приема ОР=1,33 (1,18—1,50)
F. Rodrieuez и соавт., 2019 [30]	Когортное	Базы данных о больных, перенесших ОИМ	1 год	MPR	12,3%	При MPR менее 50% риск общей смертности растет на 36%
C. Negro и соавт., 2020 [32]	Анализ данных Национальных регистров Швеции	Больные СД 1-го типа	18 мес	MPR	27%	Прерывание ГЛТ повышало риск нефатального ССЗ на 43%
P. Toth и соавт., 2019 [18]	Анализ базы данных Optum Research Database	Возраст >45 лет (средний возраст 62,2 года), после эпизода острого ССЗ (30%) или при наличии диабета	5 лет	PDC <80%	19—21%	НД
И.М. Давидович и соавт., 2017 [23]	Регистр ИМ	Больные после ИМ, n=292	2,5 года	Данные опроса пациента	30,5%	НД
R. Ofori-Asenso и соавт., 2019 [15]	Наблюдательное	Пожилые (>75 лет), n=22 340	1 год	По выдаче ЛС	55,1%	НД
E. Swensson и соавт., 2015 [35]	Анализ базы популяционных данных	18—86, средний возраст 62 года, n=161 646	Около 3 лет	Выдача ЛС, MPR, неприем 180 дней	16%	НД
F. Gragnano и соавт., 2017 [36]	Наблюдательное	Дислипидемия при лечении ингибиторами PCSK9, n=34	НД	Опросник Morisky—Green	20,1%	НД
M. Lee и соавт., 2017 [37]	Анализ баз данных страховых компаний Тайваня	Больные после ишемического инсульта, n=45 151	1,5 года после ИИ	Неприем ЛС в период 90—180 дней после ИИ	7% — снижена доза, 18,5% — без ГЛТ	Повышение риска ИИ на 38% за 1,5 года

*Примечание.* ГЛТ — гиперлипидемическая терапия; ЛС — лекарственные средства; НД — нет данных; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; НЛ — неприверженность лечению; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИИ — ишемический инсульт. MPR — mean possession rate; PDC — proportion of days covered

коронарных осложнений была на 45% ниже [24]. В другом подобном исследовании среди начавших и продолжавших лечение статинами после первого острого инфаркта миокарда выживаемость больных в интервале 90 дней—1 год была выше (ОР=0,65 ДИ 0,53—0,80,  $p<0,0001$ ), чем среди прекративших лечение (ОР 1,60, ДИ 1,05—2,43,  $p<0,0001$ ) [26]. Интенсификация ГЛТ среди больных, имеющих атеросклеротическое поражение сосудов, способна предотвратить во многих случаях неблагоприятные события [30, 31].

Не менее важен, чем при ИБС, качественный контроль дислипидемии у больных сахарным диабетом [21]. У больных сахарным диабетом, по данным Шведского национального регистра диабета, при низкой приверженности выполнению предписанной ГЛТ (пропуск приемов препаратов свыше 80% по показателю MPR) риск развития нефатального инфаркта при наблюдении 3,6—3,9 мес был повышенным: 1,43 (95% ДИ 1,18—1,73,  $p=0,0003$ ) [32]. Следование предписаниям ассоциировано с меньшей частотой



нефатального инфаркта миокарда — относительный риск 0,78 (95% ДИ 0,65—0,93,  $p=0,005$ ), а у лиц с НЛ ГЛТ в отношении фатального исхода заболевания ГЛТ не достигала статической значимости, имела отрицательное влияние,  $OR=1,96$  (95% ДИ 0,96—4,01,  $p=0,06$ ). Последнее можно объяснить тем, что некоторые больные могли прекратить лечение статинами из-за тяжести состояния — например, вследствие развития сердечной недостаточности.

Строгое выполнение режима антитромбоцитарной и ГЛТ, прием иАПФ существенно снижают риск общей смертности и осложнений ИБС [24, 33, 34].

## Заключение

Недостатки результатов лечения хронической ишемической болезни сердца во многом связаны с проблемой полной

или частичной неприверженности больных к лечению, в том числе средствами гиполипидемической терапии (см. таблицу) [15, 18, 19, 23, 24, 28—30, 32, 35—37]. В настоящее время в литературе отмечается необходимость перехода от исследований, констатирующих ситуацию с неприверженностью к лечению, к организации одновременных крупных контролируемых исследований, на основе которых могли бы быть разработаны методы профилактики неприверженности к лечению, направленные на улучшение ситуации с качеством лечения заболеваний, при которых требуется длительный прием лекарственных средств. Новые возможности гиполипидемической терапии помогут разрушению барьеров, обуславливающих неприверженность к лечению [33, 34].

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declares no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скиренко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А., Виноградов О.И., Лазебник Л.Б., Поддубная И.В., Ройтман Е.В., Ершов А.В. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ — Междисциплинарные рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9-18. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko IuP, Anisimov VN, Vasil'eva IA, Vinogradov OI, Lazebnic LB, Poddubnaya IV, Roitman EV, Ershov AV. Management of treatment on the basis of adherence. Consensus document — Clinical recommendations. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9-18. (In Russ.).
2. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy*. 2005;25(8):1035-1043. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.8.1035>
3. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):684-698. <https://doi.org/10.1111/bcp.12339>
4. Deichmann RE, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, van Driel ML. A metaanalysis of Interventions to Improve Adherence to Lipid-Lowering Medication. *Ochsner Journal*. 2016;16(3):230-237.
5. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;2:4-12. Danilov DS. Therapeutic collaboration (compliance): Content of definition, mechanism of formation, and methods of optimization. *Neurologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2014;2:4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-4-12>
6. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):519-524. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017;13(4):519-524. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524>
7. Casula M, Tragni E, Catapano AL. Adherence to lipid-lowering treatment: the patient perspective. *Patient Preference and Adherence*. 2012;6:805-814. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29092>
8. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004—2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». *Рациональная фармакология в кардиологии*. 2015;11(2):153-158. Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004—2010 according to the PROGNOZ IBS register. *Racional'naya farmakologiya v kardiologii*. 2015;11(2):153-158. (In Russ.).
9. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Трипкош С.Г., Аиду Ф.А., Деев А.Д. Исследование приверженности лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра ПРО-ФИЛЬ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(5):56-61. Lukina YuV, Martsevich SYu, Zagrebenny AV, Tripkosh SG, Aidu FA, Deev AD. Therapeutic compliance in ambulatory patients: PROFILE Register data. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013;12(5):56-61. (In Russ.).
10. Huber D, Christiansen W, Henriksson R, Soderstrom L, Moee T. Statin treatment after acute coronary syndrome: Adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Scientific Reports*. 2019;9(1):12079. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48540-3>
11. Moriski DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(5):348-354. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>
12. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Благодатских С.В., Лерман О.В., Гомова Т.А., Дроздецкий С.Н., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Пучиньян Н.Ф. Рабочая группа исследования ПРИОРИТЕТ. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):891-900. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Blagodatskich SV, Lerman OV, Gomova TA, Drozdetsky SN, Skibitsky VV, Kudryashov EA, Puchinyan NF on behalf of working group of the observational study PRIORITY. Adherence to statins therapy of high and very high cardiovascular risk patients in real clinical practice: diagnostics and possible ways to solve the problem (according to the PRIORITY observational study). *Racional'naya farmakologiya v kardiologii*. 2018;14(6):891-900. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900>
13. Николаев Н.А., Скиренко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-78. Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian universal questionnaire adherence to treatment (KOP25). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):74-78. (In Russ.).
14. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Curtis AJ, Zomer E, Gambhir M, Korhonen MJ, Nelson M, Tonkin A, Liew D, Zoungas S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Factors Associated with Nonadherence and Discontinuation of Statins among People >65 years. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2018;73(6):798-805. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx256>
15. Ofori-Asenso R, Ilomaki J, Tacey M, Curtis AJ, Zomer E, Bell JS, Zoungas S, Liew D. Predictors of first-year nonadherence and discontinuation of statins among older adults: a retrospective cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(1):227-235. <https://doi.org/10.1111/bcp.13797>
16. Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. Наблюдение в специализированном центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми

- заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(2):133-137.
- Martsevich SY, Gayzenok OV, Tripkosh SG, Zagrebelsky AV, Lukina YV. Medical supervision in specialized center and quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Racional'naya farmakologiya v kardiologii*. 2013;9(2):133-137. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137>
17. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Кузьмина А.Е., Тхостов А.Ш., Нелюбина А.С. Отечественный опросник приверженности к терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014;2:13-16. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Svirida ON, Kuzmina AE, Thostov ASH, Nelyubina AS. National questionnaire of treatment compliance testing in outpatient practice. *Sistemnye gipertenzii*. 2014;2:13-16. (In Russ.).
  18. Toth P, Granovitz C, Hull M, Anderson A, Philip S. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):175. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1099-z>
  19. Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, Monda KL, Dai Y, Farkouh ME, Safford MM, Philip K, Mues KE, Muntner P. Adherence to Statin Therapy among US Adults Between 2007 and 2014. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(1):e010376. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010376>
  20. Dopheide J, Veit J, Ramadani H, Adam L, Papac L, Schindewolf M, Vonbank A, Baumgartner I, Drexel H. Adherence to Statin Therapy Drives Survival of Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *European Cardiology*. 2020;15:e30. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.15.1.P07>
  21. Karlsson SA, Hero C, Svensson A-M, Franzén S, Miftaraj M, Gudbjörnsdóttir S, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Andersson Sundell KA. Association between refill adherence to lipid-lowering medications and the risk of cardiovascular disease and mortality in Swedish patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020309. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020309>
  22. Greenland M, Knuiman MW, Hung J, Nedkoff L, Arnet I, Rankin JM, Kilkenny VF, Sanfilippo FM. Cardioprotective medication adherence in Western Australians in the first year after myocardial infarction: restricted cubic spline analysis of adherence — outcome relationships. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4315. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60799-5>
  23. Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность к терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). *Клиницист*. 2017;11(1-4):36-44. Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *Klinicist*. 2017;11(1-4):36-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44>
  24. Huber CA, Meyer MR, Steffel J, Blozik E, Reich O, Rosemann T. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention after MI in a Large Real-world Population. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(1):107-117. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.11.012>
  25. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality after Myocardial Infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(17):1842-1847. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1842>
  26. Daskalopoulou SS, Doonan RJ, Delaney JA, Pilote L. Different patterns of statin use in patients with acute myocardial infarction. *Current Vascular Pharmacology*. 2014;12(6):885-892. <https://doi.org/10.2174/15701611206141210121017>
  27. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2016;37(11):908-916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>
  28. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effects of discontinuing statins for primary prevention at age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European Heart Journal*. 2019;40(43):3516-3525. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz458>
  29. Halava H, Huupponen R, Pentti J, Kimwaki M, Vahtera J. Predictors of first-year statin medication discontinuation: A cohort study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(4):987-995. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.010>
  30. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):206-213. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4936>
  31. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Sanchez RJ, Sasiela WJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Reynolds MR. Simulation of impact on cardiovascular events due to lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 2019;216:30-41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.005>
  32. Hero C, Karlsson SA, Franzen S, Svensson A-M, Mitfaraj M, Gudbjörnsdóttir S, Sundell KA, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. Adherence to lipid-lowering therapy and risk for cardiovascular disease and death in type 1 diabetes mellitus: a population-based study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1):e000719. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000719>
  33. Drexel H, Coats AJS, Spoletti I, Bilato C, Mollace V, Filardi PP, Rosano GMC. An expert opinion paper on statin adherence and implementation of new lipid-lowering medication by the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy: Barriers to be overcome. *European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020;6(2):115-121. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz079>
  34. Kosmas C, Silverio D, Ovalle J, Montan PD, Guzman E. Patient adherence, compliance, and perspectives on evolocumab for the management of resistant hypercholesterolemia. *Patient Preference and Adherence*. 2018;12:2263-2266. <https://doi.org/10.2147/PPA.S149423>
  35. Swensson E, Nielsen RB, Hasvold P, Aaskog P, Thomsen RM. Statin prescription patterns, adherence, and attainment of cholesterol treatment goals in routine clinical care: a Danish population — based study. *Clinical Epidemiology*. 2015;7:213-223. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S78145>
  36. Gragnano F, Concilio C, Cesaro A, Crispi M, Sperlongano S, Fimiani F, Natale F, Pezzulo E, Calabro R, Russo MG, Calabro P. Adherence to PCSK9 inhibitors in high cardiovascular risk patients in real-world setting: results from a single-center experience and comparison with statin therapy. *European Heart Journal*. 2017;38(suppl 1):314. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P1513>
  37. Lee M, Saver JL, Wu Y-L, Tang S-C, Lee J-D, Rao NM, Wang H-H, Jeng J-S, Lee T-H, Chen P-C, Ovbiagele B. Utilization of Statins Beyond the Initial Period after Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(8):e005658. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005658>

Поступила 14.12.2020

Received 14.12.2020

Принята к печати 08.02.2021

Accepted 08.02.2021

## Возможность использования магнитно-резонансной томографии сердца и методов электрокардиографии в стратификации риска внезапной аритмической смерти

© В.В. ТИМОФЕЕВА, Н.А. МИРОНОВА, О.В. СТУКАЛОВА, С.П. ГОЛИЦЫН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре рассмотрены современные данные о неинвазивном методе визуализации миокарда — магнитно-резонансной томографии с оценкой объема и локализации фиброза, а также о различных методах анализа электрокардиограммы как дополнительных средствах определения индивидуального риска внезапной сердечной смерти.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография сердца, внезапная сердечная смерть, стратификация риска, QT, дисперсия QT,  $T_{peak}—T_{end}$

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тимофеева В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7302-487X>; e-mail: [valiadolgopolova@mail.ru](mailto:valiadolgopolova@mail.ru)

Миронова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2374-3718>; e-mail: [mirona07@mail.ru](mailto:mirona07@mail.ru)

Стукалова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>; e-mail: [olgastukalova@mail.ru](mailto:olgastukalova@mail.ru)

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>; e-mail: [golitsyn@umail.ru](mailto:golitsyn@umail.ru)

**Автор, ответственный за переписку:** Тимофеева В.В. — e-mail: [valiadolgopolova@mail.ru](mailto:valiadolgopolova@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тимофеева В.В., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Голицын С.П. Возможность использования магнитно-резонансной томографии сердца и методов электрокардиографии в стратификации риска внезапной аритмической смерти. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):34–42. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601134>

## Cardiac magnetic resonance imaging and electrocardiography in sudden arrhythmic death risk stratification

© V.V. TIMOFEEVA, N.A. MIRONOVA, O.V. STUKALOVA, S.P. GOLITSYN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This review is devoted to cardiac magnetic resonance imaging with assessment of myocardial fibrosis and various methods of ECG analysis for determining the risk of sudden cardiac death.

**Keywords:** cardiac magnetic resonance imaging, sudden cardiac death, risk stratification, QT, QT dispersion,  $T_{peak}—T_{end}$

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Timofeeva V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7302-487X>; e-mail: [valiadolgopolova@mail.ru](mailto:valiadolgopolova@mail.ru)

Mironova N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2374-3718>; e-mail: [mirona07@mail.ru](mailto:mirona07@mail.ru)

Stukalova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>; e-mail: [olgastukalova@mail.ru](mailto:olgastukalova@mail.ru)

Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>; e-mail: [golitsyn@umail.ru](mailto:golitsyn@umail.ru)

**Corresponding author:** Timofeeva V.V. — e-mail: [valiadolgopolova@mail.ru](mailto:valiadolgopolova@mail.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Timofeeva V.V., Mironova N.A., Stukalova O.V., Golitsyn S.P. Cardiac magnetic resonance imaging and electrocardiography in sudden arrhythmic death risk stratification. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):34–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601134>

В длинном ряду различных форм желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) желудочковые тахикардии занимают особое место в связи с выраженностью нарушений гемодинамики во время пароксизма, тяжестью кли-

нических проявлений, а также крайне неблагоприятным прогнозом для жизни. Одной из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний является внезапная сердечная смерть (ВСС), которая в подавляющем боль-



шинстве случаев (85%) обусловлена желудочковыми тахикардиями [1]. Это послужило обоснованием для появления терминов «жизнеугрожающие желудочковые аритмии» и «злокачественные желудочковые аритмии».

По данным Фремингемского исследования, с помощью холтеровского электрокардиографического мониторинга (ХМ-ЭКГ) у 62,5% лиц в общей популяции могут быть обнаружены различные формы желудочковой эктопической активности [2, 3]. При этом в подавляющем большинстве случаев в основе их возникновения лежат различные заболевания сердца, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), обозначенная также как аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКМПЖ), гипертоническая болезнь и другие виды патологии.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является одним из основных провоцирующих факторов возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий. Важное прогностическое значение имеет ранняя ЖЭ, являющаяся основным триггером развития желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ). ЖЭ может протекать как бессимптомно, так и сопровождаться клиническими проявлениями, которые существенно ухудшают качество жизни пациентов. При этом ЖЭ может иметь важное значение и для прогноза жизни. Известно, что у пациентов со структурными изменениями миокарда при сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и большом общем количестве ЖЭ по данным ХМ-ЭКГ наличие парных политопных экстрасистол с различными интервалами сцепления значительно повышает угрозу развития жизнеугрожающих аритмий. ЖЭ является причиной аномальной последовательности электрической активации миокарда желудочков, и, следовательно, нарушения синхронности их механического сокращения, а также диссинхронии в работе предсердий и желудочков. При большом количестве ЖЭ возникают гемодинамические нарушения, приводящие к уменьшению минутного объема сердца, что способствует возникновению и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сопряжено с возрастанием риска смерти [4].

В значительной части случаев жизнеугрожающие ЖНРС развиваются у больных ИБС, переживших острый инфаркт миокарда.

Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) представлен очагами рубцовой ткани в миокарде желудочков, которые не только не способны к сокращению, но и формируют электрически нейтральные зоны, препятствующие распространению волны возбуждения. В обход и вокруг таких зон может реализоваться феномен повторного входа волны возбуждения, обозначаемый термином *re-entry*. Рубцовая ткань может охватывать различные слои миокарда желудочков — от поражения субэндокардиальной зоны до трансмурального поражения. Между здоровым миокардом и фиброзом располагаются так называемые «пограничные», или «серые», зоны, в которых сохраняются участки жизнеспособного миокарда, чередующиеся с соединительной тканью. Именно в этих зонах возникает широкий спектр нарушений электрической активности миокарда [5, 6]. В последнее время с учетом формирования стратегии ранней реперфузии при развитии инфаркта миокарда гистологическая характеристика самого инфаркта и развития рубца подверглась определенным изменениям. В результате восстановления кровотока в коронарных арте-

риях в раннем периоде в миокарде формируются более мелкие множественные зоны некроза, расположенные мозаично, вокруг которых можно обнаружить как воспалительные клетки, так и жизнеспособный миокард [7]. При исследовании трехмерной структуры рубца с использованием послойной реконструкции данных микроскопии установлено, что из пограничной зоны в зону рубца могут глубоко проникать множественные пучки жизнеспособных кардиомиоцитов в виде так называемых «мостиков» или «каналов», формируя таким образом субстрат для проведения возбуждения в зоне состоявшегося инфаркта [8]. С помощью моделирования электро-анатомических свойств определено, что скорость проведения по волокнам кардиомиоцитов может значительно меняться, что зависит, в частности, от топографии области возникновения импульсов, инициирующих возбуждение. Существенно могут различаться и значения рефрактерных периодов отдельных волокон. Последнее способно формировать условия для одностороннего блока проведения, что является ключевым фактором развития феномена повторного входа волны возбуждения. Таким образом, ЖЭ из пограничной зоны рубца может являться триггером развития *re-entry* с циркулирующей волны возбуждения вокруг участков невозбудимой рубцовой ткани [7].

Больные с ДКМП формируют другую категорию лиц высокого риска ВСС со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и дилатацией полостей сердца неишемической этиологии. Они представляют собой гетерогенную группу пациентов, отличающихся друг от друга по патогенезу поражения миокарда и по его гистоморфологии. ДКМП может быть первичным генетически детерминированным заболеванием, а также следствием поражения миокарда различными воспалительными, аутоиммунными и иными факторами [9]. Основными гистологическими находками у пациентов с ДКМП неишемической этиологии являются дистрофические изменения кардиомиоцитов, диффузный интерстициальный фиброз и небольшие мозаичные очаги заместительного фиброза в местах апоптоза кардиомиоцитов. В таких случаях аритмогенный субстрат формируется под влиянием еще одного дополнительного фактора, а именно хронического растяжения миокарда желудочков. Растяжение миокарда приводит к активации рецепторов растяжения (напряжения) — «*stretch receptors*». Последнее влечет за собой неоднородное по топографии уменьшение продолжительности трансмембранного потенциала действия (ПД) кардиомиоцитов и укорочение их эффективного рефрактерного периода, способствуя тем самым возникновению ЖНРС [10].

Потенциальным субстратом для циркуляции волн *re-entry* у больных с ДКМП может быть тканевая гетерогенность с зонами поврежденного или гибернирующего миокарда, а также невозбудимого миокардиального рубца. В исследовании M. Yokokawa и соавт. показано, что очаги повреждения миокарда, которые обнаружены у больных с ДКМП, чаще являются нетрансмуральными и располагаются преимущественно в базальных отделах свободной стенки левого желудочка или базальных и средних отделах межжелудочковой перегородки [11]. Нетрансмуральный рубец, окруженный жизнеспособным миокардом, является зоной замедленного проведения возбуждения, что может быть благоприятным субстратом для устойчивого повторения феномена *re-entry*, лежащего в основе желудочковых тахикардий.

Обзорные данные литературы указывают на то, что 10–30% больных с желудочковыми аритмиями не имеют признаков какой-либо органической патологии сердечно-сосудистой системы [12]. Такие нарушения ритма сердца называются «идиопатическими». У категории лиц с этими нарушениями чаще всего возникают мономорфные одиночные, парные ЖЭ или ЖТ из области выносящего тракта правого желудочка, реже левого. В настоящее время недостаточно данных о гистологическом субстрате в миокарде пациентов с «идиопатическими» ЖНРС. В имеющихся единичных работах описывается выявление признаков воспалительного и фиброзного поражения мышцы сердца в указанных зонах. У некоторых больных обнаруживается повышение концентраций провоспалительных маркеров в плазме крови. Данные о прогнозе жизни больных с «идиопатическими» ЖНРС остаются противоречивыми. Так, в недавних исследованиях установлено, что частая (более 15% от общего количества сокращений за сутки) «идиопатическая» ЖЭ может приводить ко вторичной дилатации полостей сердца, вплоть до развития развернутой клинической картины ДКМП с проявлениями ХСН, которые, однако, могут быть обратимы в случае успешного устранения ЖЭ [13].

Таким образом, ЖНРС, возникающие на фоне различной структурной патологии сердца или без фонового заболевания сердечно-сосудистой системы, имеют важное клиническое значение в плане прогноза жизни пациентов. Поэтому в настоящее время активно ведется работа по усовершенствованию уже известных и поиску новых прогностических маркеров ВСС для улучшения стратификации риска аритмической смерти. В последние годы особое внимание привлекают те потенциальные маркеры, которые могут быть обнаружены на основе использования неинвазивных методов, например, анализа миокардиального фиброза желудочков. Одним из ведущих методов неинвазивной визуализации миокарда с целью оценки его структуры и характера поражения как фактора развития ЖНРС является магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием гадолинием.

#### Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием в оценке риска развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца

Появление метода МРТ сердца с контрастированием существенно расширило возможности изучения структуры повреждения мышцы сердца в результате острого инфаркта миокарда (ОИМ). Метод обеспечивает проведение оценки объема и топографии рубцовой ткани и определения жизнеспособности миокарда в зоне поражения. МРТ сердца с контрастированием с высокой чувствительностью (92%) позволяет выявлять мелкие субэндокардиальные очаги ишемического поражения мышцы сердца и в совокупности с другими методиками обследования существенно повышает точность диагностики ОИМ правого желудочка [14, 15].

Особенность гадолиния как контрастного вещества, используемого при проведении МРТ сердца, заключается в том, что он не может проникать через мембрану внутрь клетки из внеклеточного пространства. В неповрежденном миокарде кардиомиоциты плотно прилегают друг к другу и занимают большую часть объема ткани (примерно 85%), из чего следует, что распределение мо-

лекул гадолиния невелико. Напротив, в условиях хронического повреждения миокарда кардиомиоциты заменяются соединительной тканью, вследствие чего интерстициальное пространство, куда может проникать молекула гадолиния, расширяется и концентрация гадолиния локально возрастает, что отражается на МР-изображениях яркими зонами, имеющими отличия при разных формах патологии. Таким образом, МРТ сердца с контрастированием обеспечивает новые возможности в проведении дифференциального диагноза между ишемической и неишемической кардиомиопатиями [16].

В последние годы разработка и внедрение в клиническую практику МР-импульсных последовательностей высокого разрешения (до  $0,6 \times 0,6 \times 2,5$  мм) позволило более детально исследовать структуру миокарда [17]. Использование для обработки полученных МР-изображений сердца и последующей трехмерной реконструкции левого желудочка специализированными программными платформами позволяет с высокой диагностической точностью выявлять малые по площади зоны поражения миокарда, дифференцируя зоны рубцовой и гетерогенной ткани.

Так, у пациентов с ПИКС зона перенесенного повреждения миокарда имеет неоднородный характер и состоит из участков фиброза и гетерогенной ткани, которая включает в себя «островки» жизнеспособного миокарда и располагается близко к зонам очагового фиброза, окружая его или находясь рядом (рис. 1).

Как правило, доля очагового фиброза преобладает над долей гетерогенной ткани [18]. В последнее время появляется все больше исследований, свидетельствующих о том,

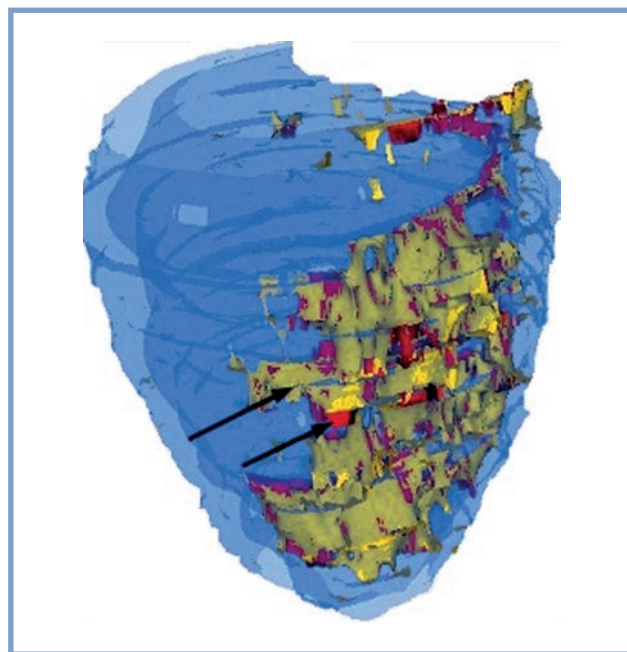


Рис. 1. Трехмерная модель сердца пациента с постинфарктным кардиосклерозом, полученная при магнитно-резонансной томографии сердца высокого разрешения.

