

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 4, 2022

Том XVII



ISSN 2077-6764

МЕДИА  СФЕРА

ФГБУ «НМИЦ кардиологии
им. акад. Е.И. Чазова»
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), Scopus, 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@cardio.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, Е.В. Козлова
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 «Роспечать»:

80725 — на год, 80793 — на полугодие.

Подписано в печать 23.12.2022
Формат 60×90 1/8; тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 10,5
Заказ №6609
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том 17

№4 • 2022

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.А. Бойцов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д.м.н.
Р.С. Акчурин (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.
Д. Бальдассаре (Милан, Италия) профессор.
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Т.В. Бызова (Кливленд, США), д.м.н., член Американской ассоциации сердца
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.
С.Н. Терещенко (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.
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. 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
named after academician E.I. Chazov
of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation

Russian Cardiology Bulletin

№4' 2022

Vol. XVII

Russian Cardiology Bulletin

Vol. 17

No. 4 • 2022

Journal is indexed in **RSCI (Russian Science Citation Index)**, **Scopus**, **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
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: (495)414-72-77

A.L. Komarov (scientific editor)

M.V. Kostyukevich, Kozlova E.V.

e-mail: vestnik@cardio.ru

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

EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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)

D. Baldassarre (Milan, Italy)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

T.V. Byzova (Cleveland, USA)

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)

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),
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)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Хакимова М.Б., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Панченко Е.П.*
Персонализация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее 5

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Баринова И.В., Вицня М.В., Агеев Ф.Т., Погосова Н.В.*
Роль физических нагрузок в реабилитации больных раком молочной железы 16
- Родненков О.В., Резухина Е.А., Зорин А.В., Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Грамович В.В., Мартынюк Т.В.*
Возможности лекарственного воздействия на сигнальный путь оксида азота при легочной артериальной гипертензии: от оксида азота до его синтетического аналога — препарата Оксаком 24
- Сумароков А.Б.*
Инклисиран — липид-снижающий препарат, использующий метод РНК-терапии. Гиполипидемический потенциал 32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Гусева А.А., Ратнер Е.И., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В.*
Секреторная активность мезенхимальных клеток эпикарда и жировой ткани в условиях провоспалительного и противовоспалительного микроокружения 38
- Староверова А.И., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Комлев А.Е., Имаев Т.Э.*
Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана 46
- Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Соколов С.Ф., Ахметов И.Р., Субочев А.Г., Голицын С.П.*
Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах 55
- Карамова Я.Ш., Имаев Т.Э., Ускач Т.М., Комлев А.Е., Саидова М.А.*
Влияние чрескожной транскатетерной коррекции митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности 63
- Сидько А.Р., Крылов В.С., Акчурин