Трансмуральный инфаркт нижней и ниже-боковой стенок левого желудочка. Красным цветом представлены зоны рубцовой ткани, желтым — зоны гетерогенной ткани, синим — здоровый миокард левого желудочка [18].

Fig. 1. Cardiac 3D MRI of a patient with post-infarction sclerosis. Transmural infarction of inferior and lateral LV walls.

Scar tissue (red), heterogeneous tissue (yellow), intact LV myocardium (blue) [18].

что общий объем и характер распределения гадолиния при МРТ сердца имеют важное прогностическое значение [19].

Так, один из первых исследователей в данной области, David Bello [5], в 2005 г. показал, что у пациентов с ПИКС площадь и масса поврежденной зоны, измеренные с помощью МРТ сердца с контрастированием, являются более точными предикторами развития мономорфной ЖТ, чем снижение ФВ ЛЖ.

Наряду с площадью и массой повреждения миокарда трансмуральный характер накопления гадолиния после перенесенного ОИМ также сопряжен с неблагоприятным прогнозом жизни [20]. Кроме того, доказана роль размера перинфарктной, или гетерогенной, зоны как независимого фактора повышения общего риска смерти от всех причин [21, 22].

Если у больных ИБС и ПИКС в структуре миокарда преобладает доля локализованной рубцовой ткани, то у пациентов с ДКМП чаще определяется диффузный фиброз, проявляющийся у большинства пациентов накоплением контрастного препарата в виде «мозаики», что в основном соответствует гетерогенной ткани и изредка зонам рубца как такового (рис. 2).

В настоящее время стремительно растет объем информации, свидетельствующей о том, что накопление контрастного вещества в миокарде больных ДКМП также сопряжено с повышенным риском развития неблагоприятных клинических событий [23, 24]. S. Nazarian и соавт. показали, что при неишемической кардиомиопатии накопление гадолиния в толще стенок ЛЖ в объеме равном 26–75% от общей массы миокарда достоверно прогнозирует возможность

индукции ЖТ при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования [25]. E. Kim и соавт. [26] суммировали данные 15 исследований, включивших более чем 2700 пациентов с ДКМП. При этом установлено, что сам факт накопления гадолиния в миокарде ЛЖ указывает на повышение относительного риска смерти от всех причин в 2,5 раза, от сердечно-сосудистых событий — в 3 раза, а в результате фатальных желудочковых аритмий — в 5 раз. В 2017 г. опубликован метаанализ 19 исследований, который объединил данные 2 850 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатиями. Все пациенты имели признаки выраженной дисфункции ЛЖ. При этом наличие фиброза по данным МРТ сердца с гадолинием проявило себя в качестве дополнительного независимого предиктора развития желудочковых тахикардий [27].

Наличие миокардиального фиброза, по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием, является не только независимым прогностическим фактором ЖНРС, но и аритмогенным субстратом для возникновения жизнеугрожающих ЖНРС. Поэтому анализ электрофизиологических факторов развития угрожающих жизни ЖНРС — это еще одно направление в решении задачи выявления пациентов с повышенным риском ВСС наряду с МРТ сердца с контрастированием гадолинием.

#### Электрокардиографические маркеры повышенного риска жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца

Целый ряд электрофизиологических параметров и феноменов участвуют в формировании условий развития ЖНРС [28]: снижение скорости проведения по системе Гиса-Пуркинье и рабочему миокарду желудочков, высокая степень дисперсии скоростей проведения в разных участках миокарда, увеличение или уменьшение продолжительности трансмембранного ПД клеток миокарда, высокая степень трансмуральной дисперсии реполяризации, определяемой максимальной разностью длительности ПД эндокардиального и эпикардиального слоев миокарда, увеличение критического интервала, определяемого разностью продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода, который отражает период ПД, когда повторный вход волны возбуждения может вызвать деполяризацию миокардиальных клеток и, как следствие, внеочередное сокращение. Нарушения процессов деполяризации и реполяризации миокарда желудочков имеют свое отражение не только в параметрах внутрисердечного электрофизиологического исследования, но и на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) [29, 30]. В связи с этим во всем мире не прекращаются исследования, направленные на выявление электрокардиографических маркеров риска возникновения ЖНРС и ВСС.

Интегральным показателем, отражающим процессы реполяризации миокарда желудочков, является интервал  $QT$ , который обозначается как расстояние от начала комплекса  $QRS$  до завершения зубца  $T$  (рис. 3). Измерение интервала  $QT$  на поверхностной ЭКГ предложено в начале прошлого века. Продолжительность этого интервала зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому оценка величины этого показателя требует внесения поправки на ЧСС или коррекции, которая может быть выполнена с использованием специальных формул. Полученную величину интервала называют скорректированным  $QT$  (corrected  $QT$  interval —  $QTc$ ). Предложено около 20 формул для расчета  $QTc$ , однако наиболее часто используемыми в кли-

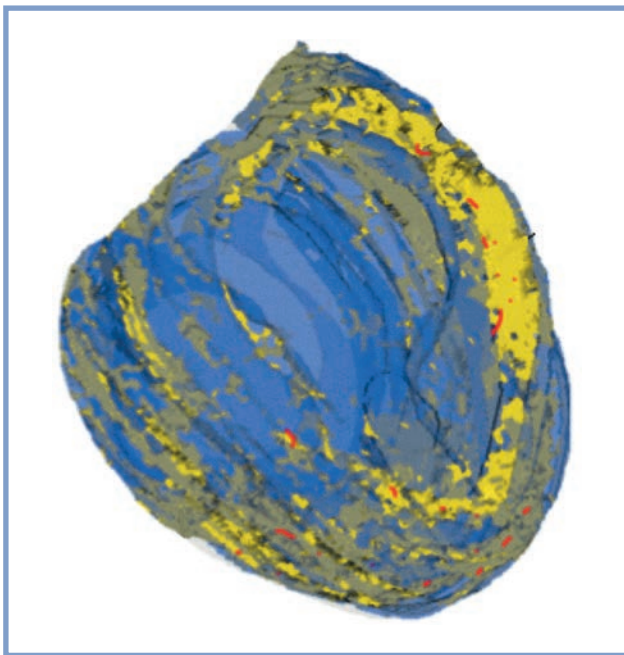


Рис. 2. Трехмерная модель сердца пациента с неишемической кардиомиопатией, полученная при магнитно-резонансной томографии сердца высокого разрешения.

Красным цветом представлены зоны рубцовой ткани, желтым — зоны гетерогенной ткани, синим — здоровый миокард левого желудочка (собственные данные).

Fig. 2. Cardiac 3D MRI of a patient with non-ischemic cardiomyopathy. Scar tissue (red), heterogeneous tissue (yellow), intact LV myocardium (blue) [own data].



нической практике являются метод расчета по Н.С. Bazzet, при котором используется формула:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}, \quad (1)$$

и метод L. Friderica —

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}, \quad (2)$$

где  $QT$  — измеренный интервал  $QT$  в секундах;  $RR$  — расстояние между данным и предшествующим комплексом  $QRS$  [31].

Процессы реполяризации в толще миокарда желудочков протекают неоднородно в силу различия электрофизиологических свойств клеток эндокарда, субэндокарда и эпикарда. В глубоком субэндокарде располагаются так называемые М-клетки, обладающие наибольшей продолжительностью ПД (ППД), превышающей таковую в клетках эндокарда и эпикарда [32, 33]. Кроме того, М-клетки в наибольшей степени увеличивают ППД в ответ на снижение ЧСС, на действие лекарств и иных химических агентов, ингибирующих токи реполяризации [34—36].

Еще в 1957 г. А. Jervell и F. Lange-Nielsen, описав синдром удлиненного интервала  $QT$  (СУУQT), впервые обозначили роль патологического удлинения интервала  $QT$  в развитии жизнеугрожающих тахикардий и ВСС [37]. Удлинение интервала  $QT$  на ЭКГ, не связанное с действием переходящих факторов, встречается в общей популяции в 8,7% случаев и интегрально отражает увеличение продолжительности ПД клеток миокарда желудочков. При этом происходит реактивация кальциевых каналов L-типа, что может приводить к возникновению ранних постдеполяризаций и триггерной активности, инициирующих развитие жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [38]. В настоящее время анализ длительности интервала  $QT$  активно используется для идентификации пациентов, чей риск ВСС обусловлен врожденным нарушением процессов реполяризации, так называемыми наследственными каналопатиями, к которым относятся синдром удлиненного интервала  $QT$  и синдром укороченного интервала  $QT$ . Важен тот факт, что интервал  $QT$  может удлиняться не только за счет удлинения реполяризации, но и при увеличении продолжительности комплекса  $QRS$ . Поэтому у тех пациентов, у которых наблюдается нарушение процессов внутрижелудочкового проведения ( $QRS \geq 120$  мс), рекомендовано использовать длительность интервала  $JT$  для выявления лиц с патологически замедленной реполяризацией и связанным с этим риском развития угрожающих жизни ЖНРС.

В опубликованных в 2009 году рекомендациях Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологии и Общества специалистов по сердечному ритму (AHA/ACCF/HRS) предложен верхний нормальный предел  $QTc$ , равный 450 мс для мужчин и 460 мс для женщин, а нижний предел — 390 мс для обоих полов. Руководство Европейского общества кардиологов (2015 г.) внесло изменения в нормативы этого показателя, предложив верхние и нижние пределы равные соответственно 480 и 360 мс как для мужчин, так и для женщин.

Признано, что  $QTc$  как таковой не несет в себе информации о гетерогенности процессов реполяризации миокарда желудочков. Именно с последней связывают риск

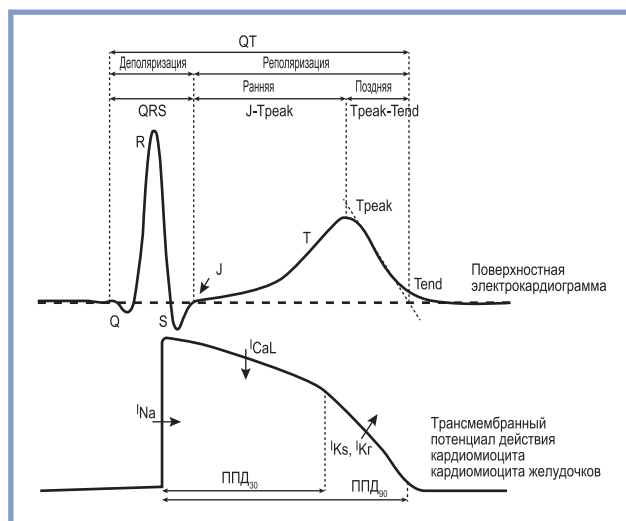


Рис. 3. Электрокардиографические показатели внутрижелудочкового проведения и реполяризации желудочков.

ППД — продолжительность потенциала действия;  $I_{Na}$  — быстрый входящий натриевый ток;  $I_{CaL}$  — входящий кальциевый ток;  $I_{KS}$  — медленно активируемый выходящий калиевый ток;  $I_{KR}$  — быстро активируемый выходящий калиевый ток;  $J-T_{peak}$  — расстояние от точки J до вершины зубца T;  $T_{peak}$  — расстояние от вершины до конца зубца T;  $T_{peak}-T_{end}$  — расстояние от вершины до конца зубца T;  $T_{end}$  — конец зубца T.

Fig. 3. ECG data on intraventricular conduction and ventricular re-polarization.

APD — action potential duration;  $I_{Na}$  — fast incoming sodium current;  $I_{CaL}$  — incoming potassium current;  $I_{KS}$  — slowly activating outward potassium current;  $I_{KR}$  — fast activating outward potassium current;  $J-T_{peak}$  — distance between J point and top of the T wave;  $T_{peak}-T_{end}$  — interval from the peak to the end of the T wave;  $T_{peak}$  — peak of the T wave;  $T_{end}$  — end of the T wave.

развития жизнеугрожающих ЖНРС. В связи с этим для анализа и учета гетерогенности реполяризации миокарда желудочков как фактора аритмогенного риска дополнительно введен еще один показатель — дисперсия  $QT$  ( $QT$  dispersion —  $QT_D$ ), он определяется как разница между максимальным и минимальным значениями интервалов  $QT$ , измеренных в 2 из 12 отведений ЭКГ [39]. Установлено, что у здоровых лиц среднее значение  $QT_D$  составляет 33 мс (диапазон 10—71 мс), а значения  $QT_D$  более 58 мс и более 80 мс повышают риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 3 и 4 раза соответственно по сравнению с теми лицами, чьи значения  $QT_D$  менее 30 мс [40]. У пациентов с СУУQT  $QT_D$  имеет еще более значимые величины, особенно в тех случаях, когда был эпизод желудочковой тахикардии типа «пируэт» — torsades de pointes (TdP). Показано, что у пациентов с сахарным диабетом  $QT_D$  обладает более высокой прогностической ценностью, чем  $QTc$  как в отношении смертельных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий [41—43].

На экспериментальных моделях установлено, что увеличение трансмуральной дисперсии реполяризации (ТДР), которая определяется как максимальная разность ППД кардиомиоцитов в толще миокарда, является еще одним из аритмогенных факторов. Увеличение ТДР предрасполагает к формированию однонаправленного блока проведения и, как следствие, к формированию механизма re-entry. ТДР находит свое косвенное отражение на поверхностной ЭКГ при формировании волны T. Castro Nevia и соавт. [44] предложен новый электрокардиографический показатель, который тесно коррелирует с ТДР, — это интервал между

вершиной (peak) и окончанием (end) волны Т (интервал  $T_{peak} - T_{end}$ ) (см. рис. 3). При регистрации трансмембранного потенциала действия клеток миокарда желудочков реполяризация эпикарда отражается на поверхностной ЭКГ вершиной Т-волны ( $T_{peak}$ ), а реполяризация М-клеток — окончанием Т-волны ( $T_{end}$ ) [36].

Этот показатель изучался в качестве возможного маркера повышенного риска развития угрожающих жизни ЖНРС у пациентов с СУУQT 1-го и 2-го молекулярно-генетического типа, синдромом укороченного интервала QT, синдромом Бругада, с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST [45–51].

В 2017 г. G. Tse и соавт. [52] опубликовали метаанализ, суммирующий данные 33 исследований, включивших около 156 тыс. пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Показано, что удлинение интервала  $T_{peak} - T_{end}$  статистически значимо связано с высоким риском развития неблагоприятных аритмических событий при синдроме Бругада, сердечной недостаточности, ИБС и гипертонической болезни. Однако продолжительность  $T_{peak} - T_{end}$  варьирует в зависимости от частоты и вариабельности сердечного ритма. Для уменьшения разброса значений и зависимости данного показателя от частоты и вариабельности сердечного ритма разработан еще один показатель —  $(T_{peak} - T_{end})/QT$ , который косвенно отражает отношение дисперсии реполяризации к продолжительности ПД. В ходе метаанализа, посвященного изучению значения интервала  $T_{peak} - T_{end}$  и  $(T_{peak} - T_{end})/QT$  в стратификации риска пациентов с ИМ, установлено, что отношение  $(T_{peak} - T_{end})/QT$  является предиктором желудочковых тахикардий и/или смерти при ИМ [53]. Наряду с этим данный показатель предсказывает риск развития жизнеугрожающих аритмий при СУУQT, синдроме Бругада, ИМ с подъемом сегмента ST и сахарном диабете.

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и другими формами повреждения миокарда при увеличении продолжительности комплекса QRS более 120 мс увеличивается и интервал QT, тем самым утрачивая свою специфичность показателя, отражающего реполяризацию миокарда желудочков [54]. Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца рекомендуют в данной ситуации вместо интервала QT измерять интервал JT [55]. Интервал  $JT_{peak}$  измеряется от точки окончания комплекса QRS (см. рис. 3), так называемой точки J, до вершины зубца T и представляет собой начальную фазу реполяризации желудочков [56]. Кроме того, предложены и другие временные интервалы реполяризации и их соотношения, такие как  $JT_{peak}^2$ ,  $JT_{peak}/JT$ ,  $(T_{peak} - T_{end})/JT_{peak}$  и  $(T_{peak} - T_{end})/JT$ .

В исследовании С. Alvarado-Serrano и соавт. [57] сопоставили данные показатели с уже известными интервалами и соотношениями  $QT_{peak}$ ,  $T_{peak} - T_{end}$ ,  $QT_{peak}/QT$ ,  $(T_{peak} - T_{end})/QT_{peak}$  и  $(T_{peak} - T_{end})/QT$  у 17 пациентов с интактным миокардом и у 17 после перенесенного инфаркта миокарда. Соотношение  $JT_{peak}/JT$  в большей степени увеличивалось у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а отношения  $(T_{peak} - T_{end})/JT_{peak}$  и  $(T_{peak} - T_{end})/JT$  были значительно выше у здоровых лиц.

Значения соотношений  $JT_{peak}/JT$  более 0,63,  $(T_{peak} - T_{end})/JT_{peak}$  менее 0,56 и  $(T_{peak} - T_{end})/JT$  менее 0,36 со 100% чувствительностью и 94% специфичностью свидетельствовали о перенесенном инфаркте миокарда, являясь более достоверными по сравнению с соотношениями  $QT_{peak}/QT$ ,  $(T_{peak} - T_{end})/QT_{peak}$  и  $(T_{peak} - T_{end})/QT$ .

Известно, что нарушения внутрижелудочкового проведения, проявляющиеся на ЭКГ увеличением длительности комплекса QRS, повышают риск возникновения ЖНРС, в том числе угрожающих жизни. Длительность QRS является важным независимым предиктором ВСС. Если продолжительность QRS превышает 110 мс, то относительный риск ВСС возрастает в 2,5 раза. Каждое дополнительное удлинение комплекса QRS на 10 мс сопровождается ростом относительного риска ВСС на 27% [58].

Особое внимание исследователей обращено на такой показатель внутрижелудочкового проведения, как дисперсия комплекса QRS (QRS dispersion —  $QRS_D$ ). Он отражает разность во времени деполяризации в соседних участках миокарда желудочков [59, 60]. Электрокардиографически  $QRS_D$  определяется как максимальная разность комплекса QRS в правых и левых прекардиальных отведениях ( $QRS_D = QRSd_{(V1-V6)max} - QRSd_{(V1-V6)min}$ ). У больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка  $QRS_D$  оказался более сильным независимым предиктором ВСС по сравнению с другими признаками, такими как дисперсия интервала QT, отрицательная T-волна в отведении V1 и даже таким клинически важным признаком, как синкопе в анамнезе [61]. Являясь предвестником ВСС при застойной сердечной недостаточности,  $QRS_D$  демонстрирует прямую связь со степенью выраженности систолической дисфункции левого желудочка [62].

В области измененного миокарда желудочков у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и неишемической кардиомиопатией может возникать локальное замедление внутрижелудочкового проведения возбуждения, являющееся важным фактором развития жизнеугрожающих ЖНРС по механизму re-entry. Замедленное внутрижелудочковое проведение находит свое отражение в так называемых поздних потенциалах желудочков (ППЖ) [63]. ППЖ представляют собой низкоамплитудные высокочастотные электрические сигналы в конце комплекса QRS. В связи с очень низкой амплитудой эти сигналы не проявляются на стандартной поверхностной ЭКГ. По этой причине для выявления ППЖ специально разработан метод сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ) с высокой разрешающей способностью и применением системы трех ортогональных отведений по Франку [64]. Выявление ППЖ осуществляется на основании анализа последовательно усредненных 300 комплексов QRS. Специальный автоматический алгоритм путем суммации высокочастотной информации с ортогональных отведений (X, Y, Z) формирует так называемый фильтрованный комплекс QRS. Для подтверждения наличия или отсутствия ППЖ анализируются три переменные фильтрованного комплекса QRS: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (QRSf); 2) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (LAS-40); 3) длительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов конечной части фильтрованного комплекса QRS (RMS-40). Критериями нормальной СУ-ЭКГ считаются: QRSf менее 114 мс, LAS-40 менее 38 мс, RMS-40 более 20 мкВ. Наличие как минимум 2 значений указанных переменных, выходящих за пределы нормы, свидетельствует о наличии у пациента ППЖ [62].

В ходе многочисленных исследований обнаружено, что ППЖ обладают высокой прогностической ценностью в отношении развития жизнеугрожающих ЖНРС у пациентов с хронической ИБС, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда [65]. Прогностическое значение

ППЖ изучалось также у больных с неишемической кардиомиопатией и резко сниженной ФВ ЛЖ. В условиях проспективного наблюдения за этой категорией больных установлено, что в отсутствие ППЖ годовая выживаемость без рецидивов устойчивой ЖТ составляет 95%, а у пациентов с наличием ППЖ данный показатель составляет 35% [66—68]. Несмотря на имеющиеся данные, в дальнейшем необходимо дополнительное изучение круга заболеваний, при которых можно использовать данный метод, а также установить его чувствительность и специфичность.

Давно описанные новые электрокардиографические показатели, которые рассматриваются как маркеры электрической нестабильности миокарда, в значительной степени доказали свою прогностическую значимость применительно к пациентам с ишемической кардиомиопатией. Однако информации об их прогностической значимости для пациентов с неишемической кардиомиопатией в настоящее время недостаточно, что требует дальнейшего изучения. Остается много вопросов в понимании причин развития ЖНРС у пациентов, не имеющих структурных заболеваний сердца. У таких больных индивидуальная оценка риска ВСС должна быть изучена в ходе проведения новых исследований. Не ясно, почему при одной и той же форме патологии в одних случаях имеются ЖНРС, а в других они отсутствуют. До настоящего времени не выяснено множество методических аспектов использования электрокардиографических показателей, представленных выше. Необходимо уточнение нормативных значений, а также нужна разработка методов оценки динамики показателей на фоне применения различных лекарственных препаратов, которые способны влиять на электрические процессы сердца.

## Заключение

Таким образом, одной из важнейших и масштабных проблем современной кардиологии остается определение риска развития жизнеугрожающих аритмий и выявление предикторов внезапной сердечной смерти для своевременного назна-

чения профилактического лечения. На основании многочисленных рандомизированных исследований (AVID, CIDS, SCD-HeFT) получены убедительные данные, свидетельствующие о высокой эффективности использования имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов как средств первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, прежде всего у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка. Однако стратификация риска внезапной сердечной смерти, основанная на величине фракции выброса левого желудочка, очевидно, обладает низкой чувствительностью. С одной стороны, имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов улучшает показатели выживания пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка, с другой стороны, 80—90% имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти оказываются невостребованными, на что указывает отсутствие даже одиночного срабатывания в течение всего срока службы устройства. Кроме этого, значительное количество больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка становятся жертвами внезапной сердечной смерти, не дождавшись имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов или иной помощи, так как находятся за пределами критериев повышенного риска внезапной сердечной смерти с позиции современных клинических рекомендаций. Все это указывает на необходимость изучения возможностей и перспектив использования новых диагностических методов для повышения точности стратификации степени риска внезапной сердечной смерти, прежде всего применительно к каждому конкретному больному. Представленные в обзоре данные позволяют надеяться на то, что неинвазивный метод визуализации миокарда — магнитно-резонансная томография с оценкой объема и локализации фиброза и современные методики анализа электрокардиограммы могут быть полезны как дополнительные средства определения индивидуально-го риска внезапной сердечной смерти.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архив внутренней медицины*. 2013;4:5-15. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Ardashev AV. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. *Архив внутренней медицины*. 2013;4:5-15. (In Russ.).
2. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implication of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham heart study. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(12):990-996. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-990>
3. Hinkle LE Jr, Carver ST, Stevens M. The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. *The American Journal of Cardiology*. 1969;24(5):629-650. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(69\)90451-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(69)90451-2)
4. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK, Psaty BM, Sotoodehnia N, Gottdiener JS, Marcus GM. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(2):101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.062>
5. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Perels FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(7):1104-1108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.057>
6. Mehta D, Curwin J, Gomes J, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease. Acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation*. 1997;96(9):3215-3223. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3215>
7. Richardson WJ, Clarke SA, Quinn TA, Holmes JW. Physiological implications of myocardial scar structure. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(4):1877-1909. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140067>
8. Rutherford SL, Trew ML, Sands GB, LeGrice IJ, Small BH. High-resolution 3-dimensional reconstruction of the infarct border zone: impact of structural remodeling on electrical activation. *Circulation Research*. 2012;111(3):301-311. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.260943>
9. Dick MR, Unverferth DV, Baba N. The pattern of myocardial degeneration in nonischemic congestive cardiomyopathy. *Human Pathology*. 1982;13(8):740-744. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(82\)80297-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(82)80297-9)
10. Alvarez CK, Cronin E, Baker WL, Kluger J. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;56(3):229-247. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00623-x>
11. Yokokawa M, Tada H, Koyama K, Ino T, Hiramatsu S, Kaseno K, Naito S, Oshima S, Taniguchi K. The characteristics and distribution of the scar tis-



- sue predict ventricular tachycardia in patients with advanced heart failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*. 2009;32(3):314-322. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02238.x>
12. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Гудкова А.Я., Овечкина М.А., Немков А.С., Лебедев Д.С., Митрофанов Н.А., Митрофанова Л.Б., Крутиков А.Н., Бернгардт Э.Р., Михайлов Е.Н. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2004;33:5-11. Shlyakhto EV, Treshkur TV, Parmon EV, Gudkova AY, Ovechkina MA, Nemkov AS, Lebedev DS, Mitrofanov NA, Mitrofanova LB, Krutikov AN, Berngardt ER, Mikhailov EN. Idiopathic ventricular arrhythmias: results of a prospective follow-up. *Vestnik aritmologii*. 2004;33:5-11. (In Russ.).
  13. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, Armstrong W, Good E, Chugh A, Jongnarangsin K, Pelosi F Jr, Crawford T, Ebinger M, Oral H, Morady F, Bogun F. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):865-869. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.036>
  14. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12389-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12389-6)
  15. Kumar A, Abdel-Aty H, Kriedemanz I, Schulz-Menger J, Gross CM, Dietz R, Friedrich MG. Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(10):1969-1976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.078>
  16. Стукалова О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием — новый метод диагностики заболеваний сердца. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013;3(1):7-18. Stukalova OV. Late-enhancement contrast cardiac MRI — new diagnostic tool in cardiac diseases. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki*. 2013;3(1):7-18. (In Russ.).
  17. Schelbert EB, Hsu LY, Anderson SA, Mohanty BD, Karim SM, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in *ex vivo* rat heart. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2010;3(6):743-752. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.835793>
  18. Миронова Н.А., Егиазарян Л.Г., Апарина О.П., Буторова Е.А., Стукалова О.В. Взаимосвязь структурных изменений миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017;7(3):53-68. Mironova NA, Yeghiazaryan LG, Aparina OP, Butorova EA, Stukalova OV. The relationship between structural changes in the myocardium and ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *Rossiiskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki*. 2017;7(3):53-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-53-68>
  19. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz*. 2007;32(2):129-137. <https://doi.org/10.1007/s00059-007-2972-5>
  20. Boyé P, Abdel-Aty H, Zacharzowsky U, Bohl S, Schwenke C, van der Geest RJ, Dietz R, Schirdewan A, Schulz-Menger J. Prediction of life-threatening arrhythmic events in patients with chronic myocardial infarction by contrast-enhanced CMR. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2011;4(8):871-879. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.04.014>
  21. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114(1):32-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613414>
  22. Kostyukovich MV, Yeghiazaryan LH, Zykov KA, Mironova NA, Stukalova OV, Golitsyn SP. Markers of fibrosis in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmia. *European Journal of Heart Failure Supplements*. 2017;19(1):255.
  23. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
  24. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, Hinojar R, Doltra A, Varma N, Child N, Rogers T, Suna G, Arroyo Ucar E, Goodman B, Khan S, Dabir D, Herrmann E, Zeiger AM, Nagel E; International T1 Multicentre CMR Outcome Study. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2016;9(1):40-50. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.001>
  25. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, Meiningner GR, Roguin A, Calkins H, Tomaselli GF, Weiss RG, Berger RD, Lima JA, Halperin HR. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(18):2821-2825. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.549659>
  26. Kim EK, Chatranukulchai P, Klem I. Cardiac Magnetic Resonance Scar Imaging for Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Korean Journal of Radiology*. 2015;16(4):683-695. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.683>
  27. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, Sramko M, Masci PG, Barison A, Mckenna P, Mordi I, Haugaa KH, Leyva F, Rodriguez Capitán J, Satoh H, Nabeta T, Dallaglio PD, Campbell NG, Sabaté X, Cequier Á. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC. Heart Failure*. 2017;5(1):28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.017>
  28. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M, Gonzini L, Lucci D, Nollo G, Ravelli F. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2016;9(9):1046-1055. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.033>
  29. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, Janssens S, Nuyens D. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (ICEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(3):294-304. <https://doi.org/10.1111/ane.12309>
  30. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5):712-721. <https://doi.org/10.1093/europace/euw280>
  31. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1997;2:177-194. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x>
  32. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circulation Research*. 1991;68(6):1729-1741. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.6.1729>
  33. Sicouri S, Fish J, Antzelevitch C. Distribution of M cells in the canine ventricle. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1994;5(10):824-837. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1994.tb01121.x>
  34. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(4):2024-2038. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00355.2007>
  35. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: an overview. *Heart Rhythm*. 2007;4(7):964-972. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.03.036>
  36. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;98(18):1928-1936. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.18.1928>
  37. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: A review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(9):943-948. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.9.943>
  38. January CT, Riddle JM. Early after depolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca<sup>2+</sup> current. *Circulation Research*. 1989;64(5):977-990. <https://doi.org/10.1161/01.res.64.5.977>
  39. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *British Heart Journal*. 1990;63(6):342-344. <https://doi.org/10.1136/hrt.63.6.342>
  40. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, Malik M, Camm J. Prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion

- in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *European Heart Journal*. 1998;19(9):1391-1400. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1094>
41. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2003;17(4):169-178. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(02\)00206-4](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(02)00206-4)
42. Salles GF, Deccache W, Cardoso CR. Usefulness of QT-interval parameters for cardiovascular risk stratification in type 2 diabetic patients with arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2005;19(3):241-249. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001815>
43. Stettler C, Bearth A, Allemann S, Zwahlen M, Zanchin L, Deplazes M, Christ ER, Teuscher A, Diem P. QTC interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia*. 2007;50(1):186-194. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0483-1>
44. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1828-1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.049>
45. Artyeva NV, Goshka SL, Sedova KA, Bernikova OG, Azarov JE. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. *Journal of Electrocardiology*. 2013;46(4):296.e1-296.e2968. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.02.001>
46. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, Holm M, Olsson B, Yuan S. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using mono-phasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2005;14(2):79-87. <https://doi.org/10.1007/s10840-005-4592-4>
47. Ophof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Plotnikov AN, Shlapakova IN, Danilo P Jr, Rosen MR, Janse MJ. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: T<sub>p-e</sub> interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):341-348. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.11.022>
48. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2003;107(6):838-844. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000048142.85076.a2>
49. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7(5):647-652. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.01.012>
50. Zumhagen S, Zeidler EM, Stallmeyer B, Ernsting M, Eckardt L, Schulze-Bahr E. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. *Europace*. 2016;18(12):1866-1872. <https://doi.org/10.1093/europace/euw033>
51. Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012;17(2):85-94. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2012.00493.x>
52. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthar J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The T(peak)—T(end) interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017;14(8):1131-1137. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.031>
53. Tse G, Wong CW, Gong MQ, Meng L, Letsas KP, Li GP, Whittaker P, Bhardwaj A, Sawant AC, Wu WK, Wong SH, Shenthar J, Tse LA, Wong MC, Baranchuk A, Yan GX, Liu T; International Health Informatics Study (IHIS) Network. Meta-analysis of T-wave indices for risk stratification in myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2017;14(12):776-779.
54. Das G. QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *Journal of Electrocardiology*. 1990;23(1):49-52. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(90\)90150-z](https://doi.org/10.1016/0022-0736(90)90150-z)
55. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: the ARIC Study with 13 years of follow-up. *Circulation*. 2003;108(16):1985-1989. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095027.28753.9D>
56. Johannesen L, Vicente J, Gray RA, Galeotti L, Loring Z, Garnett CE, Florian J, Ugander M, Stockbridge N, Strauss DG. Improving the assessment of heart toxicity for all new drugs through translational regulatory science. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014;95(5):501-508. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.238>
57. Alvarado-Serrano C, Ramos-Castro J, Pallás-Areny R. Novel indices of ventricular repolarization to screen post myocardial infarction patients. *Computers in Biology and Medicine*. 2006;36(5):507-515. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2005.03.003>
58. Kurl S, Mäkilä TH, Rautaharju P, Kiviniemi V, Laukkanen JA. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012;125(21):2588-2594. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025577>
59. Wiegerinck RF, van Veen TA, Belterman CN, Schumacher CA, Noorman M, de Bakker JM, Coronel R. Transmural dispersion of refractoriness and conduction velocity is associated with heterogeneously reduced connexin43 in a rabbit model of heart failure. *Heart Rhythm*. 2008;5(8):1178-1185. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.04.026>
60. Boulakil M, Winckels SK, Engelen MA, Stein M, van Veen TA, Jansen JA, Linnenbank AC, Bierhuizen MF, Groenewegen WA, van Oosterhout MF, Kirkels JH, de Jonge N, Varró A, Vos MA, de Bakker JM, van Rijen HV. Heterogeneous Connexin43 distribution in heart failure is associated with dispersed conduction and enhanced susceptibility to ventricular arrhythmias. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(9):913-921. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq092>
61. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Baucè B, Thiéne G. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(25):3075-3080. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.25.3075>
62. Kountouris E, Korantzopoulos P, Karanikis P, Pappa E, Dimitroula V, Ntatsis A, Siogas K. QRS dispersion: an electrocardiographic index of systolic left ventricular dysfunction in patients with left bundle branch block. *International Journal of Cardiology*. 2004;97(2):321-322. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.12.001>
63. Чирейкин Л.В., Быстров Я.Б., Шубик Ю.В. Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозе течения заболеваний сердца. *Вестник аритмологии*. 1999;13:61-74. Chireikin LV, Bystrov YaB, Shubik YuV. Late ventricular potentials in modern diagnosis and prognosis of heart disease. *Vestnik aritmologii*. 1999;13:61-74. (In Russ.).
64. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers N, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *European Heart Journal*. 1991;12(4):473-480. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059926>
65. Santangeli P, Infusino F, Sgueglia GA, Sestito A, Lanza GA. Ventricular late potentials: a critical overview and current applications. *Journal of Electrocardiology*. 2008;41(4):318-324. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.03.001>
66. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;87(4):1083-1092. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.4.1083>
67. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 1999;71(3):243-250. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(99\)00142-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(99)00142-4)
68. Tse G, Ali A, Prasad SK, Vassiliou V, Raphael CE. Atypical case of post-partum cardiomyopathy: an overlap syndrome with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? *BJR Case Reports*. 2015;1(2):20150182. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20150182>

Поступила 21.12.2020  
Received 21.12.2020  
Принята к печати 20.02.2021  
Accepted 20.02.2021

## Полиморфные варианты генов *PIK3CA*, *CDKN2B-AS1* и *AGTR1* ассоциированы с возрастом дебюта инфаркта миокарда

© А.Р. СИДЬКО<sup>1</sup>, Г.Ж. ОСЬМАК<sup>1,2</sup>, Б.В. ТИТОВ<sup>1,2</sup>, Т.С. СУХИНИНА<sup>1</sup>, О.О. ФАВОРОВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

### РЕЗЮМЕ

Ранее мы показали возможность возраст-зависимого подхода к оценке риска развития инфаркта миокарда (ИМ), основанного на анализе носительства аллельных вариантов генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к этому полигенному заболеванию.

**Цель исследования.** Оценить связь возраста дебюта ИМ с носительством полиморфных вариантов генов *PTEN* (rs701848), *AKT1* (rs2494731), *TP53* (rs1042522), *PIK3CA* (rs6443624), *VEGFA* (rs3025039), *CDKN2B-AS1* (rs518394 и rs564398), *AGTR1* (rs5186) и *MIR126* (rs4636297).

**Материал и методы.** Проведено генотипирование образцов ДНК из периферической крови 289 этнических русских пациентов с известным возрастом дебюта ИМ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Кривые дожития для носителей различных генетических вариантов проанализированы с помощью средств языков R и Python 3.

**Результаты.** Обнаружена ассоциация с возрастом дебюта ИМ полиморфных вариантов C\*rs5186 гена *AGTR1* (HR=1,43,  $p=0,023$ ), A\*rs66443624 гена *PIK3CA* (HR=1,42,  $p=0,01$ ), C\*rs518394 гена *CDKN2B-AS1* (HR=1,70,  $p=0,000038$ ). У носителей этих аллелей дебют ИМ наступает на 3–8 лет раньше, чем у носителей альтернативных генотипов.

**Выводы.** Полученные данные могут быть использованы для совершенствования известных шкал оценки коронарного риска.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, однонуклеотидные полиморфизмы, возраст-зависимые заболевания, анализ дожития.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сидько А.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8842-8885>

Осьмак Г.Ж. — <https://orcid.org/0000-0001-7839-9929>

Титов Б.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2585-8471>

Сухинина Т.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>

Фаворова О.О. — <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>; e-mail: [olga.favorova@gmail.com](mailto:olga.favorova@gmail.com)

**Автор, ответственный за переписку:** Фаворова О.О. — e-mail: [olga.favorova@gmail.com](mailto:olga.favorova@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сидько А.Р., Осьмак Г.Ж., Титов Б.В., Сухинина Т.С., Фаворова О.О. Полиморфные варианты генов *PIK3CA*, *CDKN2B-AS1* и *AGTR1* ассоциированы с возрастом дебюта инфаркта миокарда. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):43–48. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601143>

## Polymorphic variants of the *PIK3CA*, *CDKN2B-AS1* and *AGTR1* genes associated with age of myocardial infarction onset

© A.R. SIDKO<sup>1</sup>, G.ZH. OSMAK<sup>1,2</sup>, B.V. TITOV<sup>1,2</sup>, T.S. SUKHININA<sup>1</sup>, O.O. FAVOROVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Background.** We have previously reported age-dependent approach to assessing the risk of myocardial infarction (MI). This method was based on analysis of carriage of allelic variants of genes determining susceptibility to this polygenic disease.

**Objective.** To assess the relationship of MI onset age and carriage of genetic variants *PTEN* (rs701848), *AKT1* (rs2494731), *TP53* (rs1042522), *PIK3CA* (rs6443624), *VEGFA* (rs3025039), *CDKN2B-AS1* (rs518394 and rs564398), *AGTR1* (rs5186) and *MIR126* (rs4636297).

**Material and methods.** Genotyping of DNA samples from the peripheral blood of 289 Russian patients with a known age of MI onset was carried out by using of real-time polymerase chain reaction. Survival curves for carriers of various genetic variants were analyzed using R and Python 3 languages.

**Results.** We found a significant association of polymorphic variants C\*rs5186 of the *AGTR1* gene (HR=1.43,  $p=0.023$ ), A\*rs66443624 of the *PIK3CA* gene (HR=1.42,  $p=0.01$ ), C\*rs518394 of the *CDKN2B-AS1* gene (HR=1.70,  $p=0.000038$ ) with MI onset age. MI occurs 3–8 years earlier in carriers of these variants compared to carriers of alternative genotypes.

**Conclusion.** These data may be used to improve the modern coronary risk assessment scales.

**Keywords:** myocardial infarction, single nucleotide polymorphisms, age-related diseases, survival analysis.



## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sidko A.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8842-8885>Osmak G.J. — <https://orcid.org/0000-0001-7839-9929>Titov B.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2585-8471>Sukhinina T.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5509-6623>Favorova O.O. — <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>; e-mail: [olga.favorova@gmail.com](mailto:olga.favorova@gmail.com)Corresponding author: Favorova O.O. — e-mail: [olga.favorova@gmail.com](mailto:olga.favorova@gmail.com)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Sidko AR, Osmak GZh, Titov BV, Sukhinina TS, Favorova OO. Polymorphic variants of the *PIK3CA*, *CDKN2B-AS1* and *AGTR1* genes associated with age of myocardial infarction onset. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):43–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601143>

Инфаркт миокарда (ИМ) — одно из наиболее распространенных проявлений старения сердечно-сосудистой системы, нередко заканчивающееся летальным исходом. Это обстоятельство обуславливает важность совершенствования методов оценки коронарного риска.

С каждым годом артериальная стенка накапливает все больше патологических изменений, затрагивающих атеросклеротическое поражение сосудов и их структурные изменения [1]. А потому неудивительно, что базовым параметром, используемым для комплексной оценки риска фатального сердечно-сосудистого события, является возраст [2]. Ранее мы продемонстрировали перспективы применения возраст-зависимого подхода к оценке риска возникновения ИМ на основании анализа аллельного полиморфизма генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к этому полигенному заболеванию [3]. Предложенный подход [3] позволяет дополнить результаты исследований, полученных методом «случай-контроль», и нуждается в меньшем числе допущений, чем последний, причем все они могут быть проверены экспериментально. В цитируемой работе обнаружена связь с возрастом дебюта ИМ полиморфных вариантов генов *IFNG*, *PAI-1*, *IL10*, *TGFB1* и *MIR196A2*.

Настоящее исследование направлено на поиск других ассоциированных с возрастом дебюта ИМ генов. Мы расширили панель исследуемых генов и проанализировали связь с возрастом дебюта ИМ полиморфных вариантов следующих генов-кандидатов: *P TEN*, *AKT1*, *TP53*, *PIK3CA*, *VEGFA*, *CDKN2B-AS1*, *AGTR1* и *MIR126*. Выбор большинства из перечисленных генов основан на результатах наших предшествующих исследований. Мы показали, что гены *P TEN*, *AKT1*, *TP53*, *PIK3CA*, *VEGFA* занимают ключевые позиции в регуляторной сети сигнальных путей ИМ-ассоциированной микроРНК-375 [4]. Известно также, что эти гены участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих ИМ [5–7]. Ген *CDKN2B-AS1* (*ANRIL*) находится в локусе 9p21.3, ассоциация которого с ишемической болезнью сердца и/или ИМ показана в ряде исследований, в том числе и нами [8–10]; этот ген кодирует длинную некодирующую РНК, которая может участвовать в регуляции уровней микроРНК [11], в том числе ИМ-ассоциированных [12]. Ассоциация полиморфных вариантов генов *AGTR1* и *MIR126* с ИМ также показана в исследованиях, выполненных с использованием подхода «случай-контроль» [13, 14], поэтому мы включили их в рассмотрение как перспективные для анализа их связи с возрастом дебюта ИМ.

Цель исследования — оценить связь возраста дебюта ИМ с носительством полиморфных вариантов генов *P TEN*

(rs701848), *AKT1* (rs2494731), *TP53* (rs1042522), *PIK3CA* (rs6443624), *VEGFA* (rs3025039), *CDKN2B-AS1* (rs518394 и rs564398), *AGTR1* (rs5186) и *MIR126* (rs4636297).

## Материал и методы

Для ретроспективного исследования использованы образцы из составленной ранее коллекции геномной ДНК из периферической крови 289 пациентов, этнических русских (по самоопределению). В выборку вошли 193 мужчины (средний возраст первого ИМ 52,2±11,5 года) и 96 женщин (средний возраст первого ИМ 59,2±9,7 года). Все пациенты получали лечение в отделе неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в период с 2004 по 2015 г. Диагноз устанавливали на основании определения динамики маркеров повреждения миокарда: тропонина I или T, креатинфосфокиназы и ее кардиоспецифичного изофермента MB (в «дотропониную эру») в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков: 1) приступ боли продолжительностью более 20 мин; 2) изменения на ЭКГ: а) для Q-ИМ — элевация сегмента ST в двух соседних отведениях на уровне точки J на 0,2 мВ (2 мм) и более для мужчин и 0,15 мВ (1,5 мм) и более для женщин в отведениях V2–V3 и на 0,1 мВ (1 мм) и более в отведениях I, II, III, aVL, aVF, V4–V6, образование патологического зубца Q: любой в отведениях V1–V3 и продолжительностью 0,03 с и более в отведениях I, II, III, aVL, aVF, V4–V6; б) для не Q-ИМ — горизонтальная и косонисходящая депрессия сегмента ST на 0,1 мВ (1 мм) и более, косовосходящая депрессия на 0,2 мВ (2 мм) и более, инверсия зубца T больше 1 мм в отведениях I, II, III, aVL, aVF, V1–V6; 3) вновь появившиеся нарушения локальной сократимости или жизнеспособности миокарда, выявленные одной из визуализирующих методик; 4) идентификация коронарного тромба на ангиографии или аутопсии. От пациентов получено информированное согласие на проведение исследования.

**Генотипирование.** Определение носительства полиморфных вариантов генов *P TEN* (rs701848), *AKT1* (rs2494731), *TP53* (rs1042522), *PIK3CA* (rs6443624), *VEGFA* (rs3025039), *CDKN2B-AS1* (rs518394 и rs564398), *AGTR1* (rs5186) и *MIR126* (rs4636297) осуществляли с помощью зондов TaqMan SNP Genotyping Assay и системы полимеразной цепной реакции в реальном времени StepOne. Для подтверждения правильности анализа производили повторное генотипирование случайно выбранных проб в количестве 10% от исходной выборки.

**Статистическая обработка данных.** Поиск генетических вариантов, носительство которых ассоциировано с воз-

растом дебюта ИМ, осуществляли посредством сравнения функций выживаемости Каплана-Майера, рассчитывая отношение рисков (hazard ratio, HR) дебюта ИМ и его 95% доверительный интервал (confidence interval, 95% CI) у групп носителей альтернативных аллелей или генотипов в модели пропорциональных рисков Кокса. Для целей настоящего исследования отсчет времени при построении кривых выживаемости вели со дня рождения пациента, а в качестве конечной точки принимали первый случай ИМ.

Статистическую обработку данных проводили при помощи средств языка программирования R. Исследование функций выживаемости, включая проверку пропорциональности рисков при помощи теста остатков Шенфильда, проводили с использованием пакета «survival» в соответствии с документацией [15]. Построение регрессионной модели для предсказания возраста ИМ осуществляли при помощи библиотеки scikit-learn для языка Python 3. Для отбора наиболее важных признаков использовали Lasso-регрессию с регуляризацией по L1-норме [16]. Подбор величины штрафа осуществляли прямым перебором, реализованным в классе sklearn.linear\_model.LassoCV() по сетке параметров с 10-кратной кросс-валидацией для повышения устойчивости модели и снижения вероятности переобучения. Разбиение выборки на обучающую и тестовую проводили в пропорции 4:1 соответственно, используя функцию train\_test\_split() той же библиотеки.

## Результаты

Перед исследованием ассоциации полиморфных вариантов генов *PTEN* (rs701848), *AKT1* (rs2494731), *TP53* (rs1042522), *PIK3CA* (rs6443624), *VEGFA* (rs3025039), *CDKN2B-AS1* (rs518394 и rs564398), *AGTR1* (rs5186) и *MIR126*

(rs4636297) с ИМ мы определили частоты их аллелей и генотипов, а также оценили соблюдение равновесия Харди-Вайнберга. Отклонения наблюдаемых частот генотипов выявлены для rs5186\*С (ген *AGTR1*) ( $p=1,7 \times 10^{-5}$ ) и rs3025039 (ген *VEGFA*) ( $p=0,0061$ ). Для всех девяти SNP наблюдалась высокая частота минорного аллеля, лежащая в диапазоне от 0,15 до 0,47, которая существенно не отличалась от частоты минорного аллеля, представленной для европейской популяции в базе данных dbSNP (табл. 1).

Анализ кривых выживаемости проводили для больных ИМ, носителей минорных аллелей этих генов (в форме как гомозиготы, так и гетерозиготы) в сравнении с гомозиготами по мажорному аллелю в соответствии с доминантной моделью наследования. Наблюдали статистически значимую ассоциацию возраста дебюта ИМ с носительством вариантов rs5186 гена *AGTR1*, rs6443624 гена *PIK3CA* и rs518394 гена *CDKN2B-AS1* ( $p < 0,05$ ). На рисунке представлено смещение кривых выживаемости у носителей альтернативных вариантов этих генов. Для остальных 6 исследованных полиморфных участков статистически значимых различий в возрасте дебюта ИМ при носительстве альтернативных генетических вариантов не наблюдали. Проверка условия пропорциональности рисков при помощи теста остатков Шенфильда показала, что оценки отношения рисков (HR) для представленных на рисунке вариантов генов постоянны и статистически значимо не зависят от возраста индивидов ( $p < 0,05$ ).

В табл. 2 приведены значения  $p$  и HR (95% CI) для аллелей риска *AGTR1*, *PIK3CA* и *CDKN2B*, носительство которых (как в гомо-, так и в гетерозиготной форме) статистически значимо снижает возраст дебюта ИМ. Во всех случаях аллелем риска оказался минорный аллель. Наибольший уровень значимости ассоциации с ранним возрастом пер-

**Таблица 1.** Локализация исследуемых полиморфных участков и частота минорных аллелей (MAF), наблюдаемая у этнических русских с инфарктом миокарда, в сравнении с данными для европейцев из базы данных dbSNP NCBI

**Table 1.** Localization of polymorphic genes and minor allele frequency (MAF) in Russian patients with MI compared to European population (dbSNP NCBI database)

SNP rs, минорный аллель	Ген*	Хромосомная локализация*	MAF (русские)**	MAF (европеоиды)***
rs5186*С	<i>AGTR1</i> (angiotensin II receptor type 1)	3q24	0,23	0,30
rs6443624*А	<i>PIK3CA</i> (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha)	3q26.32	0,15	0,23
rs3025039*Т	<i>VEGFA</i> (vascular endothelial growth factor A)	6p21.1	0,21	0,14
rs564398*С	<i>CDKN2B-AS1</i> ( <i>CDKN2B</i> antisense RNA 1)	9p21.3	0,44	0,40
rs518394*С	<i>CDKN2B-AS1</i> ( <i>CDKN2B</i> antisense RNA 1) (другое название гена — <i>ANRIL</i> )	9p21.3	0,40	0,44
rs4636297*А	<i>MIR126</i> (microRNA 126)	9q34.3	0,36	0,37
rs701848*С	<i>PTEN</i> (phosphatase and tensin homolog)	10q23.31	0,47	0,39
rs2494731*С	<i>AKT1</i> (AKT serine/threonine kinase 1)	14q32.33	0,36	0,32
rs1042522*G	<i>TP53</i> (tumor protein p53)	17p13.1	0,33	0,28

**Примечание.** MAF — частота минорных аллелей; \* — в соответствии с HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee); \*\* — данные настоящего исследования; \*\*\* — в соответствии с базой данных dbSNP NCBI.

вого ИМ наблюдался для носительства аллеля rs518394\*С гена *CDKN2B-AS1* ( $p=0,000038$ ). Значения HR для всех обнаруженных аллелей риска лежат в довольно узком диапазоне от 1,42 до 1,70, 95% ДИ не пересекает 1.

Для оценки числа лет, на которые смещается возраст дебюта ИМ в зависимости от генотипа индивида, мы обу-

чали модель линейной регрессии, минимизируя квадратичную функцию потерь с введением штрафа по L1-норме для прореживания признаков пространства полиморфных вариантов. В результате получены оценки смещения возраста дебюта ИМ в сторону более раннего его развития на 3,5 года для носителей rs5186\*С гена *AGTR1*, 3,18 года для носителей rs6443624\*А гена *PIK3CA* и 8,22 года для носителей rs518394\*С гена *CDKN2B-AS1* (см. табл. 2).

Таким образом, совокупность представленных результатов свидетельствует об ассоциации вариантов генов *AGTR1*, *PIK3CA* и *CDKN2B-AS1* с возрастом дебюта ИМ.

### Обсуждение

В настоящей работе исследована ассоциация полиморфных вариантов генов *P TEN* (rs701848), *AKT1* (rs2494731), *TP53* (rs1042522), *PIK3CA* (rs6443624), *VEGFA* (rs3025039), *CDKN2B-AS1* (rs518394 и rs564398), *AGTR1* (rs5186) и *MIR126* (rs4636297) с возрастом дебюта ИМ. Выявлены ассоциированные с возрастом дебюта ИМ аллели риска генов *AGTR1*, *PIK3CA* и *CDKN2B-AS1*, носительство которых способствует его развитию на 3–8 лет раньше по сравнению с носителями альтернативных генотипов.

Полученные результаты хорошо укладываются в современные представления о роли продуктов генов *AGTR1*, *PIK3CA* и *CDKN2B-AS1* в функционировании сердечно-сосудистой системы и показывают их значение для оценки коронарного риска в российской популяции.

Белковым продуктом гена *AGTR1* является рецептор ангиотензина II типа 1, вовлеченный в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему регуляции уровня кровяного давления и объема крови в организме [17]. Активация рецептора ангиотензина II инициирует сокращение сосудов и выработку альдостерона, приводящую, в свою очередь, к изменению солевого баланса и повышению уровня артериального давления. Уже более 20 лет известно, что носительство аллеля С\*rs5186 гена *AGTR1* — аллеля, который, по нашим данным, связан с более ранним дебютом ИМ, — ассоциировано с повышенным уровнем артериального давления и большей жесткостью стенки аорты [17]. Показано также, что носительство генотипа СС rs5186 гена *AGTR1* ассоциировано с повышенной концентрацией липопротеидов низкой плотности и триацилглицеридов [18], что традиционно рассматривается как фактор сердечно-сосудистого риска [19]. Избыточная экспрессия гена *AGTR1* ассоциирована с гипертрофией миокарда [20].

Ген *PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу А фосфатидилинозитол-3-киназы (фосфоинозитид-3-киназы) — фермента, который участвует во множестве метаболических путей и контролирует ключевые функции клеток, такие как рост, выживаемость, устойчивость к повреждаю-

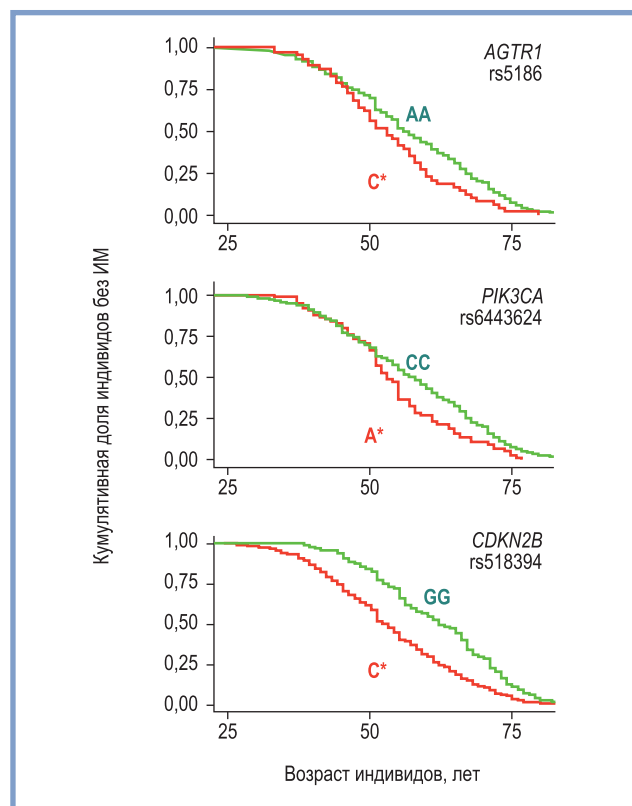


Рис. Кривые Каплана-Майера для возраста дебюта инфаркта миокарда у носителей альтернативных полиморфных вариантов rs5186 гена *AGTR1*, rs6443624 гена *PIK3CA* и rs518394 гена *CDKN2B-AS1* (представлены данные только для значимых ассоциаций).

Минорные аллели, помеченные звездочкой, присутствуют у больных инфарктом миокарда в гомо- или гетерозиготной форме. Кривые для носителей аллелей, повышающих риск раннего инфаркта миокарда, выделены красным цветом, а для носителей протективных генотипов — зеленым. ИМ — инфаркт миокарда.

Fig. Kaplan-Meier curves for the age of MI onset in carriers of alternative polymorphic variants rs5186 of the *AGTR1* gene, rs6443624 of the *PIK3CA* gene, and rs518394 of the *CDKN2B-AS1* gene (data are presented only for significant associations).

Minor alleles marked with an asterisk are present in patients with MI in homo- or heterozygous form. Carriers of high-risk alleles — red curve, carriers of protective genotypes — green curve.

Таблица 2. Минорные аллели генов, носительство которых статистически значимо ассоциировано с более ранним возрастом дебюта инфаркта миокарда

Table 2. Carriage of minor alleles of genes associated with earlier MI onset

Ген, rs	Аллель риска (сумма гомо- и гетерозиготных генотипов)	Величина $p$	HR (95% CI)	Величина смещения возраста ИМ (лет)
<i>AGTR1</i> , rs5186	С	0,023	1,43 (1,12–1,74)	3,5
<i>PIK3CA</i> , rs6443624	А	0,01	1,42 (1,17–1,67)	3,18
<i>CDKN2B-AS1</i> , rs518394	С	0,000038	1,70 (1,47–11,93)	8,22

Примечание. rs — идентификационный номер полиморфизма; HR (95% CI) — отношение рисков (95% доверительный интервал); ИМ — инфаркт миокарда.



щим воздействием. Фосфатидилинозитол-3-киназа является ключевым элементом сигнального пути PI3K/AKT, связанного с регуляцией работы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых ионных каналов в кардиомиоцитах и регуляцией сердечного ритма; фармакологическая блокировка работы этого пути может приводить к синдрому удлиненного QT-зубца [21]. Активация сигнального пути PI3K/AKT способствует выживанию кардиомиоцитов в условиях ишемии [22]. Ген *PIK3CA* принадлежит к мишеням микроРНК-375 и идентифицирован нами ранее как один из ключевых узлов в сети сигнальных путей, регулируемой этой микроРНК и вовлеченной в развитие ИМ [4].

Ген *CDKN2B-AS1 (ANRIL)* кодирует длинную некодирующую антисмысловую РНК ANRIL (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus), вовлеченную в регуляцию экспрессии циклин-зависимых киназ, критически важных элементов системы регуляции клеточного цикла [23]. Экспрессия этой РНК в мононуклеарных клетках периферической крови коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения сосудов пациента [24], а снижение ее циркуляции может предотвратить коронарный атеросклероз за счет снижения апоптоза эндотелиальных клеток сосудов и экспрессии факторов воспаления [25]. Исследования показывают влияние ANRIL на процесс ангиогенеза, опосредованный контролем уровня экспрессии белкового продукта гена фактора роста эндотелия сосудов VEGF [26]. ANRIL

регулирует также фосфорилирование серин/треонин-протеинкиназы Akt, что способствует ангиогенезу и улучшает сердечную функцию у мышей после ИМ [27].

## Заключение

Инфаркт миокарда относится к возраст-зависимым заболеваниям, и поскольку индивидуальные генетические вариации задают начальный уровень риска развития таких заболеваний, генетическую предрасположенность к ним можно оценивать по времени до наступления события (time-to-event (survival) data analysis) [28]. Такой подход широко используется при прогнозировании риска сердечно-сосудистых событий в зависимости от различных негенетических неблагоприятных факторов с помощью прогностических шкал (шкала SCORE [29], Фрамингемская шкала [19] и другие). Полученные нами результаты показывают наиболее значимые генетические маркеры риска, которые могут быть использованы в будущем для совершенствования таких шкал.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №19-315-80019.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging. *Circulation Research*. 2018;123(7):849-867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>
- Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart*. 2012;98(12):941-946. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301478>
- Осьмак Г.Ж., Сидько А.Р., Киселев И.С., Фаворова О.О. Возраст-зависимый подход к поиску генетических вариантов, связанных с риском инфаркта миокарда. *Молекулярная биология*. 2020;54(4):699-704. Osmak GJ, Sidko AR, Kiselev IS, Favorova OO. Age-Dependent Approach to Search for Genetic Variants Associated with Myocardial Infarction. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2020;54(4):699-704. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0026898420040138>
- Baulina N, Osmak GJ, Kiselev I, Matveeva N, Kukava N, Shakhnovich R, Kulakova O, Favorova O. NGS-identified circulating miR-375 as a potential regulating component of myocardial infarction associated network. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:173-179. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2018.07.129>
- Wang S, Cheng Z, Chen X. Promotion of PTEN on apoptosis through PI3K/Akt signal in vascular smooth muscle cells of mice model of coronary heart disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(9):14636-14644. <https://doi.org/10.1002/jcb.28725>
- Zhao T, Zhao W, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction. *Microvascular Research*. 2010;80(2):188-194. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.03.014>
- Hoshino A, Matoba S, Iwai-Kanai E, Nakamura H, Kimata M, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Ikeda K. p53-TIGAR axis attenuates mitophagy to exacerbate cardiac damage after ischemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):175-184. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2011.10.008>
- Craddock NJ, Jones IR. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447:661-678. <https://doi.org/10.1038/nature05911>
- Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, Goel A, Ongen H, Green F, Clarke R, Collins R, Franzosi MG, Tognoni G, Seedorf U. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Human Molecular Genetics*. 2008;17(6):806-814. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm352>
- Osmak GJ, Titov BV, Matveeva NA, Bashinskaya VV, Shakhnovich RM, Sukhinina TS, Kukava NG, Ruda MY, Favorova OO. Impact of 9p21.3 region and atherosclerosis-related genes' variants on long-term recurrent hard cardiac events after a myocardial infarction. *Gene*. 2018;647:283-288. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.036>
- Kong Y, Hsieh CH, Alonso LC. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus with Roles in Cancer and Metabolic Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:405. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00405>
- Shu L, Zhang W, Huang C, Huang G, Su G, Xu J. lncRNA ANRIL protects H9c2 cells against hypoxia-induced injury through targeting the miR-7-5p/SIRT1 axis. *Journal of Cellular Physiology*. 2020;235(2):1175-1183. <https://doi.org/10.1002/jcp.29031>
- Marcianti KD, Bis JC, Rieder MJ, Reiner AP, Lumley T, Monks SA, Kooperberg C, Carlson C, Heckbert SR, Psaty BM. Renin-angiotensin system haplotypes and the risk of myocardial infarction and stroke in pharmacologically treated hypertensive patients. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(1):19-27. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm059>
- Hu H, Yuan H, Li C, Yu H, Chen Y. Association of Gene Polymorphisms in the Human MicroRNA-126 Gene with Plasma-Circulating MicroRNA-126 Levels and Acute Myocardial Infarction. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(7):460-467. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0282>
- R Documentation [Internet]. *Survival Package*. Accessed March 12, 2020. <https://www.rdocumentation.org/packages/survival/versions/3.1-11>
- Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1996;58(1):267-288. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>
- Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien FO. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(4):698-703. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.4.698>

18. Junusbekov Y, Bayoglu B, Cengiz M, Dirican A, Arslan C. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Irish Journal of Medical Science*. 2020;189(3):885-894. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02166-6>
19. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837>
20. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2011;13:e11. <https://doi.org/10.1017/s1462399411001815>
21. Ballou LM, Lin RZ, Cohen IS. Control of cardiac repolarization by phosphoinositide 3-kinase signaling to ion channels. *Circulation Research*. 2015;116(1):127-137. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303975>
22. Matsui T, Li L, del Monte F, Fukui Y, Franke TF, Hajjar RJ, Rosenzweig A. Adenoviral gene transfer of activated phosphatidylinositol 3'-kinase and Akt inhibits apoptosis of hypoxic cardiomyocytes *in vitro*. *Circulation*. 1999;100(23):2373-2379. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.23.2373>
23. Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, Suzuki S, Liu N, Kitagawa M, Xiong Y. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15 INK4B tumor suppressor gene. *Oncogene*. 2011;30(16):1956-1962. <https://doi.org/10.1038/nf.2010.568>
24. Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gäbel G, Bergert H, Schuler G, Thiery J, Teupser D. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(3):620-627. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196832>
25. Song CL, Wang JP, Xue X, Liu N, Zhang XH, Zhao Z, Liu JG, Zhang CP, Piao ZH, Liu Y, Yang YB. Effect of circular ANRIL on the inflammatory response of vascular endothelial cells in a rat model of coronary atherosclerosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;42(3):1202-1212. <https://doi.org/10.1159/000478918>
26. Thomas AA, Feng B, Chakrabarti S. ANRIL: a regulator of VEGF in diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017;58(1):470-480. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20569>
27. Huang Q, Pan M, Zhou JP, Yin F. Overexpression of long non-coding RNA ANRIL promotes post-ischaemic angiogenesis and improves cardiac functions by targeting Akt. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24:6860-6868. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15343>
28. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis*. Springer; 2011. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6646-9>
29. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AE, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987-1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)

Поступила 20.01.2021

Received 20.01.2021

Принята к печати 14.02.2021

Accepted 14.02.2021

## Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения

© Х.М. ДЗАУРОВА, Н.Ю. МИРОНОВ, Ю.А. ЮРИЧЕВА, В.В. ВЛОДЗЯНОВСКИЙ, Д.А. ГАГЛОЕВА, Л.Ю. ЛАЙОВИЧ, Т.А. МАЛКИНА, Л.В. ЗИНЧЕНКО, С.Ф. СОКОЛОВ, С.П. ГОЛИЦЫН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность модифицированного протокола введения препарата Рефралон у больных с персистирующим и пароксизмальным течением фибрилляции предсердий.

**Материал и методы.** В исследование включены 100 больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП), из них мужчин — 53, средний возраст  $63 \pm 12$  лет. Всем пациентам после исключения противопоказаний вводили препарат Рефралон по следующей схеме. Вводили начальную дозу из расчета 5 мкг на 1 кг массы тела, в случае отсутствия синусового ритма (СР) через 15 минут вводили дополнительно Рефралон в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 10 мкг на 1 кг массы тела). При сохранении ФП через 15 минут вводили еще один болюс Рефралона — 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 20 мкг на 1 кг массы тела). При сохранении ФП через 15 мин вводили последний болюс Рефралона 10 мкг на 1 кг массы тела (максимальная суммарная доза 30 мкг на 1 кг массы тела). За всеми пациентами продолжалось наблюдение с оценкой параметров ЭКГ в течение 24 ч (оценка эффективности и безопасности).

**Результаты.** СР восстановлен у 94 из 100 больных (суммарная эффективность — 94%). При этом у 37% больных СР восстановился после введения минимальной дозы 5 мкг на 1 кг массы тела. Суммарная эффективность доз 5 и 10 мкг на 1 кг массы тела составила 65%, доз 5, 10 и 20 мкг на 1 кг массы тела — 81%. В исследование впервые включены пациенты с пароксизмальной формой ФП. У всех 20 больных восстановился СР (эффективность 100%). Ни в одном из случаев не отмечалось развития желудочковых нарушений ритма сердца. Удлинение интервала QTc более 500 мс зарегистрировано у 16 (16%) больных. У всех больных нарастание длительности интервала QTc до максимальных значений отмечалось в течение 6 часов от начала введения препарата. У больных, получивших Рефралон в дозах 5 и 10 мкг на 1 кг массы тела, в течение этого времени отмечалась нормализация интервала QTc. Случаи брадиаритмии после восстановления СР отмечены у 11 (11%) больных только с персистирующей формой ФП.

**Выводы.** Модифицированный протокол кардиоверсии позволяет восстановить синусовый ритм значительному количеству больных с фибрилляцией предсердий с использованием меньших доз Рефралона. Препарат высокоэффективен при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, при этом у большинства больных восстановление синусового ритма происходит после введения наименьших доз. Несмотря на удлинение интервала QTc более 500 мс у ряда больных, ни в одном из случаев не отмечалось развития torsades de pointes.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоверсия, Рефралон, модифицированный протокол.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дзаурова Х.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>; e-mail: [dr\\_dzaurova@mail.ru](mailto:dr_dzaurova@mail.ru)

Миронов Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Юричева Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5532-6345>

Влодзяновский В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8976-8539>

Гaglоева Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9295-6813>

Лайович Л.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3102-1686>

Малкина Т.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-8080>

Зинченко Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7859-1686>

Соколов С.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-5418-7796>

Голицын С.П. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

**Автор, ответственный за переписку:** Дзаурова Х.М. — e-mail: [dr\\_dzaurova@mail.ru](mailto:dr_dzaurova@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гaglоева Д.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):49–55. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149>



## Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using domestic antiarrhythmic drug Refralon. Initial clinical results

© KH.M. DZAUROVA, N.YU. MIRONOV, YU.A. YURICHEVA, V.V. VLODZYANOVSKY, D.A. GAGLOEVA, L.YU. LAIOVICH, T.A. MALKINA, L.V. ZINCHENKO, S.F. SOKOLOV, S.P. GOLITSYN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate an effectiveness and safety of the modified refralon injection protocol.

**Material and methods.** The study included 100 patients aged 63±12 years with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) (53 men). After exclusion of contraindications, all patients received refralon according to the following scheme: initial dose 5 µg/kg and additional dose 5 µg/kg (total dose 10 µg/kg) after 15 min if sinus rhythm (SR) is absent. If AF persisted, additional refralon bolus was administered after 15 minutes (10 µg/kg, total dose 20 µg/kg). Finally, the last bolus of refralon 10 µg/kg was administered after 15 minutes in case of stable AF (maximum total dose 30 µg/kg). All patients were followed-up with ECG control for 24 hours.

**Results.** SR was restored in 94 out of 100 patients (overall effectiveness 94%). At the same time, 37% of patients restored SR after a minimum dose of 5 µg/kg. Overall effectiveness of dose 10 µg/kg was 65%, 20 µg/kg — 81%. For the first time, the study included patients with paroxysmal AF. All 20 patients with paroxysmal AF recovered SR (efficiency 100%). None patient had life-threatening ventricular arrhythmias. QTc interval prolongation over 500 ms was recorded in 16 patients (16%). In all patients, QTc interval prolongation up to maximum values was noted within 6 hours after injection. Refralon doses 5 and 10 µg/kg were followed by normalization of QTc interval. Bradyarrhythmias after SR recovery were observed in 11 patients (11%) with persistent AF.

**Conclusion.** The modified cardioversion protocol ensures SR recovery in significant number of AF patients using lower doses of refralon. The drug is highly effective for paroxysmal AF. Moreover, SR is restored after injection of the lowest doses in most of these patients. Despite the QTc interval prolongation >500 ms in some patients, Torsades de pointes were not observed in any case.

**Keywords:** atrial fibrillation, cardioversion, refralon, modified protocol.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Dzaurova K.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>; e-mail: dr\_dzaurova@mail.ru

Mironov N.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

Yuricheva Y.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5532-6345>

Vlodzyanovsky V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8976-8539>

Gagloeva D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9295-6813>

Laiovich L.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3102-1686>

Malkina T.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4773-8080>

Zinchenko L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7859-1686>

Sokolov S.F. — <https://orcid.org/0000-0001-5418-7796>

Golitsyn S.P. — <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

**Corresponding author:** Dzaurova K.M. — e-mail: dr\_dzaurova@mail.ru

### TO CITE THIS ARTICLE:

Dzaurova KhM, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovsky VV, Gagloeva DA, Laiovich LYu, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Efficiency and safety of the modified protocol for cardioversion of atrial fibrillation using domestic antiarrhythmic drug Refralon. Initial clinical results. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):49–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149>

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных форм нарушений ритма сердца [1–3]. В нашей стране заболеваемость и распространенность ФП составляет 1–2% в общей взрослой популяции, при этом частота выявления этой аритмии увеличивается с возрастом — от менее 0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [1].

ФП часто сочетается с другими заболеваниями системы кровообращения, такими как гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность и прочее, нередко возникает у больных бронхолегочными заболеваниями, но в ряде случаев тщательное клинико-инструментальное обследование не позволяет выявить признаки других заболеваний [4–9].

Во многих случаях ФП сопровождается высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и выраженными клиническими проявлениями, что обуславливает необходимость ее купирования [9]. Основным способом восстановления синусового ритма (СР) у больных с персистирующей ФП

продолжает оставаться процедура электрической кардиоверсии (ЭКВ), эффективность которой составляет 70–90%. ЭКВ используется и для купирования пароксизмов ФП, протекающих с острыми тяжелыми нарушениями гемодинамики. Быстрота купирования аритмии — главное преимущество ЭКВ, но необходимость введения пациента в медикаментозный сон, проведение процедуры натошак, вероятность электротравмы сердца и повреждения электрическим разрядом имплантированных устройств ограничивает данный метод купирования ФП [10–11].

Привлекательной альтернативой является медикаментозная кардиоверсия, однако эффективность большинства антиаритмических препаратов уступает ЭКВ и существенно снижается по мере увеличения сроков непрерывного течения ФП. Единственным антиаритмическим препаратом, доказавшим сопоставимую с ЭКВ эффективность у больных с персистирующим и длительно персистирующим течением ФП, является препарат III класса Рефралон [12–13]. Так,

в ходе клинических испытаний при использовании препарата в дозах от 10 до 30 мкг на 1 кг массы тела у этой категории пациентов отмечено восстановление СР в 88% случаев, а риск желудочкового аритмогенного действия — индукции коротких пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) — составил 1% [12–13].

У ряда пациентов отмечалось восстановление СР до окончания введения первой дозы препарата (10 мкг на 1 кг массы тела), что позволяет предполагать возможную эффективность еще меньшей дозы препарата, которая в клинических исследованиях ранее не изучалась [13]. Следует особо отметить, что оценка эффективности Рефралона при пароксизмальном течении ФП до настоящего времени не проводилась. Все это указывает на целесообразность модификации протокола введения Рефралона в сторону уменьшения первоначальной дозы и оценки его эффективности и безопасности не только при персистирующей, но и при пароксизмальной ФП, что и стало основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность модифицированного протокола введения препарата Рефралон у больных с персистирующим и пароксизмальным течением ФП.

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

## Материал и методы

В исследование включили больных ФП в возрасте 18 лет и старше, имевших показания для восстановления СР и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения являлись противопоказания согласно инструкции по применению препарата Рефралон:

- врожденное или приобретенное удлинение интервала  $QT$  более 480 мс;
- брадисистолическая форма ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд/мин в период бодрствования или паузы более 3 с, зарегистрированные на ЭКГ или выявленные по результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру;
- синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), зарегистрированные ранее на фоне синусового ритма, за исключением больных с имплантированным кардиостимулятором;
- атриоventрикулярная блокада II—III степени, двух- и трехпучковые блокады, за исключением больных с имплантированным кардиостимулятором;
- острый коронарный синдром или тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III—IV функциональный класс по классификации NYHA);
- возраст до 18 лет;
- беременность или период грудного вскармливания;
- необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, увеличивающих продолжительность интервала  $QT$ .

После включения в исследования все пациенты проходили ряд обследований, направленных на выявление критериев исключения, в качестве которых приняты:

- необходимость экстренного восстановления СР;
- регистрация ЧСС менее 50 уд/мин в период бодрствования;

- продолжительность интервала  $QT$  более 480 мс;
- тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз;
- некорректируемые электролитные нарушения (уровень калия менее 3,5 ммоль/л; уровень магния менее 0,65 ммоль/л);
- обнаружение снижения фракции выброса левого желудочка менее 40% при трансторакальной эхокардиографии;
- обнаружение тромбов в полостях или ушках предсердий либо спонтанного эхоконтрастирования III—IV степени при чреспищеводной эхокардиографии.

В исследование включены 100 больных ФП (53 мужчин и 47 женщин), средний возраст которых составил  $63 \pm 12$  лет, медиана длительности купируемого эпизода аритмии составила 1080 часов (45 дней). Впервые в исследование включены пациенты с пароксизмальной формой ФП ( $n=20$ ). Клиническая характеристика больных представлена в **таблице**.

Всем пациентам после исключения противопоказаний в условиях блока интенсивной терапии (БИТ) при непрерывной регистрации ЭКГ вводили Рефралон в первоначальной дозе 5 мкг на 1 кг массы тела. При сохранении ФП и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили повторное введение в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 10 мкг на 1 кг массы тела). При сохранении аритмии и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили третье введение препарата в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 20 мкг на 1 кг массы тела). При безуспешном купировании аритмии и отсутствии противопоказаний еще через 15 мин производили еще одно введение Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (в этом случае достигалась максимальная суммарная доза 30 мкг на 1 кг массы тела).

После каждого введенного болюса и перед введением следующего проводили оценку параметров ЭКГ и общего состояния пациента. Условиями прекращения введения препарата на любом из вышеперечисленных этапов были:

- восстановление СР;
- снижение ЧСС менее 50 уд/мин;
- увеличение длительности интервала  $QTc$  более 500 мс;
- развитие проаритмических эффектов;
- любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств.

После введения Рефралона пациенты находились под наблюдением в условиях БИТ до прекращения нарастания

**Таблица.** Клиническая характеристика включенных в исследование  
**Table.** Clinical characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы	$63 \pm 12$
Пол, муж./жен.	53/47
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$30,4 \pm 5,5$
Передне-задний размер ЛП по данным ЭХО-КГ, см	$4,9 \pm 1,3$
Объем ЛП по данным ЭХО-КГ, мл	$79 \pm 14$
Фракция выброса ЛЖ по данным ЭХО-КГ, %	$58 \pm 3,6$
Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, <i>n</i>	6
Гипертоническая болезнь, <i>n</i>	70
Хроническая сердечная недостаточность 1—2 ФК, <i>n</i>	6

*Примечание.* Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение и как абсолютные величины. ЭХО-КГ — эхокардиография; ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ФК — функциональный класс.

длительности интервала  $QT$ , после чего они переводились в палату отделения, где продолжалось непрерывное телеметрическое мониторирование ЭКГ в течение 24 ч после введения препарата для своевременного выявления возможных аритмогенных эффектов.

Оценка эффективности и безопасности осуществлялась в течение 24 ч от начала введения первой дозы Рефралона с использованием соответствующих критериев.

Критерии эффективности:

- факт восстановления СР в течение 24 ч после начала введения Рефралона;
- отсутствие устойчивых (продолжительностью более 30 с) рецидивов ФП в течение 24 ч после начала введения Рефралона.

Критериями безопасности применения препарата считали отсутствие следующих проявлений и состояний:

- желудочковое аритмогенное действие препарата (появление пробежек или устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии, включая тахикардию типа TdP);
- увеличение продолжительности интервала  $QTc$  более 500 мс;
- урежение ЧСС менее 50 уд/мин либо регистрация пауз более 3 с в течение 24 ч после введения препарата;
- любые клинические проявления, которые интерпретировались врачами, контролировавшими введение препарата, как ухудшение состояния пациента.

Если в ходе исследования отмечалось нежелательное явление, не разрешившееся в течение этих 24 ч, наблюдение за пациентом продолжали до момента разрешения данного нежелательного явления.

## Результаты

Из 100 больных, которым выполнено введение Рефралона, СР успешно восстановлен у 94 больных (суммарная эффективность при использовании препарата в дозе до 30 мкг на 1 кг массы тела составила 94%). Рефралон в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела введен всем 100 больным, из них СР в течение 15 мин восстановился у 37 больных (эффективность составила 37%) (рис. 1). Произведено повторное введение Рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 10 мкг на 1 кг массы тела) 63 пациентам, что позволило восстановить СР еще у 28 больных (суммарная эффективность доз 5 и 10 мкг на 1 кг массы тела составила 65% — 65 из 100 больных) (см. рис. 1). Двум пациентам, у которых СР не восстановился, дальнейшее введение Рефралона прекращено в связи с удлинением интервала  $QTc$  более 500 мс. Еще 33 пациентам произведено введение Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 20 мкг на 1 кг массы тела), из них у 16 человек восстановился СР (суммарная эффективность доз 5, 10 и 20 мкг на 1 кг массы тела составила 81% — 81 из 100 пациентов) (см. рис. 1). У одной пациентки после введения Рефралона в дозе 20 мкг на 1 кг массы тела СР не восстановился, отмечено удлинение интервала  $QTc$  до 510 мс, в связи с чем дальнейшее введение препарата прекращено. Остальным пациентам (16 человек) выполнено дополнительное введение Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (достигнута максимальная допустимая доза 30 мкг на 1 кг массы тела). Введение последнего болюса позволило восстановить СР еще у 13 пациентов. У троих больных восстановления СР не произошло (см. рис. 1).

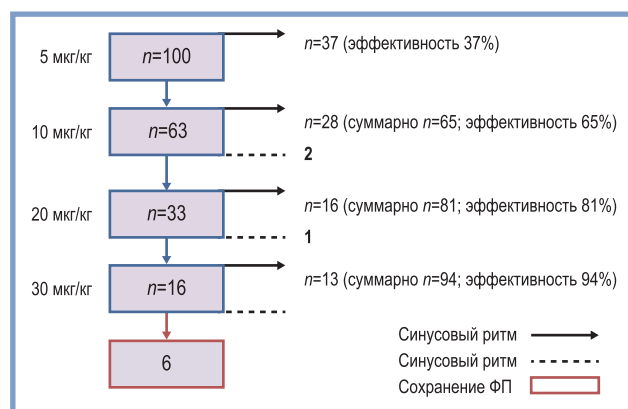


Рис. 1. Результаты применения препарата Рефралон с использованием модифицированного протокола введения у больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

мкг/кг — мкг на 1 кг массы тела.

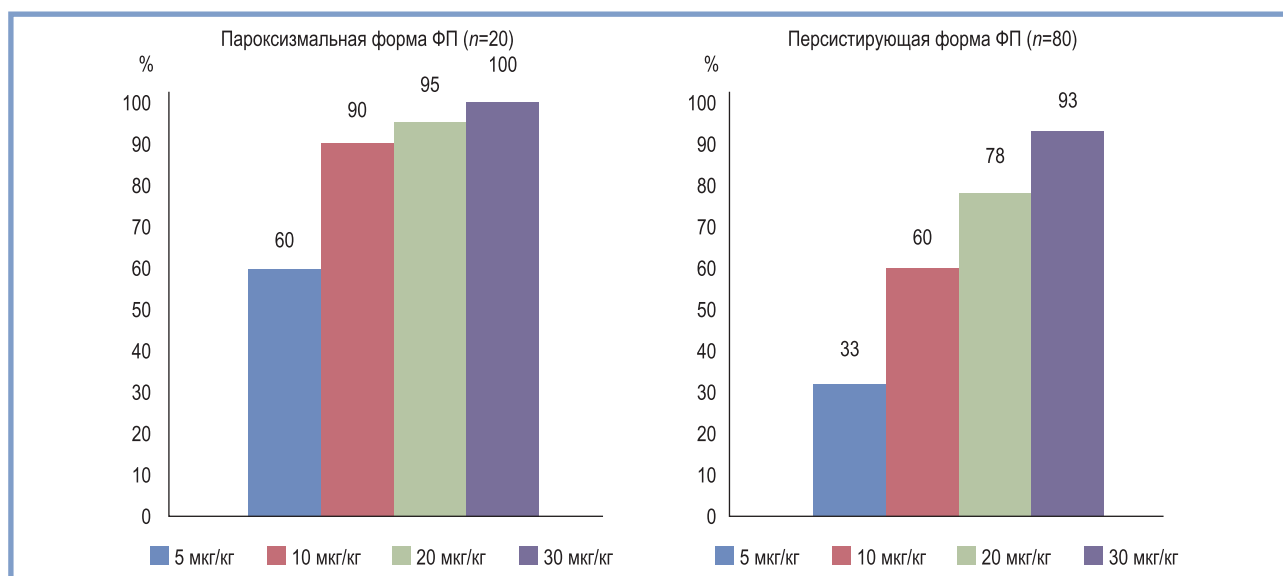
Fig. 1. Modified refralon protocol in patients with AF.

μg/kg — microgram per one kilogram.

У всех 20 включенных в исследование больных пароксизмальной ФП введение препарата Рефралон сопровождалось восстановлением СР (рис. 2). При этом СР восстановлен у 60% (12 из 20) больных после введения в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела. После повторного введения Рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 10 мкг на 1 кг массы тела) еще у 6 пациентов произошло восстановление СР. Таким образом, суммарная эффективность доз до 10 мкг на 1 кг массы тела включительно составила 90% (18 из 20 больных). После следующего введения Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 20 мкг на 1 кг массы тела) СР восстановлен еще у 1 больного. Таким образом, суммарная эффективность доз до 20 мкг на 1 кг массы тела включительно составила 95% (19 из 20 больных). И, наконец, после завершающего введения Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 30 мкг на 1 кг массы тела) еще в 1 случае удалось восстановить СР. В итоге у пациентов с пароксизмальной формой ФП суммарная эффективность применения Рефралона в дозах до 30 мкг на 1 кг массы тела включительно составила 100% (20 из 20 больных). Эффективность Рефралона у больных персистирующей формой ФП составила 93% (74 из 80 больных) (см. рис. 2). При этом СР восстановлен у 33% больных ( $n=26$ ) после введения дозы 5 мкг на 1 кг массы тела. После повторного введения Рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 10 мкг на 1 кг массы тела) еще у 22 больных отмечено восстановление СР. Таким образом, суммарная эффективность доз до 10 мкг на 1 кг массы тела включительно составила 60% (48 из 80 пациентов). После дополнительного введения Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза 20 мкг на 1 кг массы тела) СР восстановился еще у 14 больных. Таким образом, суммарная эффективность доз до 20 мкг на 1 кг массы тела включительно составила 78% (62 из 80 пациентов). После введения максимальной дозы Рефралона — 30 мкг на 1 кг массы тела — восстановление СР удалось достигнуть еще у 12 больных (74 из 80 больных). Таким образом, суммарная эффективность применения доз препарата до 30 мкг на 1 кг массы тела включительно у больных с персистирующей формой ФП составила 93% (см. рис. 2).

Следует отметить, что в исследование включены 2 пациента, имевшие в анамнезе безуспешные попытки ЭКВ те-





**Рис. 2.** Накопленная эффективность препарата Рефралон при пароксизмальной и персистирующей формах фибрилляции предсердий (ФП) в зависимости от дозы. мкг/кг — мкг на 1 кг массы тела.

**Fig. 2.** Dose-dependent effectiveness of refralon for paroxysmal and persistent AF. µg/kg — microgram per one kilogram.

кушего эпизода персистирующей ФП. У одного из них ранее предпринимались три попытки ЭКВ. У этого пациента СР восстановлен после введения Рефралона в дозе 20 мкг на 1 кг массы тела. У второго пациента отмечено восстановление СР после введения Рефралона в минимальной дозе 5 мкг на 1 кг массы тела. Рецидивы ФП после восстановления СР отмечены у 5 (5,3%) из 94 больных, при этом в 4 из 5 случаев они были непродолжительные и самостоятельно купировались. У троих пациентов рецидив аритмии зарегистрирован после устранения ФП введением Рефралона в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела. Из них у двоих в последующем отмечено спонтанное восстановление СР. У одного пациента купирование рецидива аритмии не произошло, а дальнейшее введение препарата не проводилось из-за удлинения интервала QT. Еще у двоих пациентов рецидив ФП произошел после восстановления СР Рефралонем в дозе 30 мкг на 1 кг массы тела. У обоих пациентов отмечалось спонтанное купирование аритмии. Таким образом, через 24 ч после введения препарата СР сохранялся у 93 (98,9%) из 94 пациентов.

### Безопасность кардиоверсии

В ходе исследования желудочковое аритмогенное действие препарата (появление пробежек или устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии, включая тахикардию типа TdP) не зарегистрировано ни у одного больного. Удлинение интервала QTc более 500 мс зарегистрировано у 16 (16%) больных. Важно, что у 3 пациентов удлинение интервала QT регистрировалось непосредственно во время введения препарата и послужило причиной прекращения дальнейших введений, в то время как у 13 пациентов удлинение интервала QTc более 500 мс отмечалось позднее. У всех больных максимальная степень нарастания длительности интервала QTc отмечалась в течение первых 6 часов от начала введения препарата.

На фоне введения Рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела удлинение интервала QTc зарегистрировано у 1 (1%)

пациента. При использовании дозы 10 мкг на 1 кг массы тела удлинение интервала QTc более 500 мс зарегистрировано еще у 5 (6%) пациентов, после введения 20 мкг на 1 кг массы тела — еще у 6 больных, то есть всего у 12 (12%) больных. После введения максимальной дозы Рефралона — 30 мкг на 1 кг массы тела — еще у 4 больных зарегистрировано удлинение интервала QTc, всего 16 (16%) пациентов.

Брадиаритмии после введения Рефралона зарегистрированы у 11 (11%) больных. Кратковременные эпизоды бессимптомной синусовой брадикардии сразу после купирования ФП отмечались у 9 (9%) больных. Во всех случаях эпизоды синусовой брадикардии зарегистрированы у больных с персистирующей формой ФП. У всех пациентов в течение нескольких минут отмечалось постепенное увеличение ЧСС до нормальных значений без каких-либо терапевтических вмешательств. Еще у 2 (2%) больных отмечалось развитие паузы более 3 с (8 с и 4,5 с) в момент восстановления СР, протекавшего в дальнейшем с нормальной частотой.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата Рефралон (94%) в купировании ФП и согласуются с опубликованными ранее результатами клинических исследований [8].

В данной работе впервые получены сведения об эффективности и безопасности использования Рефралона в дозе 5 мкг на 1 кг массы тела. У значительной доли больных (60% при пароксизмальной ФП и 33% при персистирующей ФП) восстановление СР достигнуто после введения начальной минимальной дозы Рефралона 5 мкг на 1 кг массы тела.

Впервые получены данные, подтверждающие эффективность Рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП. При этом обнаружено, что при использовании каждой из доз показатели эффективности Рефралона выше при пароксизмальной форме, чем при персистирующей ФП, что

наиболее ярко проявилось в результатах применения минимальных доз — 5 и 10 мкг на 1 кг массы тела (см. рис. 2).

Сопоставление полученных результатов с опубликованными ранее данными об использовании трехэтапной схемы введения Рефралона позволяет утверждать, что использование модифицированного протокола кардиоверсии способствует восстановлению СР у большего количества больных с использованием меньших доз препарата (рис. 3). Так, при использовании трехэтапной схемы введения Рефралона (10—10—10 мкг на 1 кг массы тела) общая эффективность препарата составила 88%, а при использовании четырехэтапной схемы — 94%. Использование четырехэтапной схемы введения Рефралона позволило повысить суммарную эффективность дозы до 10 мкг на 1 кг массы тела с 49% до 65%, при этом у 37% пациентов СР восстановился после введения стартовой дозы 5 мкг на 1 кг массы тела (см. рис. 3) [13].

Одной из важных проблем кардиоверсии являются рецидивы аритмии. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании FinCV, включившем данные о 4356 плановых кардиоверсиях у 2530 больных, частота неэффективных попыток восстановления ритма, связанных в том числе и с ранними рецидивами ФП, достигала 10,5%. При этом у больных с недавними пароксизмами ФП частота ранних рецидивов ФП сопоставима с таковой у больных персистирующей формой ФП [14]. Ожидалось, что использование уменьшенных доз Рефралона может способствовать увеличению количества ранних рецидивов аритмии. Однако при использовании четырехэтапной схемы введения препарата Рефралон не отмечено увеличение числа ранних рецидивов аритмии. При кардиоверсии с применением Рефралона частота рецидивов аритмии невелика и составляет 5,3%. Следует отметить, что рецидивы ФП после успешного восстановления СР отмечались не только у больных, получивших наименьшие дозы Рефралона, но и у больных, которым препарат введен в дозе до 30 мкг на 1 кг массы тела включительно. Важно, что в 4 из 5 случаев рецидивы были непродолжительными и купировались самостоятельно.

При использовании четырехэтапной схемы введения препарата не отмечено ни одного случая желудочкового аритмогенного действия препарата (индукции TdP). Увеличение длительности интервала QTc более 500 мс зарегистрировано в 16% случаев, что несколько меньше опубликованных ранее результатов применения трехэтапной схемы введения (23,3%) [15]. Следует отметить, что при использовании любой, даже наименьшей, дозы Рефралона 5 мкг на 1 кг массы тела регистрировались случаи удлинения интервала QTc более 500 мс. При этом у больных, получивших Рефралон в дозах 5 и 10 мкг на 1 кг массы тела, в течение 6 часов фиксировалось укорочение длительности QTc до исходных значений. Все это еще раз подчеркивает необходимость контроля параметров ЭКГ при применении Рефралона независимо от использованной дозы препарата. Брадиаритмии, которые могут наблюдаться и после ЭКВ, при кардиоверсии Рефралонот отмечаются достаточно редко. Наиболее вероятно, они связаны с внутренними причинами (угнетение автоматизма синоатриального узла при длительном сохранении ФП). Это косвенно подтверждается тем, что у больных пароксизмальной ФП брадиаритмии не зарегистрированы ни в одном случае. Кроме того, у больных, получивших Рефралон в дозе 20 и 30 мкг на 1 кг массы тела, продолжительность пауз

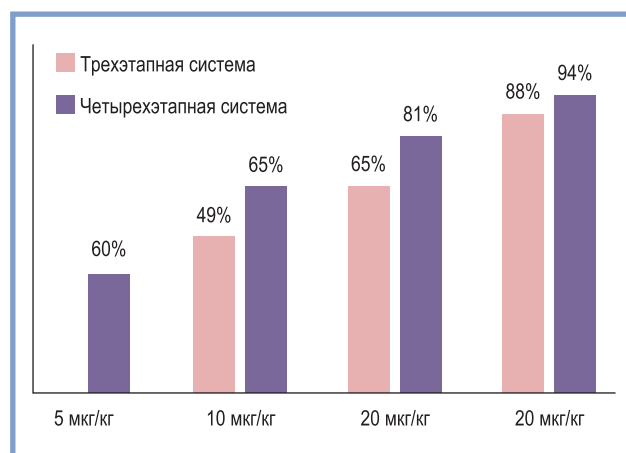


Рис. 3. Сопоставление данных о накопленной эффективности четырехэтапной схемы по сравнению с трехэтапной схемой введения препарата Рефралон.

Данные о трехэтапной схеме взяты из статьи Юричевой Ю.А. и соавт. [13]. мкг/кг — мкг на 1 кг массы тела.

Fig. 3. Effectiveness of four-stage and three-stage scheme of Refralon administration.

The data for three-stage scheme are taken from the manuscript by Yuricheva Yu.A. et al. «Bulletin of arrhythmology» 2012;70(70):32-43.

и эпизодов брадикардии не была больше, чем у больных, получивших меньшие дозы. При этом случаи брадиаритмии были бессимптомными и спонтанно обратимыми. Тем не менее дизайн исследования не позволяет исключить связь возникновения брадиаритмий с применением Рефралона, что требует соблюдения осторожности при использовании препарата.

## Выводы

1. Модифицированный протокол кардиоверсии позволяет восстановить синусовый ритм значительному количеству больных с фибрилляцией предсердий путем использования меньших доз Рефралона, что уменьшает риск развития желудочкового аритмогенного действия препарата и не увеличивает вероятность ранних рецидивов фибрилляции предсердий.

2. Эффективность Рефралона в ранее не изученной дозе 5 мкг на 1 кг массы тела в купировании фибрилляции предсердий составляет 37% (у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий — 33%, у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий — 60%). Увеличение длительности QTc более 500 мс при использовании этой дозы препарата отмечено лишь в 1% случаев.

3. Рефралон высоко эффективен при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, при этом у большинства больных восстановление синусового ритма происходит при использовании наименьших доз препарата (5 и 10 мкг на 1 кг массы тела).

4. Брадиаритмии при использовании Рефралона регистрировались в 11% случаев после восстановления синусового ритма, представлены преимущественно синусовой брадикардией и отмечены лишь у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ревишвили А.Ш., Шлякто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А., Обрезан А.Г., Панченко Е.П., Свешников А.В., Шахматова О.О., Явелов И.С. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации*. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017. Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Sulimov VA, Rzaev FG, Gorev MV, Nardaya ShG, Shpektor AV, Golitsyn SP, Popov SV, Shubik YuV, Yashin SM, Mihajlov EN, Pokushalov EA, Gilyarov MYu, Lebedev DS, Andreev DA, Batalov RE, Pidanov OYu, Medvedev MM, Novikova NA, Obrezan AG, Panchenko EP, Sveshnikov AV, Shahmatova OO, Yavelov IS. *Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij. Klinicheskie rekomendacii*. M.: Vserossijskoe nauchnoe obshchestvo specialistov po klinicheskoj elektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulyacii; 2017. (In Russ.).
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Благоев О.В., Недоступ А.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АССХ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(4):584. Sulimov VA, Golitsyn SP, Blagova OV, Nedostup AV. Diagnostics and management of atrial fibrillation recommendations RSC, RSSA and ACVS. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011;7(4):5-84. (In Russ.).
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27(8):949-953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
4. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, Shcherbakova NV, Polyakova EB, Mikhaylov EN, Shalnova SA, Shkolnikov VM. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2020;17(2):74-84.
5. Миронова Е.С., Миронова Н.А., Шарф Т.В., Ефремов Е.Е., Азмукко А.А., Молокоедов А.С., Зыков К.А., Голицын С.П. Аутоантитела к М2-холинорецепторам как потенциальный фактор развития аритмии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):101-107. Mironova ES, Mironova NA, Sharf TV, Efremov EE, Azmuko AA, Molokodov AS, Zykov KA, Golitsyn SP. Autoantibodies to M2-cholinergic receptors as a potential development factor of arrhythmia in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskij arhiv*. 2019;91(9):101-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000280>
6. Щербактова Н.В., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Применение метода секвенирования экзонов для диагностики предрасположенности к комплексным заболеваниям в профилактической медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):24-28. Shcherbakova NV, Meshkov AN, Boytsov SA. Exome sequencing and the diagnostics of complex disease predisposition in preventive medicine. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013;12(6):24-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-6-24-28>
7. Стукалова О.В., Миронова Н.А., Уцумуева М.Д., Каштанова С.Ю., Буторова Е.А., Шитов В.Н., Тарасовский Г.С., Голицын С.П., Терновой С.К. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):22-32. Stukalova OV, Mironova NA, Utsumueva MD, Kashtanova SYu, Butorova EA, Shitov VN, Tarasovsky GS, Golitsyn SP, Ternovoy SK. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various origin depending on the structural myocardial injury in cardiac magnetic resonance imaging. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2019;24(12):22-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-22-32>
8. Акрамова Э.Г. Проблемы диагностики коморбидных форм хронической обструктивной болезни легких. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;3:5-22. Akramova EG. Problems finding comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki*. 2016;3:5-22. (In Russ.).
9. Kim SS, Knight BP. Electrical and pharmacologic cardioversion for atrial fibrillation. *The Medical Clinics of North America*. 2008;92(1):101-210. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.08.003>
10. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 1999;84(9A):147-151. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00715-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00715-8)
11. Влодзяновский В.В., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Саидова М.А., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Острые изменения внутрисердечной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2019;26(1):24-30. Vlodzyanovskiy VV, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Dzaurova KhM, Golitsyn SP, Saidova MA, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Acute changes in atrial haemodynamics after electrical and drug cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2019;26(1):24-30. (In Russ.).
12. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: Методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-669. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(5):664-669. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>
13. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Миронов Н.Ю., Ривин А.Е., Берман М.В., Шубик Ю.В., Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Болотова М.Н., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70:32-43. Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Mironov NYu, Rivin AE, Berman MV, Shubik YuV, Zotova IV, Zateyshchikov DA, Bolotova MN, Rosenstraukh LV, Chazov EI. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2012;70:32-43. (In Russ.).
14. Hellman T, Kiviniemi T, Nuotio I, Biancari F, Vasankari T, Hartikainen J, Lehto M, Airaksinen KE, for FinCV Investigators. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2018;41(7):966-971. <https://doi.org/10.1002/clc.22986>
15. Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: Оценка безопасности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):826-830. Mironov NYu, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(6):826-830. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830>

Поступила 18.01.2021

Received 18.01.2021

Принята к печати 01.02.2021

Accepted 01.02.2021



## Перфорация легочных артерий при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики

© А.С. АРЖАНЦЕВ, Н.М. ДАНИЛОВ, Р.В. АТАНЕСЯН, Ю.В. ДАНИЛУШКИН, Ю.Г. МАТЧИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В последние годы в клиническую практику лечения пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией внедрена транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий как альтернатива медикаментозной терапии. Данный метод лечения позволяет восстановить проходимость легочного сосудистого русла, достигнуть значительного снижения давления в легочных артериях с уменьшением функционального класса легочной гипертензии. Однако наряду с очевидными преимуществами данного метода в редких случаях встречаются и осложнения, как и при любом другом хирургическом вмешательстве. Одним из наиболее грозных осложнений является перфорация легочной артерии. В данной работе приводится обзор применения различных методов лечения этого осложнения, иллюстрированный клиническими примерами из нашей практики.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, баллонная ангиопластика легочных артерий, перфорация легочных артерий.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аржанцев А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0110-2626>; e-mail: aarzhancev09@gmail.com  
Данилов Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>  
Атанесян Р.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>  
Данилушкин Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9969-5372>  
Матчин Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>  
**Автор, ответственный за переписку:** Аржанцев А.С. — e-mail: aarzhancev09@gmail.com

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Аржанцев А.С., Данилов Н.М., Атанесян Р.В., Данилушкин Ю.В., Матчин Ю.Г. Перфорация легочных артерий при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):56–63.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601156>

## Perforation of pulmonary arteries during transluminal balloon angioplasty

© A.S. ARZHANTSEV, N.M. DANILOV, R.V. ATANESYAN, YU.V. DANILUSHKIN, YU.G. MATCHIN

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

In recent years, balloon pulmonary angioplasty (BPA) has been introduced into clinical practice for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) as an alternative to drug therapy. This method ensures restoring the patency of pulmonary vessels, significant decrease of pulmonary pressure and class of pulmonary hypertension. However, this method may be followed by rare complications despite its obvious advantages. PA perforation is one of the most formidable events. This review is devoted to treatment of this complication. The authors also report own clinical examples.

**Keywords:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty, perforation of pulmonary arteries.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Arzhantsev A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0110-2626>; e-mail: aarzhancev09@gmail.com  
Danilov N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>  
Atanesyan R.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3522-9537>  
Danilushkin Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9969-5372>  
Matshin Y.G. — <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>  
**Corresponding author:** Arzhantsev A.S. — e-mail: aarzhancev09@gmail.com

### TO CITE THIS ARTICLE:

Arzhantsev AS, Danilov NM, Atanesyan RV, Danilushkin YuV, Matshin YuG. Perforation of pulmonary arteries during transluminal balloon angioplasty. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):56–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601156>

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий (ТЛА) является альтернативным методом лечения пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). Данный метод доказал свою эффективность и безопасность, и это отражено в отечественных и международных рекомендациях [1—3]. Однако ТЛА имеет свой спектр осложнений, как и любое другое хирургическое вмешательство. К наиболее опасным осложнениям при выполнении ТЛА относятся перфорация легочной артерии (ЛА) и реперфузионный отек легких. Но если методы профилактики и купирования последнего осложнения освещены в мировой литературе довольно широко [4], то методы лечения перфорации ЛА изучены недостаточно. Так, по данным японского регистра по ТЛА, частота перфораций ЛА не превышает 2,9%. [5]. Перфорация ЛА может привести к развитию гемоторакса, ателектазу легкого, легочному кровотечению, клиническим проявлением которого является гемоптизис (кровохарканье), а при неэффективном лечении — к летальному исходу [6].

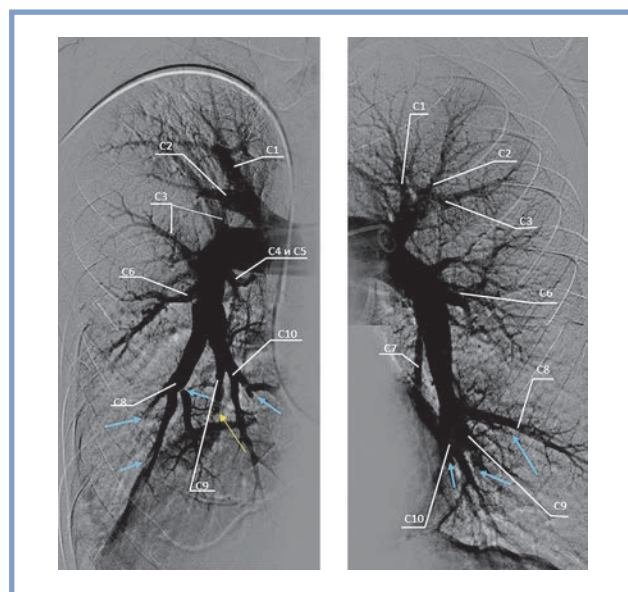
Комплекс мер, направленных на борьбу с перфорацией ЛА, схож с «коронарной» тактикой: длительная дилатация баллонного катетера, имплантация стент-графта, использование эмболизирующих веществ [7—9]. В данной работе приведены два клинических примера выполнения ТЛА, осложнившейся перфорацией ЛА.

#### Клинический случай 1

Пациент М., 65 лет, поступил в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с жалобами на одышку, возникающую при умеренной физической нагрузке. В ходе обследования выполнена эхокардиография, в процессе которой выявлена дилатация правых отделов сердца, ствола ЛА, при расчете уровень систолического давления в легочной артерии составил 60—62 мм рт.ст. Для оценки степени поражения ЛА выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), выявлены поражения субсегментарных и мелких ветвей в системе правой и левой легочных артерий. Таким образом, на основании анамнеза и результатов исследований пациенту установлен диагноз: Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, функциональный класс III—IV (ВОЗ).

Пациенту с применением транскубитального доступа выполнены катетеризация правых отделов сердца и ангиопульмонография, в ходе которых выявлено значительное повышение уровня среднего давления в ЛА до 49 мм рт.ст., среднего давления в правом предсердии до 15 мм рт.ст., высокий уровень легочного сосудистого сопротивления 1274 дин×сек/см<sup>5</sup>. При инвазивной ангиопульмонографии визуализировалось тромбоэмболическое поражение ЛА преимущественно дистального типа с вовлечением ниже-сегментарных ветвей обоих легких (рис. 1).

По итогам полученных данных проведен междисциплинарный консилиум с участием кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и специалиста по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения. Учитывая дистальный тип поражения легочных артерий и высокое легочное сосудистое сопротивление, а также то, что проведение тромбэндартерэктомии сопряжено с высоким риском, приняли решение об инициации терапии риоцигуатом с целью снижения уровня давления в ЛА и проведения поэтапной транслюминальной баллонной ангиопластики ЛА, на первом этапе — С9 правого легкого.

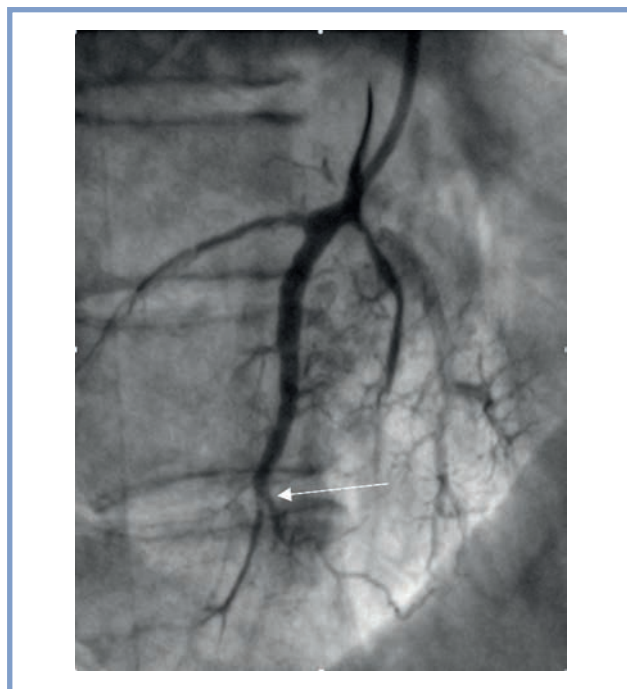


**Рис. 1. Инвазивная ангиопульмонография.**

Белыми стрелками указаны окклюзионно-стенозические легочные артерии, желтой стрелкой — целевой сегмент для первого этапа транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии.

**Fig. 1. Invasive pulmonary angiography.**

Occlusive-stenotic lesions of pulmonary arteries (white arrows), target segment for the 1<sup>st</sup> stage of BPA (yellow arrow).



**Рис. 2. Селективная ангиография целевой ветви С9 легочной артерии.**

Стрелкой указано стенозическое поражение артерии.

**Fig. 2. Selective angiography of the target C9 pulmonary branch.**  
Stenotic lesion of the artery (arrow).

В устье сегментарной ветви С9 правой ЛА установлен направляющий катетер МРА 1 6F 125 см (рис. 2). Выполнена селективная ангиография субсегментарной вет-

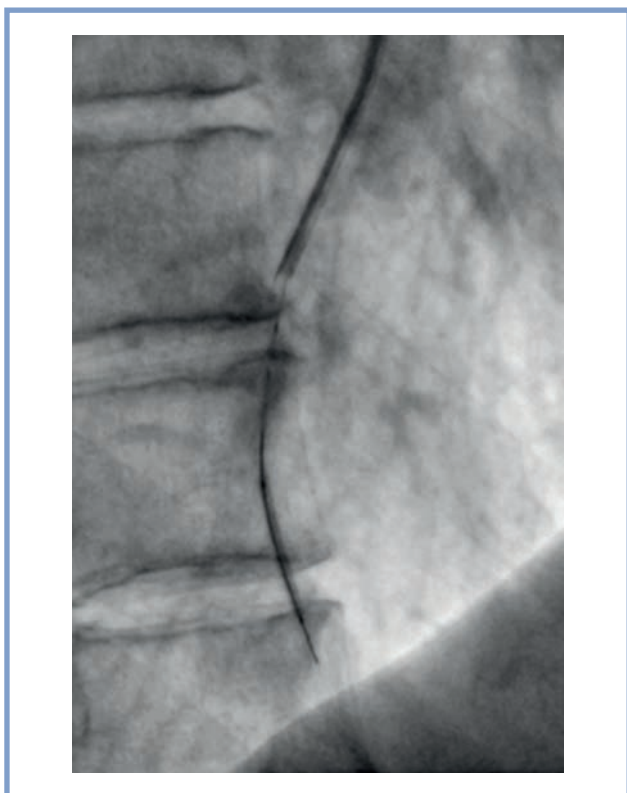


Рис. 3. Баллонная ангиопластика ветви С9 правой легочной артерии баллоном 2,0×20 мм.

Fig. 3. Balloon angioplasty of the C9 branch of the right PA with a balloon 2.0×20 mm.

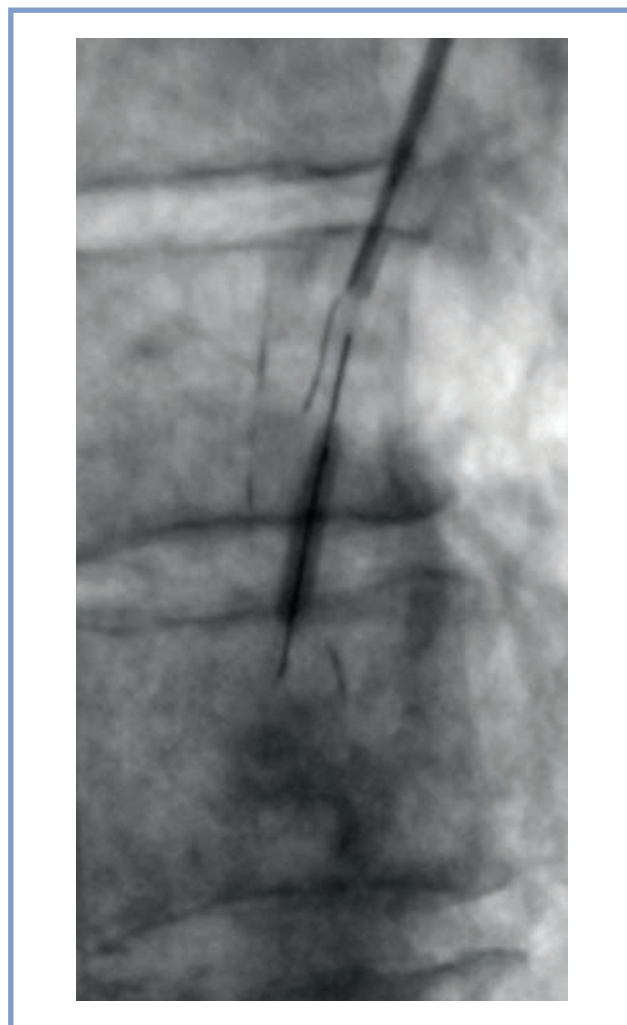


Рис. 5. Длительная дилатация ветви С9 правой легочной артерии проксимальнее места перфорации (длительность по 10 мин).

Fig. 5. Long-term dilatation of the C9 branch of the right PA proximal to the perforation site (duration 10 min).



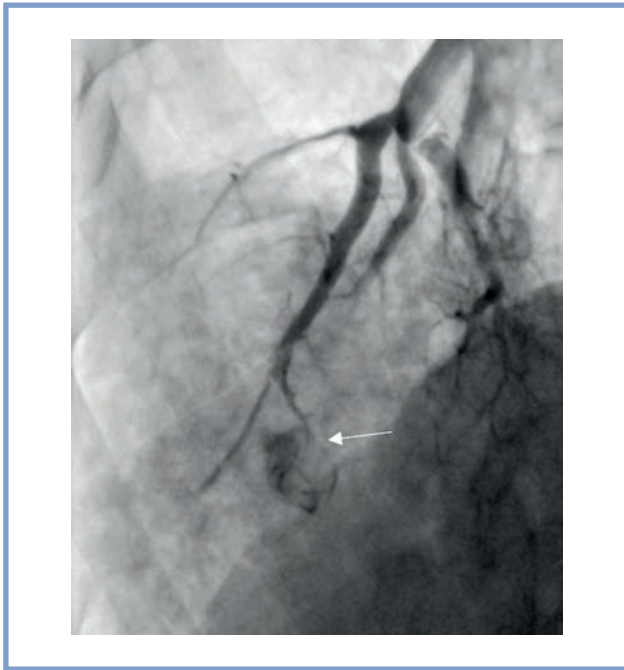
Рис. 4. Перфорация ветви С9 правой легочной артерии. Стрелкой указана зона перфорации.

Fig. 4. C9 branch perforation. Perforation zone (arrow). Arrow points the perforation area.

ви С9, при которой выявлены диффузные субтотальные изменения в дистальной трети, средний диаметр артерии около 3 мм. Дистальнее пораженного сегмента про-

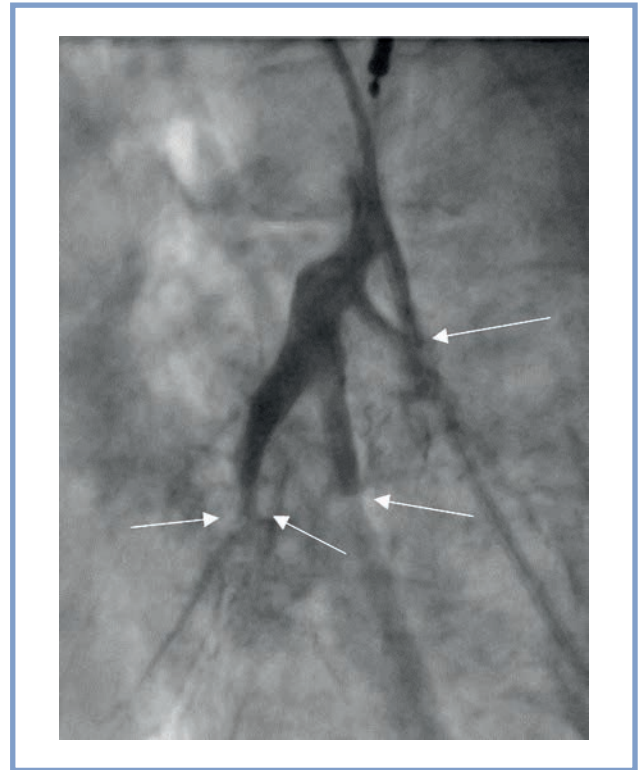
веден проводник с полимерным гидрофильным покрытием 0,014". Выполнена баллонная дилатация баллоном 2,0×20 мм (рис. 3). При контрольной ангиографии в месте дилатированного сегмента выявлен участок экстравазата с активной струей диаметром около 3,0 мм (рис. 4). Пациент стал предъявлять жалобы на непродуктивный кашель. С целью нейтрализации введенного гепарина 10 000 Ед введен Протамина сульфат 100 мг в/в. Проксимальнее места разрыва баллоном 2,0×20 мм выполнены 3 дилатации низким давлением (4—5 атм) длительностью 10 мин каждая с интервалом 1 мин и промежуточным ангиографическим контролем (рис. 5). При выполнении контрольной ангиографии после дефляции баллона сохранялись признаки кровотечения (рис. 6). Принято решение выполнить селективную микроэмболизацию перфорированной ЛА. В дистальный отдел ЛА С9 проведен микрокатетер 150 см 2,6 F. В качестве средства для гемостаза использовали взвесь из мелко фрагментированной гемостатической губки в смеси из рентгенконтрастного вещества и физиологического раствора. Однако при контрольной ангиографии сохранялись признаки перфорации арте-





**Рис. 6.** Сохраняются признаки экстравазата в ветви С9 правой легочной артерии с активной струей после 3 сессий длительной дилатации проксимальнее места перфорации. Стрелкой указана область экстравазата.

**Fig. 6.** Persisting signs of extravasation within the C9 branch of the right PA with an active jet after 3 prolonged dilations proximal to the perforation site. Extravasation area (arrow).

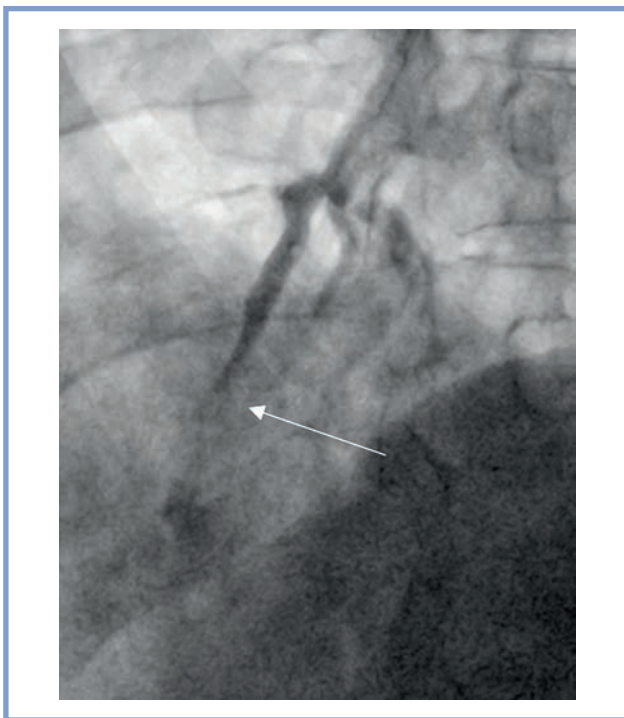


**Рис. 8.** Селективная ангиография С9.

Стрелками указано тромбоемболическое поражение субсегментарных ветвей.

**Fig. 8.** Selective C9 angiography.

Thromboembolic lesions of subsegmental branches (arrows).



**Рис. 7.** Контрольная ангиография ветви С9 правой легочной артерии.

Стрелкой указан эмболизированный отдел ветви С9 правой легочной артерии.

**Fig 7.** CT of the C9 branch of the right PA.

Embolized segment of the C9 branch of the right pulmonary artery (arrow).

рии. В дальнейшем выполнена селективная катетеризация субсегментарной ветви С9 направляющим катетером МРА I 6F до состояния «заклинивания» и эмболизация места перфорации ЛА С9 взвесью с фрагментами гемостатической губки объемом 5–8 мл через просвет направляющего катетера. При контрольной ангиографии признаков продолжающегося кровотечения в виде активной струи контраста не наблюдалось (**рис. 7**). В послеоперационном периоде пациент в течение суток находился под наблюдением в условиях кардиореанимации и проведения инсуффляции увлажненным кислородом со скоростью 3,5 л/мин. На вторые сутки после вмешательства у пациента отмечались единичные эпизоды кровохарканья, на 3-и сутки пациент переведен в отделение. На фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии состояние оставалось удовлетворительным, сатурация артериальной крови ( $SpO_2$ ) на атмосферном воздухе составляла 94–96%, выписан домой через 7 дней.

#### Клинический случай 2

Пациентка Л., 70 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с жалобами на прогрессирующую одышку, возникающую при физической нагрузке, с указанием в анамнезе на перенесенную тромбоемболию ЛА. При эхокардиографии отмечалась картина высокой прекапиллярной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 110 мм рт.ст.), расширение правых отделов сердца, ствола ЛА, умеренно тяжелая недостаточность трикуспидального клапана. При МСКТ ангиопульмонографии обращало на се-

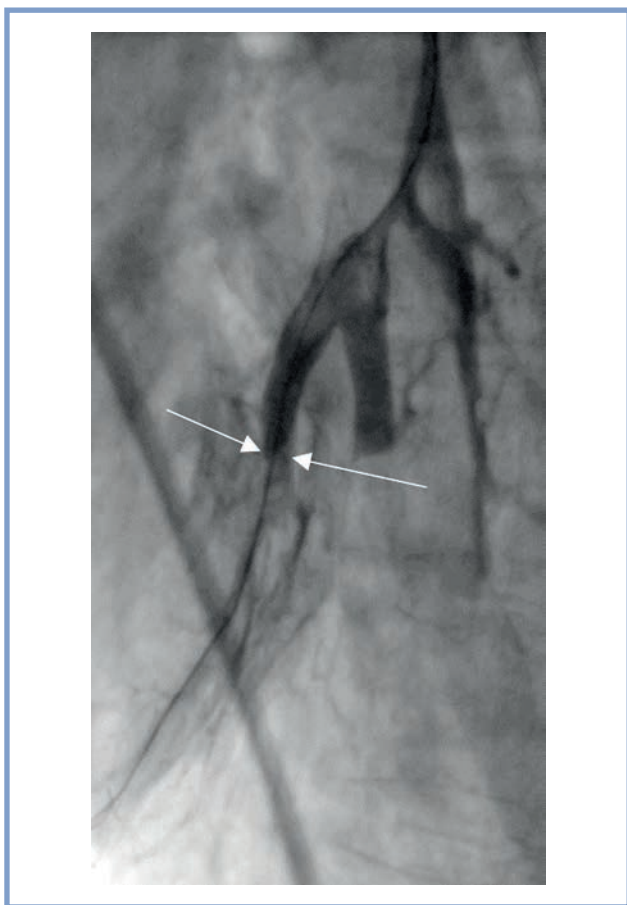


Рис. 9. Реканализация субсегментарной ветви С9.  
Fig. 9. Recanalization of the C9 subsegmental branch.



Рис. 10. Реканализация второй субсегментарной ветви С9.  
Fig. 10. Recanalization of the second subsegmental branch.

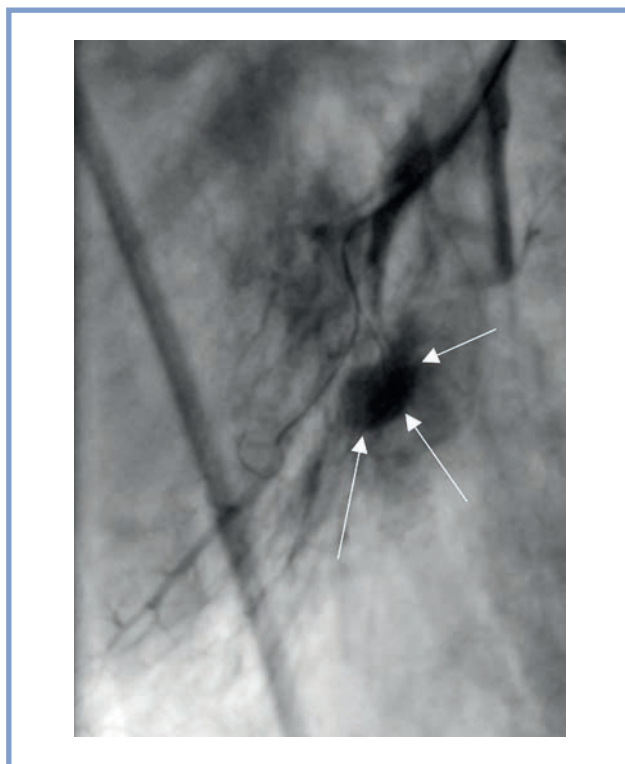


Рис. 11. Признаки экстравазата с активной струей (отмечено стрелкой).

Fig. 11. Signs of extravasation with active jet (arrow).

бл внимание обеднение периферического сосудистого рисунка, поражение субсегментарных ветвей с обеих сторон. Для уточнения параметров гемодинамики в малом круге кровообращения и оценки поражения ЛА выполнены катетеризация правых отделов сердца и инвазивная ангиопульмонография: выявлено значительное повышение уровня среднего давления в ЛА до 64 мм рт.ст. и увеличение легочного сосудистого сопротивления до 1800 дин $\times$ с/см<sup>5</sup>, по данным ангиографии визуализировалось тромбоэмболическое поражение ЛА обеих легких дистального типа.

По результатам проведенного обследования установлен диагноз: Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Функциональный класс II—III (ВОЗ). Относительная недостаточность трикуспидального клапана умеренно тяжелой степени. Двусторонняя тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

По итогам мультидисциплинарного консилиума принято решение о проведении эндоваскулярного лечения ХТЭЛГ.

В нижнедолевую ветвь левого легкого на уровне устья сегментарной ветви С9 позиционирован направляющий катетер JR 4,0 6F (рис. 8). Выполнены реканализация 1-й субсегментарной ветви С9 проводником 0,014" с полимерным гидрофильным покрытием (рис. 9) и поэтапная баллонная ангиопластика баллоном 2,0 $\times$ 20 мм (до 12 атм). Затем через окклюзию крупной боковой ветви сегмента С9 проведен второй коронарный проводник (рис. 10). При контрольной ангиографии в проекции кончика второго проводника определялись признаки экстравазата с активной струей размерами 5 $\times$ 20 мм (рис. 11). У пациент-

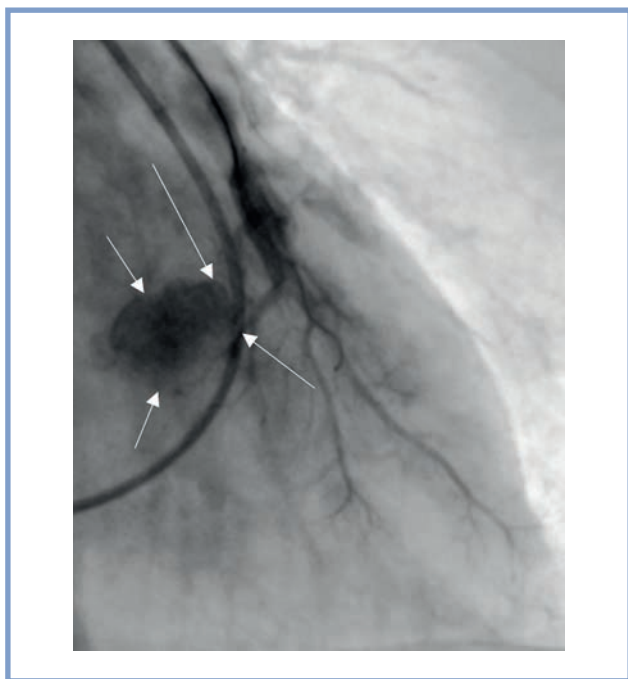


Рис. 12. Продолжающееся кровотечение после длительной дилатации баллонного катетера.

Fig. 12. Ongoing bleeding after prolonged balloon dilatation.

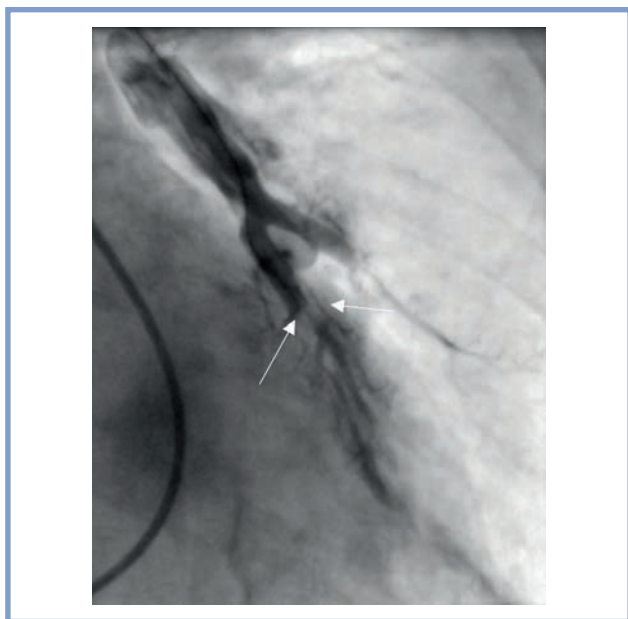


Рис. 13. Контрольная ангиография после введения эмболизирующего вещества.

Fig. 13. Angiography after embolization agent injection.

ки возник спонтанный кашель без кровохарканья, снижение  $SpO_2$  до 82%, параметры артериального давления и частота сердечных сокращений оставались в пределах нормальных значений. Для инактивации введенного гепарина введен Протамина сульфат 50 мг в/в, начата неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением (СРАР: положительное давление в конце

выдоха (PeeP) 10 мм вод.ст., концентрация кислорода на вдохе ( $FiO_2$ ) 30%), на фоне чего  $SpO_2$  поднялась до 99–100%, кашель уменьшился. Выполнены 2 длительные дилатации низким давлением (4–5 атм) баллоном 2,0×20 мм по 15 мин с интервалом 1 мин под ангиографическим контролем. Однако на контрольной ангиограмме сохранились признаки кровотечения (рис. 12). По коронарному проводнику к месту перфорации ЛА проведен микрокатетер 2,7F (внутренний диаметр 0,025”), в просвет которого введена взвесь фрагментов гемостатической губки. При контрольной ангиографии признаков экстравазата не наблюдалось (рис. 13). В послеоперационном периоде пациентка в течение 3 суток находилась в кардиореанимации, получала СРАР-терапию. На фоне проведенного медикаментозного лечения состояние пациентки стабилизировалось, жалоб не предъявляла, лабораторные показатели без отрицательной динамики,  $SpO_2$  на атмосферном воздухе 96–97%. На 9-е сутки после эндоваскулярного лечения выполнена МСКТ легких (рис. 14), при которой определялись выраженные инфильтративные изменения нижней доли левого легкого. На 16-е сутки пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

## Обсуждение

В нашем исследовании частота перфораций ЛА составила 1,25%, что в 2 раза меньше по сравнению с данными японского регистра (2,9%) [5]. Факторы риска, влияющие на вероятность возникновения перфорации ЛА, подразделяют на пациент-ассоциированные и ассоциированные с процедурой. К пациент-ассоциированным факторам, по данным А. Абреу и соавт., относятся пожилой возраст, женский пол и высокое давление в легочной артерии [10]. Риск развития перфорации ЛА возрастает при увеличении сложности и объема предполагаемого вмешательства.

Перфорация ЛА может произойти при использовании проводниковых катетеров, коронарных проводников и несоответствующих баллонных катетеров. Более сложные поражения, требующие более «агрессивной» манипуляции направляющим катетером, применение более жестких проводников увеличивают риск перфорации ЛА [11].

Последствия перфорации артерии напрямую зависят от размера дефекта, гемодинамических показателей пациента и от квалификации медицинского персонала. Методом «первой линии» в лечении перфорации является длительная инфляция баллонного катетера под низким давлением, но, как показывает наш опыт, это не всегда эффективно. Другим способом лечения перфорации является эмболизация поврежденного сегмента. В качестве эмболизирующего вещества при лечении перфорации артерий возможно применение специальных спиралей, тканевого клея, микроэмболов или желатиновой гемостатической губки [8, 12, 13]. Опыт применения и ожидаемые результаты эмболизирующих веществ при перфорации в коронарных артериях изучены хорошо, однако использовать данные техники в легочных артериях не всегда возможно и небезопасно по причине разных структурно-функциональных особенностей. На выбор эмболизирующего вещества в первую очередь влияют его доступность, возможность выполнения процедуры без использования специальных инструментов и время получения предполагаемого результата. Так, например, при использовании эмбо-



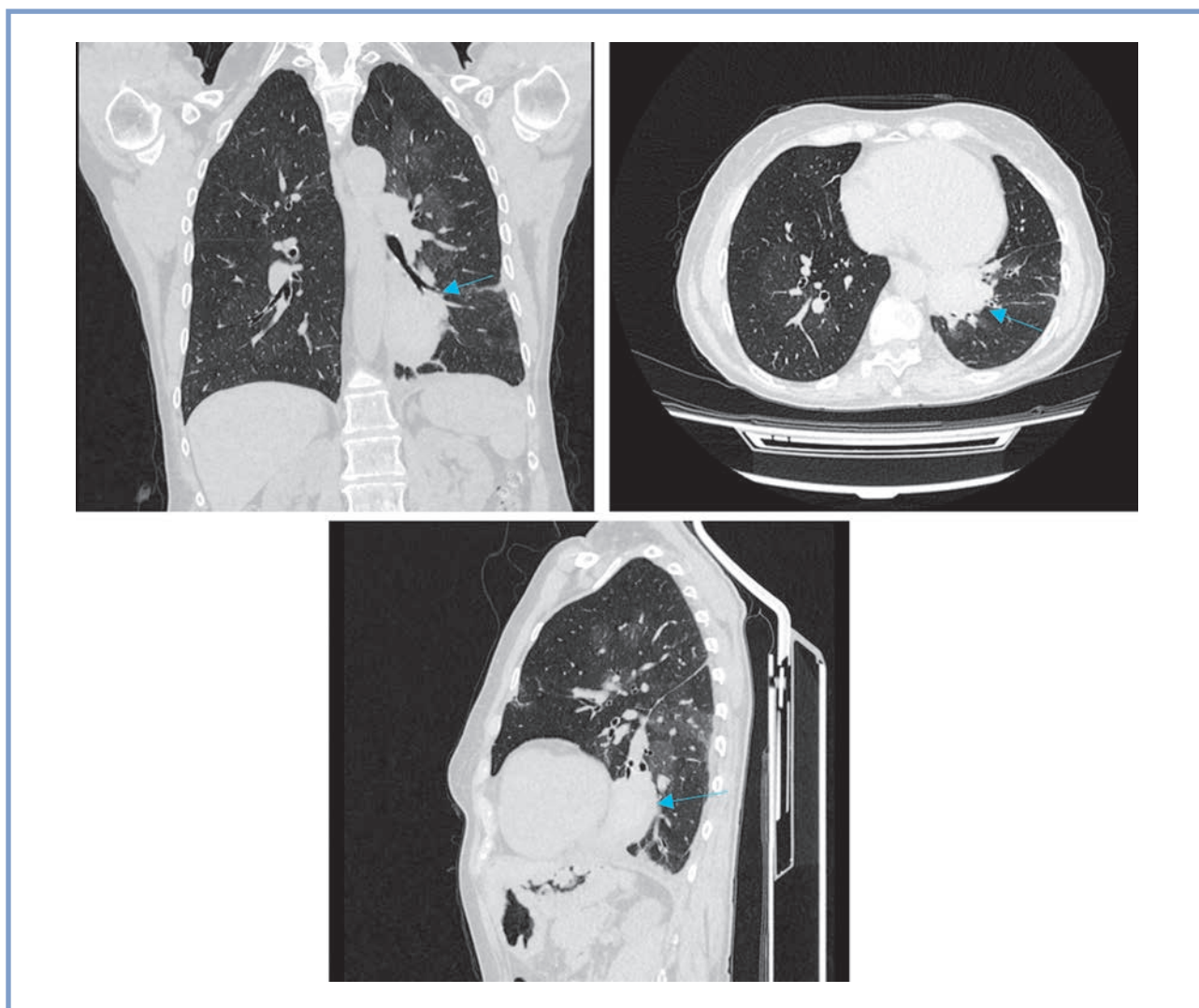


Рис. 14. Данные мультиспиральной компьютерной томографии. Стрелками указаны участки кровоизлияния.

Fig. 14. CT. Focal hemorrhages (arrows).

лизирующих микроспиралей необходимо иметь полную линейку размеров инструментария, требуется опыт применения микроспиралей, а наличие у пациента коагулопатии и/или тромбоцитопении может препятствовать формированию тромба и полной окклюзии сосуда. Кроме того, полная эмболизация может возникнуть только после имплантации нескольких микроспиралей и спустя некоторое время. Как и другие многие эмболизирующие вещества, кроме пены из желатина, микроспираль по своему принципу формирования окклюзии относится к постоянным — формирование окклюзии на неопределенно длительный период времени. В двух приведенных клинических случаях применена гемостатическая губка по причине ее доступности, возможности быстрого введения в зону перфорации без использования дополнительного инструментария и достижения ожидаемого эффекта. Важно, что

гемостатическая губка формирует временную окклюзию сосуда, что дает в последующем возможность провести эндоваскулярное лечение повторно в этом же сегменте ЛА.

### Заключение

Транскатетерная эмболизация гемостатической губкой является эффективным методом лечения перфорации легочной артерии, возникающей при эндоваскулярном вмешательстве. Преимуществом данного метода является простота выполнения, использование стандартного инструментария и возможность повторного вмешательства в эмболизированном сегменте легочной артерии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Акчурин Р.С., Чернявский А.М., Мершин К.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Драненко Н.Ю., Захарова М.А., Иофин А.И., Косолапова В.И., Калимуллина Г.Х., Лукьянчикова В.Ф., Филиппов Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:7-27.
2. Chazova IE, Martyniuk TV, Akchurin RS, Chernyavskij AM, Mershin KV, Danilov NM, Matchin YuG, Dranenko NYu, Zaharova MA, Iofin AI, Kosoalopova VI, Kalimullina GH, Luk'yanchikova VF, Filippov EV. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Evrziskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016;2:7-27. (In Russ.).
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MAG, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Piezard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2015;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
4. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circulation Journal*. 2019;83(4):842-945. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0158>
5. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2013;6(7):725-736. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.009>
6. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10(11):e004029. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029>
7. Kelly TF Jr, Morris GC Jr, Crawford ES, Espada R, Howell JF. Perforation of the pulmonary artery with Swan-Ganz catheters: diagnosis and surgical management. *Annals of Surgery*. 1981;193(6):686-692. <https://doi.org/10.1097/00000658-198106000-00003>
8. Javaid A, Buch AN, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Lindsay J Jr, Pichard AD, Waksman R. Management and outcomes of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(7):911-914. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.04.032>
9. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, Abe Y, Takano T. Pulmonary artery perforation repair during thrombectomy using microcoil embolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2006;29(1):155-156. <https://doi.org/10.1007/s00270-003-0172-0>
10. Ejiri K, Ogawa A, Matsubara H. Bail-out technique for pulmonary artery rupture with a covered stent in balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC. Cardiovascular Interventions*. 2015;8(5):752-753. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.11.024>
11. Abreu AR, Campos MA, Krieger BP. Pulmonary artery rupture induced by a pulmonary artery catheter: a case report and review of the literature. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2004;19(5):291-296. <https://doi.org/10.1177/0885066604265255>
12. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Kawakami T, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *International Journal of Cardiology*. 2015;201:35-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.052>
13. Jondeau G, Lacombe P, Rocha P, Rigaud M, Hardy A, Bourdarias JP. Swan-Ganz catheter-induced rupture of the pulmonary artery: successful early management by transcatheter embolization. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1990;19(3):202-204. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810190312>
14. Vaidya S, Tozer KR, Chen J. An overview of embolic agents. *Seminars in Interventional Radiology*. 2008;25(3):204-215. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085930>

Поступила 23.11.2020

Received 23.11.2020

Принята к печати 26.01.2021

Accepted 26.01.2021

## Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты

© И.В. СЕРГИЕНКО, А.А. АНШЕЛЕС

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье приведены избранные тезисы из 4-го издания монографии «Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца», посвященные основным аспектам патогенеза, факторов риска, диагностики и терапии атеросклероза и дислипидемий. Представлены новые подходы к этим проблемам и изменения, которые также нашли отражение в рекомендациях VII пересмотра, подготовленных Национальным обществом по изучению атеросклероза. К ним относятся введение категории пациентов экстремального риска, коррекция значений целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, трансформирование интерпретации значений баллов по шкале SCORE, акцент на различные фенотипы атеросклероза, коморбидность и мультиморбидность, а также более широкое применение в липидологической практике ингибиторов PCSK9.

**Ключевые слова:** атеросклероз, практические рекомендации.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергиенко И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1534-3965>  
Аншелес А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2675-3276>; e-mail: a.ansheles@gmail.com  
**Автор, ответственный за переписку:** Аншелес А.А. — e-mail: a.ansheles@gmail.com

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164>

## Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects

© I.V. SERGIENKO, A.A. ANSHELES

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The authors report the abstracts from the 4<sup>th</sup> edition of the monograph «Dyslipidemias, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease» devoted to pathogenesis, risk factors, diagnosis and therapy of atherosclerosis and dyslipidemias. New changes are incorporated in the VII version of the RNAS guidelines and include the introduction of an extremely high-risk patients, correction of LDL-C target values, another interpretation of SCORE values, emphasis on various phenotypes of atherosclerosis, comorbidity and multimorbidity, as well as wider use of PCSK9 inhibitors in lipid lowering therapy.

**Keywords:** atherosclerosis, practical guidelines.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sergienko I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1534-3965>  
Ansheles A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2675-3276>; e-mail: a.ansheles@gmail.com  
**Corresponding author:** Ansheles A.A. — e-mail: a.ansheles@gmail.com

### TO CITE THIS ARTICLE:

Sergienko IV, Ansheles AA. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):64–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164>

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. К другим, менее распространенным причинам возникновения ишемической болезни сердца относят патологию микроциркуляторного русла миокарда и коронарный вазоспазм.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), атеросклероз — это вариабельная

комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) артерий. В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся



ся хромоте или же к непосредственной манифестации инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом, внезапной смертью. В результате образования и роста атеросклеротической бляшки (АСБ) происходит постепенное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий. Однако часто первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) становится ИМ или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии. В таких случаях причиной тромбоза артерии становится разрыв истонченной покрышки АСБ с обнажением ее тромбогенного липидного ядра.

Помимо гиперхолестеринемии, приводящей к развитию атеросклероза, к факторам риска развития ИБС относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), гиподинамия, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез. Профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска, позволяют снизить вероятность развития атеросклероза и его осложнений [1–3].

Основным элементом атеросклеротического поражения является АСБ. По мере увеличения ее объема она вызывает сужение просвета артерии и способствует нарушению кровотока. Накопление липидов в сердцевине бляшки сопровождается увеличением ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях может разорваться. Разрыв бляшки сопровождается активацией коагуляционного каскада крови, агрегацией тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда, и появлением характерных клинических признаков ишемии органа, кровоснабжаемого пораженной артерией.

АСБ могут быть стабильными и нестабильными. Такая дифференциация для клинициста даже более важна, чем степень стенозирования артерии. Стабильные бляшки характеризуются толстой, плотной фиброзной покрышкой, богатой коллагеном. Такие АСБ характеризуются медленным ростом в течение многих лет, они могут не оказывать существенного влияния на кровоснабжение органов. Нестабильные бляшки характеризуются тонкой (менее

65 мкм) фиброзной капсулой, признаками активного воспаления (инфильтрация фиброзной покрышки клетками воспаления, в основном макрофагами, активированными Т-клетками и тучными клетками), крупным липидным ядром (более 40% от объема АСБ), участками микрокальциноза и кровоизлияниями в ядро.

К липидам крови относят холестерин, триглицериды (ТГ), фосфолипиды и свободные жирные кислоты (ЖК). Все они имеют важное биологическое значение. Холестерин (ХС) — обязательный компонент всех клеточных мембран, он также участвует в синтезе стероидных, половых гормонов, в образовании желчных кислот. Эфиры холестерина, которые образуются при этерификации свободного холестерина с присоединением радикала жирной кислоты под действием фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы, представляют наиболее активную метаболическую часть холестерина. Они секретируются гепатоцитами в кровотоки в составе липопротеидов очень низкой плотности.

Основными липопротеидами плазмы в порядке возрастания их гидратированной плотности и уменьшения размеров являются: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды промежуточной плотности, липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Среди последних выделяют две подфракции: ЛВП<sub>2</sub> и ЛВП<sub>3</sub>.

В клинической практике и в эпидемиологических исследованиях для оценки степени риска определяют уровни в крови общего ХС, ХС ЛНП и ЛВП, а также ТГ. В сомнительных случаях, например, при нормальных значениях перечисленных показателей у больного с ИБС, определяют уровни липопротеина (а) (Лп(а)) и апопротеидов, которые могут более точно охарактеризовать атерогенную дислипидемию.

#### Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска

Среди причин сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, отягощенная наследственность (табл. 1) [4].

Таблица 1. Факторы риска развития атеросклероза

Table 1. Risk factors of atherosclerosis

	Факторы риска	Класс	Уровень
Возраст	Мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	Артериальное давление равное и более 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак: капиллярная кровь — 6,1 и более ммоль/л, венозная кровь — 7,0 и более ммоль/л	I	C
Раннее начало ИБС, цереброваскулярных заболеваний, атеросклеротических заболеваний периферических сосудов у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте моложе 55 лет, у женщин моложе 60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин 94 см и более, у женщин 80 см и более, индекс массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup>	I	C
Хроническое заболевание почек	Хроническая почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин	I	C

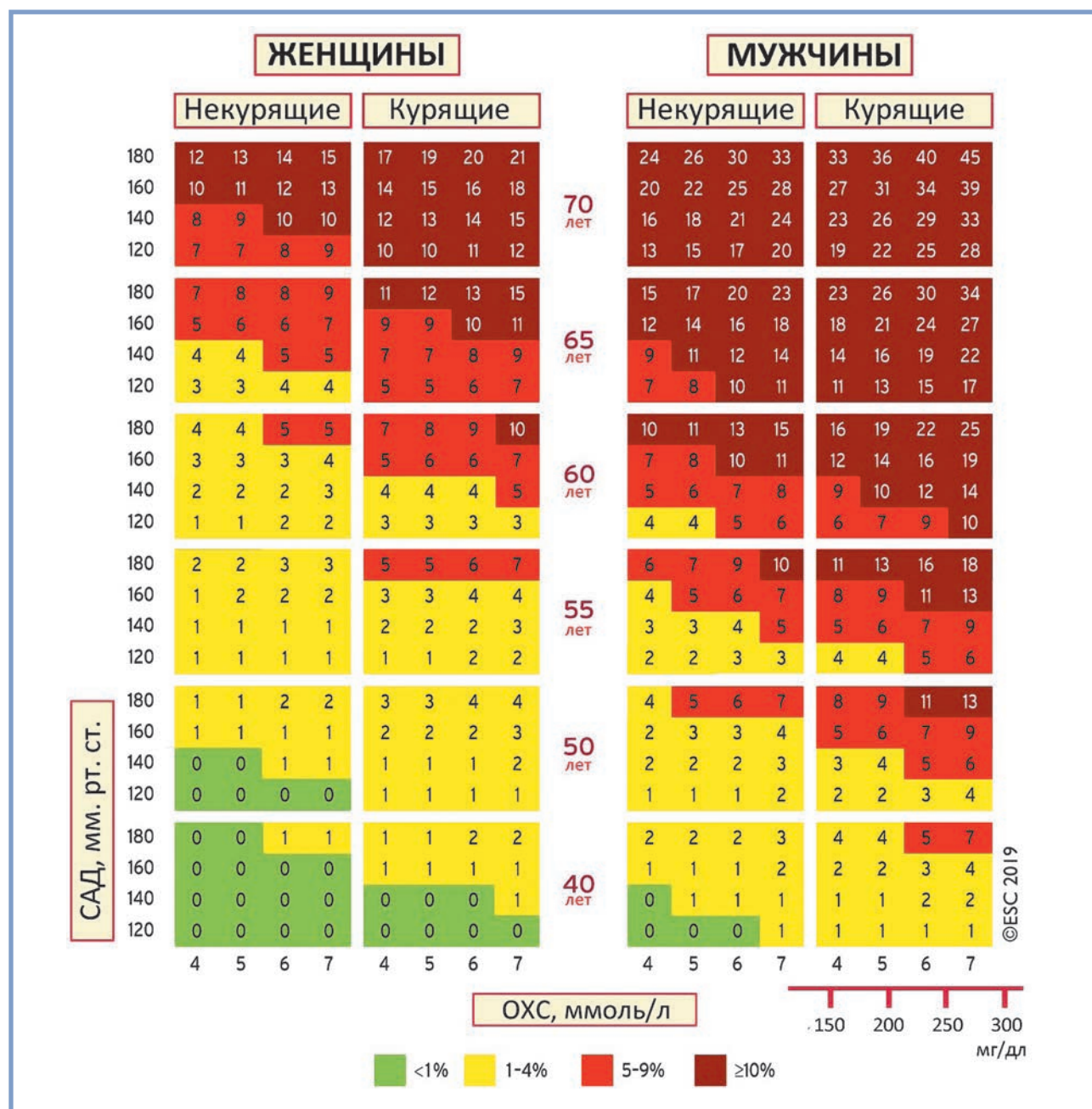


Рис. Шкала SCORE (риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет) для стран с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического артериального давления и общего холестерина.

Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности не учитывается. В предыдущую версию (2016) внесены следующие коррективы: диапазон возраста расширен до 70 лет, учтено взаимодействие между возрастом и каждым из остальных факторов риска, что снизило переоценку риска у пожилых пациентов по сравнению с оригинальной шкалой SCORE, удален критерий уровень общего холестерина 8 ммоль/л, поскольку такие пациенты в любом случае требуют дополнительного обследования.

Fig. SCORE grading system (risk of cardiovascular mortality in the next 10 years) for countries with high cardiovascular mortality (including Russia) based on the following factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure and total cholesterol level, HDL cholesterol is not considered. The following adjustments are made compared to previous version (2016): age range is extended up to 70 years, interaction between age and each of the other risk factors is taken into account, that reduced the overestimation of risk in elderly patients compared to original SCORE scale, total cholesterol level of 8 mmol/l is removed, since these patients require additional examination in any case

### Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Выявление факторов риска (ФР) имеет большое значение, поскольку дает возможность определить вероятность развития или прогрессирования болезни в течение ближай-

ших 10 лет у конкретного больного. В странах Европы для оценки сердечно-сосудистого риска и развития смертельного исхода от ССЗ применяется шкала SCORE (англ.: Systemic Coronary Risk Evaluation). Она учитывает такие параметры как пол, возраст, статус курения, уровень систоли-

ческого артериального давления (АД), уровень общего ХС. Шкалы SCORE различаются для стран с высокой и низкой сердечно-сосудистой смертностью, для жителей РФ необходимо использовать шкалу для стран с высоким риском. Шкала SCORE позволяет оценить примерный риск смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет. В соответствии с последними изменениями, внесенными в Европейские рекомендации по коррекции дислипидемий, шкала SCORE позволяет оценить не только вероятность смерти от ССЗ, но также и риск развития ИБС, который у мужчин примерно в 3 раза, а у женщин в 4 раза выше, чем риск развития сердечно-сосудистой смерти. Эти изменения сделаны с целью возможности сопоставления оценки риска по шкале SCORE с другими международными шкалами, и прежде всего с Фрамингемской шкалой, в которой оценивается риск развития ИБС в течение ближайших 10 лет. Следовательно, риск, оцениваемый в 5% смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3 для мужчин и на 4 для женщин, что составит 15 и 20% соответственно.

Шкала SCORE предназначена для стратификации сердечно-сосудистого риска у лиц без клинических проявлений атеросклероза. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза при наличии признаков бессимптомного атеросклероза (по данным инструментальных методов обследования), у лиц с подтвержденным ССЗ (например, ИМ, инсульт в анамнезе), с СД 2-го типа или 1-го типа с микроальбуминурией, с семейной гиперлипидемией, с тяжелой артериальной гипертонией, с хронической почечной недостаточностью оценку риска по шкале SCORE проводить не следует, поскольку такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и нуждаются в интенсивной терапии, направленной на коррекцию ФР (см. рисунок).

К недостаткам шкалы SCORE можно отнести возрастные ограничения, отсутствие включения субклинического атеросклероза периферических артерий в стратификацию риска, отсутствие учета других факторов риска (наследственности, семейной гиперхолестеринемии (СГХС), уровня Лп(а)). В шкале SCORE имеется деление пациентов только на курящих и некурящих, поэтому не до конца ясно, как оценивать риск при прекращении пациентом курения, каким образом учитывать длительность и интенсивность курения.

#### **Категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений**

Оценка категории риска важна для выработки оптимальной тактики ведения и наблюдения пациента, для использования эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов профилактики и лечения. В соответствии с европейскими (ESC/EAS, 2019) и российскими (АНО «Национальное общество по изучению атеросклероза», 2020) рекомендациями по коррекции дислипидемии выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

#### **Категория очень высокого риска:**

- документированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (АССЗ, ASCVD), установленное клинически и/или по результатам диагностических исследований. АССЗ включает в себя перенесенный

острый коронарный синдром (ОКС), стабильную стенокардию, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование или другие операции на артериях, инсульт или транзиторную ишемическую атаку, поражения периферических артерий. АССЗ включает выявление клинически значимой АСБ (стеноз более 50%) в коронарных (по данным инвазивной коронарной ангиографии или компьютерной томографии сосудов сердца) или сонных артериях (по данным дуплексного сканирования);

- СД с поражением органов-мишеней (а именно микроальбуминурией, ретинопатией или нейропатией) или наличием трех или более ФР, а также СД 1-го типа с ранним началом и длительностью более 20 лет;
- пациенты с выраженной хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);
- пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE, равным и более 10%;
- пациенты СГХС с наличием хотя бы одного ФР (и тем более с наличием АССЗ).

#### **Категория высокого риска:**

- пациенты с одним выраженным фактором риска, в частности, с уровнем общего холестерина (ОХС) более 8 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л или с уровнем АД, равным и более 180/110 мм рт.ст.;
- пациенты с СГХС без ФР;
- пациенты с АСБ в любой артерии, стенозирующей просвет на 25—49%;
- СД 1-го или 2-го типов длительностью более 10 лет или наличием ФР без поражения органов-мишеней;
- пациенты с умеренным течением хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации — 30—59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);
- пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE — 5—9%.

#### **Категория умеренного риска:**

- молодые пациенты (СД 1-го типа — моложе 35 лет, СД 2-го типа — моложе 50 лет) с длительностью течения диагностированного СД менее 10 лет и без ФР;
- пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE — 1—4%.

#### **Категория низкого риска:**

- пациенты с рассчитанным 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE — 0%.

Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной наследственности. В большинстве случаев они не нуждаются в проведении специальных методов обследования.

#### **Экстремальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений**

С учетом имеющихся российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена и на основании ряда клинических исследований, описанных ниже, целесообразно следующее определение экстремального риска развития ССО для российской популяции.

Экстремальный риск:

- ССО (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у пациента с ССЗ, вызванным атеросклерозом



зом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию (статины в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом) и/или достигнутый уровень ХС ЛНП равный и менее 1,4 ммоль/л;

- ССО (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у мужчин моложе 55 лет или у женщин моложе 65 лет;
- сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом (АССЗ, в том числе ИБС, стенокардия III—IV ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный ИМ, ишемический инсульт, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, ангиопластика сонных артерий или артерий ног, каротидная эндартериэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование), СД 2-го типа [5].

При этом к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным атеросклерозом, следует относить ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей. Таким образом, с введением категории экстремального риска классификация категорий риска ССО приобретает следующий вид, представленный в табл. 2.

#### Лабораторная диагностика. Липидный профиль

Оценка липидного профиля наиболее важна при обследовании пациентов с атеросклерозом или подозрением на его наличие. Следует обратить внимание на то, что дислипидемия отражает лишь вероятность развития или про-

грессирования атеросклероза, являясь одним из факторов риска его развития. Кроме того, патологические изменения липидного спектра служат показанием к назначению соответствующей диеты и терапии. Для каждой категории риска существуют целевые уровни ХС ЛНП как главного атерогенного фактора. Мониторинг показателей липидного профиля и достижение целевых уровней липидов позволяют во многих случаях остановить прогрессирование атеросклероза и стабилизировать состояние пациента (табл. 3).

#### Медикаментозная гиполипидемическая терапия

Гиполипидемическая терапия необходима для достижения целевых уровней липидов. Обычно в качестве мишени используют уровень ХС ЛНП. Целевой уровень ХС ЛНП зависит от категории риска пациента. Важно не просто назначить гиполипидемический препарат, например, статин, а снизить ХС ЛНП до определенного уровня.

К гиполипидемическим препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях, относятся:

1. Ингибиторы синтеза холестерина — статины.
2. Ингибиторы всасывания ХС в кишечнике — эзетимиб.
3. Антитела к PCSK9.
4. Производные фиброевой кислоты — фибраты.
5. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.
6. Секвестранты желчных кислот.

#### Статины

Статины конкурентно ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, ключевой фермент синтеза холестерина на этапе превращения ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. Блокирование синтеза ХС на раннем этапе не вызывает накопления промежуточных метаболитов в этой многоступенчатой реакции, что во многом объясняет отсутствие токсических проявлений при терапии статинами. В России зарегистрированы следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин. В реальной клинической практике целесообразно использовать аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

**Аторвастатин** — синтетический статин, который в дозах 40—80 мг/сут снижает уровень ХС ЛНП на 40—50%.

Таблица 2. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом категории экстремального риска

Table 2. Cardiovascular risk grades considering the category of extremely high risk

Риск	Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)
Экстремальный	≤1,4, оптимально <1,0
Очень высокий	≤1,4
Высокий	≤1,8
Умеренный	≤2,6
Низкий	≤3,0

Таблица 3. Уровни доказанности определения показателей липидного профиля у больных с атеросклерозом [4]

Table 3. Evidence levels and classes of recommendations of lipid profile analysis in patients with atherosclerosis [4]

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
ОХС рекомендуется для оценки общего риска развития ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛВП рекомендуется для дополнительной оценки риска развития ССО в системе SCORE	I	C
ХС ЛНП — главный показатель оценки риска развития ССО	I	C
ТГ — часть рутинного процесса оценки липидного профиля	I	C
ХС не-ЛВП и апоВ может использоваться для оценки риска ССО при высоких значениях ТГ, при СД, ожирении, метаболическом синдроме, при очень низком уровне ХС ЛНП; АпоВ может быть альтернативой измерению ХС ЛНП	I	C
Лп(а) следует измерить хотя бы раз в жизни у любого взрослого для выявления лиц с Лп(а)>180 мг/дл. У таких лиц риск эквивалентен риску больных с СГХС	IIa	C
Лп(а) следует измерять у некоторых пациентов с отягощенным семейным анамнезом для рестратификации риска между умеренным и высоким	IIa	C

Примечание. ОХС — общий холестерин, ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; апоВ — аполипопротеин В; Лп(а) — липопротеин (а); СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

По сравнению с другими статинами эффективнее снижает уровень ТГ (на 19—30%).

Препарат назначают в дозах от 10 до 80 мг/сут. Высокие дозы препарата (40—80 мг/сут) показаны, главным образом, в случаях выраженной гиперлипидемии IIa и IIb типов, в частности, при СГХС. Назначение высоких доз аторвастатина сопровождается большей частотой побочных явлений, таких как миопатия и повышение уровня печеночных ферментов. Поэтому пациенты, получающие аторвастатин в дозе 80 мг/сут, должны чаще (1 раз в 3 мес) наблюдаться у специалистов с целью своевременного выявления побочных эффектов.

**Розувастатин**, как и аторвастатин, относится к синтетическим статинам последнего поколения, но обладает несколько более выраженной гиполипидемической активностью. Гиполипидемический эффект розувастатина в 2 раза выше, чем аторвастатина, и в 4 раза выше, чем симвастатина. В обычной клинической практике розувастатин назначается по тем же показаниям, что и другие статины, но его максимальная доза составляет лишь 40 мг/сут. В дозе 80 мг/сут розувастатин не назначается из-за высокой вероятности осложнений в виде миопатии и повышения уровня печеночных ферментов — аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и — аланинаминотрансферазы (АлАТ).

**Питавастатин** разработан японской фармацевтической компанией Kowa, его применение в реальной клинической практике начато в Японии в 2003 г. В 2010 г. питавастатин зарегистрирован в США, в 2011 г. — в Европе. В 2015 г. препарат зарегистрирован в России. Молекула питавастатина имеет ряд отличительных от других статинов особенностей. Основа ее строения — гептаноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила — обеспечивают лучшую фармакокинетику, практически исключая его метаболизм через систему цитохрома P450. Это обуславливает низкую частоту взаимодействий с другими фармакологическими препаратами и способствует оптимальному лечению пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько препаратов. Так, в отличие от других статинов питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, поэтому рассматривается в качестве препарата выбора для лечения гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, не наблюдаются лекарственных взаимодействий питавастатина с эзетимибом, итраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином. Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия СД, функции почек. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% активного вещества.

Впечатляющие результаты терапии статинами не могли быть объяснены с позиции только их липидснижающего эффекта. Дальнейшие исследования выявили наличие у статинов плеiotропных свойств, которые реализовывались параллельно с основным гиполипидемическим эффектом и проявлялись улучшением функции эндотелия, повышением антиоксидантной активности, снижением уровней маркеров воспаления, антиишемическим, антитромботическим действием. При этом если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гиполипидемии, реализуются в течение не менее 3—5 лет, то плеiotропные эффекты этих препаратов раз-

виваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины оказывают положительное влияние на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки [6].

### Эзетимиб

Эзетимиб в отличие от статинов снижает не синтез ХС, а его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Переносчик ХС представляет собой белок типа Ниманна-Пика (Niemann-Pick C1-like 1). Ингибирование транспорта пищевого и билиарного ХС в кишечнике ведет к уменьшению количества ХС в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивают число рецепторов к ЛНП на своей поверхности. Препарат назначают главным образом в комбинации со статинами большим с ИБС и дислипидемией, а также лицам с высоким риском развития осложнений атеросклероза, больным с СД 2-го типа в случае недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого уровня ХС ЛНП. В качестве монотерапии эзетимиб можно назначать пациентам с непереносимостью статинов. Эзетимиб не рекомендуется назначать лицам, принимающим циклоспорин, колестирамин и имеющим повышенные уровни сывороточных ферментов АсАТ, АлАТ и креатинфосфокиназы.

### Антитела к PCSK9

За последние 3 года в ряду гиполипидемических препаратов появился принципиально новый класс биологических соединений — ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Данные препараты представляют собой моноклональные антитела. Ингибиторы PCSK9 существенно отличаются от статинов и эзетимиба как по своей природе, так и по механизму действия.

Разработка антител — ингибиторов PCSK9 — тесно связана с открытием роли гена и белка PCSK9 в гомеостазе и метаболизме холестерина. В норме циркулирующий в плазме крови ХС ЛНП захватывается гепатоцитами посредством связывания со специфическим рецептором (Р-ЛНП). Образовавшийся комплекс ХС ЛНП/Р-ЛНП интернализуется в гепатоцит в составе клатриновых пузырьков, которые затем сливаются с эндосомами. Кислая среда внутри эндосом способствует диссоциации комплекса ХС ЛНП/Р-ЛНП. После диссоциации свободные Р-ЛНП повторно возвращаются на поверхность гепатоцита, где они связывают и выводят из кровотока новые частицы ХС ЛНП. PCSK9 регулирует этот циклический процесс, связываясь с Р-ЛНП на поверхности гепатоцита и маркируя данный рецептор для его последующего разрушения в лизосомах клетки. Число активных Р-ЛНП и поглощение ХС ЛНП из кровотока уменьшается, что ведет к росту концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Направленное ингибирование PCSK9 с помощью моноклонального антитела увеличивает число активных Р-ЛНП, это способствует усилению захвата ХС ЛНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови.

Применение препарата эволокумаб существенно расширяет возможности ведения пациентов с рефрактерной гиперлипидемией, у которых эффективное снижение ХС ЛНП невозможно с помощью стандартной терапии и сохраняется высокий риск ССЗ. В частности, препарат можно использовать у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией (семейной и несемейной), как в сочетании со статинами, так и без них (в случае их непереносимости).

Эволокумаб принимается в дозе 140 мг один раз в две недели в виде подкожных инъекций, выполняемых самим пациентом при помощи специально разработанных легких в применении и предварительно заполненных шприц-ручек. Прием эволокумаба снижает уровень ХС ЛНП на 55–75% уже на первой неделе терапии и длительно поддерживает его на достигнутом уровне.

Наиболее полно оценить потенциал и место ингибиторов PCSK9 на основе моноклональных антител в современной терапии гиперлипидемии можно будет после завершения клинических исследований по влиянию терапии на риск развития ССЗ. Однако уже сейчас, с учетом высокой эффективности данных препаратов, становятся ясны положительные перспективы их применения для терапии пациентов, не достигавших рекомендованного снижения ХС ЛНП с помощью стандартной терапии и имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск. У таких пациентов ингибиторы PCSK9 (эволокумаб и алирокумаб) благодаря значительному снижению уровня ХС ЛНП на фоне их применения, высокой безопасности и переносимости, являются эффективным терапевтическим решением с классом и уровнем доказанности I A.

### Фибраты

Фибраты относятся к производным фиброевой кислоты. Основными представителями класса фибратов являются: безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. В настоящее время в России в продаже имеется только фенофибрат.

Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR- $\alpha$ , активация которых ведет к пролиферации пероксисом — специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию аполипопротеина СIII и аполипопротеинов AI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (липопротеиды очень низкой плотности, хиломикроны), и повышение синтеза липопротеидов, содержащих аполипопротеин А. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХС ЛНП. Использование фибратов представляется перспективным в гиполлипидемической терапии больных СД с учетом особенностей диабетической дислипидемии: это высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП.

### Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты) выделены из рыбьего жира. Омега-3-ПНЖК обладают выраженным гипотриглицеридемическим действием при условии, что их общее содержание в препарате составляет не менее 80%. Пищевые добавки не содержат такого количества ПНЖК, и их эффективность значительно уступает эффективности медицинских препаратов.

Омега-3-ПНЖК снижают уровень ТГ примерно на 30%, существенно не влияя на уровень ОХС и ХС ЛНП. Омега-3-ПНЖК в рекомендуемых дозах (2–4 г/сут) следует рассматривать как средство, нормализующее уровень ТГ в крови. У больных с гипертриглицеридемией и непереносимостью фибратов омега-3-ПНЖК могут быть препаратами выбора. В целом омега-3-ПНЖК являются безопасными препаратами, лишенными какого-либо взаимодействия с другими лекарственными средствами, и не ухудшают состояния пациентов с нарушениями ритма сердца.

### Особенности терапии населения отдельных групп

#### Тактика лечения пациентов экстремального риска

У пациентов данной группы обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование средиземноморской или нордической диеты. Рекомендуется контроль уровня Лп(а), целевой уровень гликированного гемоглобина составляет менее 7%.

У пациентов с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л необходимо исключить наличие СГХС. С этой целью целесообразно использовать голландские критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии. Кроме того, при подозрении на СГХС требуется проводить каскадный скрининг с обследованием родственников первой и второй линии [7]. При подозрении на семейный характер нарушения липидного обмена по возможности следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences) для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка-модулятора рецепторов ЛНП, аполипопротеина В, PCSK9. При обнаружении мутации в рамках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного больного следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism). При выборе антигипертензивной терапии у больных экстремального риска целевой уровень АД должен быть равен и менее 130/80 мм рт.ст., но только в том случае, если достижение такого уровня АД возможно без существенных побочных эффектов гипотензивной терапии [8].

Целевым уровнем ХС ЛНП у больного экстремального риска является уровень 1,4 ммоль/л и менее, оптимальным уровнем — 1,3 ммоль/л и менее. Его достижение предполагается за счет усиления гиполлипидемической терапии, а именно статинотерапии (аторвастатин или розувастатин) в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего компонента возможно сочетание с ингибиторами PCSK9. Достижение целевого уровня ХС ЛНП в данной группе пациентов является приоритетной задачей, поэтому необходимо использовать весь доступный арсенал гиполлипидемических препаратов. При изучении влияния статинов на время развития ССО по сравнению с плацебо показано, что время до расхождения кривых меньше в исследованиях со статинами по сравнению с нестатинными липидснижающими препаратами — 10,3 и 20,0 мес. Среди исследований со статинами время расхождения короче в исследованиях с аторвастатином по сравнению с другими статинами — 4,75 и 11,4 мес [9].

Имеются данные, что, возможно, целевой уровень ХС ЛНП, равный и менее 1,3 ммоль/л, более предпочтителен



у больных экстремального риска, однако доказательная база для такой рекомендации в настоящее время недостаточна.

В случае сочетания экстремального риска с СД 2-го типа в качестве антигипергликемической терапии необходимо применение эмпаглифлозина и/или лираглутида. При сочетании СД 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью предпочтение отдается эмпаглифлозину, при сочетании доказанного ССЗ с СД 2-го типа — эмпаглифлозину или лираглутиду, при сочетании ССЗ, СД 2-го типа и ожирения — лираглутиду.

В связи с тем, что первым проявлением ССЗ может быть сердечно-сосудистая смерть, крайне важно выявлять пациентов высоких градаций риска не только на этапе появления клинической симптоматики, но и до возникновения таких проявлений. Следует подчеркнуть, что опасность представляет не степень стеноза коронарной или сонной артерии, а состояние атеросклеротической бляшки. Однако на современном этапе развития кардиологии нет достоверных неинвазивных методов, позволяющих выявлять нестабильные АСБ. Поэтому крайне важно оценить категорию риска пациента для определения тактики лечения. Среди факторов риска развития ССО следует выделить 4 основных — гипертония, дислипидемия, курение, СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе.

Для повышения эффективности борьбы с ССО целесообразно внести следующие коррективы:

1) пациенты с экстремальным риском должны получать консультацию в федеральных кардиологических центрах;

2) при наличии факторов риска или при подозрении на наличие ССЗ, обусловленного атеросклерозом, обязательно требуется определить категорию риска;

3) при установлении диагноза ИБС следует руководствоваться данными инструментальных методов, подтверждающих наличие ишемии миокарда: перфузионной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии, выявлять ИБС при помощи ЭКГ в покое и суточного мониторинга ЭКГ нецелесообразно;

4) при выявлении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) требуется, помимо рентгенографии грудной клетки и проведения эхокардиографии, измерять уровень натрийуретического пептида в крови, это особенно актуально для больных с СН с сохранной фракцией выброса;

5) при наличии ССЗ, вызванного атеросклерозом, назначение гиполипидемической терапии является обязательным вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП;

6) у пациентов с СД 2-го типа сочетание факторов риска способствует патологическим изменениям в микроциркуляторном русле, вызывая типичные осложнения СД — диабетическую ретинопатию, нейропатию, ангиопатию. Назначение терапии статинами является обязательным вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. При выборе

противодиабетической терапии следует использовать препараты, снижающие риск развития ССО. Более того, терапия пациентов с СД и метаболическим синдромом должна проводиться под наблюдением как эндокринологов, так и кардиологов. У больных с метаболическим синдромом и СД при уровне триглицеридов более 2,25 ммоль/л целесообразно ориентироваться на дополнительный целевой показатель — ХС, не связанный с ЛВП. У больных с СД 1-го типа и микроальбуминурией терапия статинами проводится так же, как и у больных с очень высоким риском развития ССО, то есть до достижения целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л;

7) следует более широко использовать электрокардиостимуляторы, в том числе с функцией кардиовертеров-дефибрилляторов, в тех случаях, когда это соответствует требованиям рекомендаций.

Таким образом, введение дополнительной категории риска должно способствовать более пристальному вниманию к больным с экстремальным риском, к более жесткому и частому контролю у них показателей липидного профиля, гликированного гемоглобина, уровня АД. Пациентам этой категории необходимо особое внимание к коррекции факторов риска и комплаентности к назначенной терапии, требуется более тщательный инструментальный контроль, в частности проведение дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. В случае наличия СД целесообразно ведение таких пациентов совместно кардиологом и эндокринологом.

#### Тактика лечения пожилых пациентов

У пожилых людей фармакокинетика статинов и других гиполипидемических препаратов изменена, поэтому риск развития осложнений у них выше. Надо также учитывать, что пожилые пациенты, как правило, вынуждены принимать несколько препаратов в связи с сопутствующими заболеваниями, что повышает у них риск развития побочных эффектов. Кроме того, другие препараты могут влиять на фармакокинетику статинов, поэтому терапию рекомендуется начинать с низких доз с постепенным титрованием до достижения оптимальной дозы. В исследовании PROSPER, включавшем пожилых лиц (70—82 года), терапия правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 3 лет сопровождалась снижением числа ССО на 15% по сравнению с группой контроля. В результате в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по коррекции дислипидемии статины показаны лицам пожилого возраста, страдающим ССЗ, обусловленными атеросклерозом.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Löchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group 2016. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

(constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

2. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы,

- диагностика, терапия, коморбидность. Издание четвертое, переработанное и дополненное. М.: Патисс; 2020.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. *Dislipidemii, ateroskleroz i ishemičeskaya bolezn' serdca. Genetika, patogenez, fenotipy, diagnostika, terapiya, komorbidnost'*. Izdanie četvertoe, pererabotannoe i dopolnennoe. M.: Patiss; 2020. (In Russ.).
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачев Е.Д., Небьеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-40.
  4. Kuharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balahonova TV, Gurevich VS, Kachkovskij MA, Kononov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovskij SD, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornjakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II, Anciferov MB, Ansheles AA, Aronov DM, Ahmedzhanov NM, Barbarash OL, Bojcov SA, Voevoda MI, Galstyan GR, Galyavich AS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SYa, Karpov RS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmachev ED, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Olejnikov VE, Ragino Yul, Skibickij VV, Smolenskaya OG, Filippov AE, Halimov YuSh, Chazova IE, Shestakova MV, Yakushin SS. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;38(1):7-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
  4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidayer A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
  5. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Затеишиков Д.А., Ежов М.В., Гуревич В.С., Галявич А.С., Аметов А.С., Воевода М.И., Дупляков Д.В., Барбараш О.Л., Халимов Ю.Ш., Анциферов М.Б., Арутюнов Г.П., Аншелес А.А., Самородская И.В., Драпкина О.М. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;33(4):8-16.
  6. Sergienko IV, Shestakova MV, Boytsov SA, Kukharchuk VV, Zateishchikov DA, Ezhov MV, Gurevich VS, Galyavich AS, Ametov AS, Voevoda MI, Duplyakov DV, Barbarash OL, Halimov YuSh, Antsiferov MB, Arutyunov GP, Ansheles AA, Samorodskaya IV, Drapkina OM. Extreme risk category in the system of stratification of cardiovascular complications. Expert Council Consensus. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2018;33(4):8-16. (In Russ.).
  6. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy — Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;44(4):241-251. <https://doi.org/10.1177/1538574410362922>
  7. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defeseche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *International Journal of Cardiology*. 2014;171(3):309-325. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>
  8. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing Blood Pressure Targets for People with Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA*. 2018;319(13):1319-1320. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0642>
  9. Barter PJ, Waters DD. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(4):857-862. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.006>

Поступила 26.05.2020  
Received 26.05.2020  
Принята к печати 30.09.2020  
Accepted 30.09.2020

## К 75-летию Р.С. Акчурина

### By the 75<sup>th</sup> anniversary of R.S. Akchurin

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Редакция. Акчурина Ренат Сулейманович. К 75-летию со дня рождения. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):73–74.  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601173>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Editorial board. By the 75th anniversary of R.S. Akchurin. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):73–74. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601173>



2 апреля 2021 г. исполнилось 75 лет выдающемуся специалисту в области восстановительной, сосудистой и кардиохирургии, руководителю отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, заместителю Генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академику РАН Ренату Сулеймановичу Акчурина.

Р.С. Акчурина — выпускник 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Первый самостоятельный врачебный опыт Ренат Сулейманович получил в городских клиниках Москвы и Подмосковья, где в течение трех лет после окончания института трудился и совмещал работу врача городской больницы, дежурного врача-хирурга отделения общей хирургии и травматолога.

В 1973 г. Р.С. Акчурина поступил в клиническую ординатуру по хирургии Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР. Именно в этот период «любовью всей жизни» доктора Акчурина стала микрохирургия, и после окончания

ординатуры в 1975 г. Ренат Сулейманович продолжил работу в ВНЦХ в качестве младшего, а впоследствии старшего научного сотрудника отделения микрохирургии сосудов, где под руководством проф. В.С. Крылова был в числе первых специалистов в стране, работавших в области реплантационной хирургии — соавтором операций по реплантации пальцев, пересадке пальцев стопы на кисть, сложносоставных пластических операций по восстановлению беспалой кисти, пересадке кожно-мышечных лоскутов взамен мышечных и кожных дефектов шеи, предплечья, нижних конечностей. Итогом работы в этом направлении стала защита в 1978 г. кандидатской («Организация и показания к микрохирургической реплантации пальцев кисти»), а в 1985 г. докторской диссертации на тему: «Реконструктивная микрохирургия беспалой кисти». В 1982 г. удостоен Государственной премии СССР за достижения в области травматологической хирургии.

Однако полная реализация творческого потенциала Р.С. Акчурина, его истинный талант и настоящее призвание раскрылись в последующие годы. В начале 1980-х годов Ренат Сулейманович отдает предпочтение кардиохирургии и после предложения акад. Е.И. Чазова и стажировки в клинике известного американского хирурга Майкла Дебейки, начиная с 1985 г., бесценно руководит отделом сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Ренат Сулейманович — кардиохирург высочайшей квалификации, виртуозно выполняющий все виды операций на сердце и сосудах. В 1996 г. первый президент России Б.Н. Ельцин был пациентом Р.С. Акчурина.

Начиная с первых дней работы в кардиоцентре, одним из самых важных и значимых достижений академика Акчурина является внедрение в клиническую практику впервые в нашей стране и Европе высокотехнологичной микрохирургической техники при операциях на коронарных артериях, что позволило значительно снизить смертность и сократить количество осложнений при проведении реваскуляризации миокарда.

Также под руководством Р.С. Акчурина проведена разработка и совершенствование специализированного микрохирургического инструментария и шовного материала отечественного производства для реконструктивной микрохирургии коронарных артерий, отработана методика



операций прямой реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения, разработан оригинальный стабилизатор миокарда «Космея», впервые в СССР выполнены лазерные ангиопластики периферических, коронарных и почечных артерий, разработана концепция ранней диагностики и лечения медиастинита у больных, перенесших хирургическое вмешательство на открытом сердце, внедрена в клиническую практику операция оментопластики переднего средостения у больных, перенесших медиастинит после операций на «открытом» сердце, а также методика операции эндовентрикулопластики у больных с обширными рубцовыми поражениями миокарда и сердечной ресинхронизирующей терапией, применяемой у больных с тяжелой сердечной недостаточностью различной этиологии.

К важным приоритетным направлениям деятельности Р.С. Акчурина относится выполнение сложных хирургических вмешательств при сочетанных операциях на сердце и сосудах у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, разработка и совершенствование сочетанных операций у пациентов с ИБС и онкологическими заболеваниями, развитие эндоваскулярных методов в лечении аневризм аорты и ее ветвей, освоение и внедрение нового направления сердечно-сосудистой хирургии — эндоваскулярных и гибридных вмешательств при клапанной патологии сердца или атеросклеротическом поражении магистральных сосудов.

В настоящее время Р.С. Акчурин руководит отделом сердечно-сосудистой хирургии, в котором реализована его концепция преемственности лечебно-диагностических, хирургических и реабилитационных этапов лечения как неотъемлемая составляющая успеха высокотехнологичной хирургии.

Помимо лечебной и научной работы Р.С. Акчурин большое внимание уделяет преподавательской и учебной деятельности — он руководит Кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии с курсом анестезиологии и реаниматологии Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, является создателем общепризнанной кардиохирургической школы — под его руководством подготовлены и защищены 8 докторских и 33 кандидатские диссертации. Ренат Сулейманович — автор более 750 научных работ, в том числе 8 монографий и 26 авторских свидетельств.

Академик Акчурин принимает самое активное участие в работе ключевых отечественных и международных научных конгрессов и конференций, является инициатором создания Российского общества хирургов, Российской секции ангиологов при Кардиологическом научном обществе, включенной в Международное общество ангиологов, избирался в исполнительный комитет Международного общества ангиологов, был президентом и является членом научного совета международного общества хирургов им. М. Дебейки.

В настоящее время Ренат Сулейманович президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, а также член редакционной коллегии и совета нескольких журналов: «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Неотложная медицинская помощь», Russian Electronic Journal of Radiology (REJR), «Патология кровообращения», «Ангиология и сосудистая хирургия», «Евразийский кардиологический журнал», «Кардиологический вестник».

Основные научно-практические разработки и заслуги Р.С. Акчурина перед здравоохранением признаны и высоко оценены в СССР, РФ и за рубежом: Р.С. Акчурин является лауреатом Государственной премии СССР и Российской Федерации, премии Правительства Российской Федерации и Республики Татарстан. За заслуги перед государством и многолетнюю добросовестную работу он награжден орденом «Знак Почета», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», орденом Дружбы, за фундаментальные и прикладные исследования в области кардиохирургии и микрохирургии — Большой золотой медалью им. Н.И. Пирогова, иностранными орденами.

Академик Акчурин удостоен званий «Почетный профессор ГУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН», «Почетный профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова», «Почетный член АН Республики Башкортостан», «Почетный член АН Республики Татарстан», «Почетный член Национальной АН Республики Казахстан».

*Редколлегия журнала «Кардиологический вестник» сердечно поздравляет Рената Сулеймановича с юбилеем и желает ему здоровья и благополучия, новых идей и свершений, удачи в жизни и профессиональных успехов!*

# ПРАВИЛА

## ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Полную версию правил для авторов с примерами оформления списка литературы можно найти по адресу:  
<https://www.cochrane.ru/>

Журнал «Кардиологический вестник» входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных, в соответствии с требованиями которых авторы должны соблюдать следующие правила.

**1. Редакционная этика и конфликт интересов.** Оригинальная статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Нельзя направлять в редакцию работы, опубликованные или ранее направленные для публикации в иных изданиях.

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

**Информированное согласие.** Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал (дали) на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

**Права человека и животных.** Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

**Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.**

**2. Редакция оставляет за собой право** сокращать и редактировать принятые работы. Датой регистрации статьи считается время поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями рецензента) варианта статьи.

**3. Плата за публикацию рукописей не взимается.**

**4. Отправка статей** осуществляется через сайт электронной редакции <https://www.cochrane.ru>. Для отправки статьи через электронную редакцию требуется подготовить следующие файлы:

— весь текстовый материал статьи (рисунки и таблицы с подписями, сведения о каждом авторе, участие авторов) одним файлом в формате Microsoft Word (файл doc, docx, rtf);

— рисунки отдельными файлами (все рисунки одной архивной папкой zip или rar);

— отсканированную форму направления с визой руководителя (файл pdf).

Перед отправкой статьи в связи с необходимостью сбора полных и корректных метаданных:

1) **обязательно** указывать идентификатор **ORCID** для автора, который подает статью, и желательно — для каждого автора статьи.

2) верификация англоязычных названий учреждений. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>

**5. Требования к рисункам.** Иллюстрации в тексте должны быть пронумерованы и иметь подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами Microsoft Office (в программах WORD, POWER POINT), прикладываются файлом соответствующего формата (файлы doc, docx, ppt). Каждый файл назван по номеру рисунка (например: Рис. 1, Рис. 2а, Рис. 2б и т.д.). Для отправки через систему электронной редакции все файлы рисунков объединяются в одну архивную папку **zip** или **rar**.

Кроме этого, подписи к рисункам и фотографиям группируются вместе в конце статьи. Каждый **рисунок должен** иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. Недопустимо нанесение средствами MS WORD каких-либо элементов поверх вставленного в файл рукописи рисунка (стрелки, подписи) ввиду большого риска их потери на этапах редактирования и верстки. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. В подписях к микрофотографиям указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки, ранее опубликованные в других изданиях (даже если их элементы переведены с иностранного на русский язык), автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом.

**6. Требования к тексту статьи.** Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman, размер шрифта 14, с 1,5 интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле — 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

**Объем** статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), рецензий и информационных сообщений — 3 страниц.

**Титульный лист** должен содержать 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) полный адрес учреждения, город, почтовый индекс, страну; 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

Дальнейший **план построения** оригинальных статей должен быть следующим: 1) резюме (250—300 слов, на русском и английском языках); 2) ключевые слова (3—10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК) допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

**7. Оформление таблиц:** необходимо обозначить номер таблицы и ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

**8. Библиографические списки** составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Недопустимо сокращать название статьи.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и соответственно должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части. В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Единственно правильное оформление ссылки DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

**Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для загрузки в международные индексы цитирования**

**Журнальные статьи:** фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как оно дано в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

#### Книги:

1. Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. М.: Медиа Сфера; 2008. Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

#### Часть книги:

1. *Инфекции, передаваемые половым путем*. Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Медиа Сфера; 2007:11-33. *Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Pod red. Akovbyana VA, Prokhorenkova VI, Sokolovskogo EV. M.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.).

#### Пример:

Статья:

1. Медведев Б.И., Сюндыкова Е.Г., Сашенков С.Л. Плацентарная экспрессия эритропоэтина при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):4-8. Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Placental expression of erythropoietin in preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):4-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20151514-8>





## КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция  
и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России



7-9 сентября 2021 года, Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции **«КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021»** и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID - 19. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.

Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

В рамках конференции будет проведен ряд конкурсов:  
Конкурс молодых кардиологов  
Конкурс на лучший постерный доклад  
Конкурс на лучшие клинические практики в кардиологии  
Конкурс на лучший волонтерский проект для пациентов  
с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

*Конференция состоится **7-9 сентября 2021** года в ФГБУ «НМИЦ кардиологии»  
Минздрава России (г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А).*

Подробнее на сайте: <https://cardioweb.ru/conference>

Электронная регистрация на сайте:

<https://cardioweb.ru/conference-registration> - до **4 сентября 2021** года.

Поздняя регистрация: на стойках регистрации в дни Конференции

Тезисы принимаются на сайте: <https://cardioweb.ru/conference> до **30 июня 2021** года.

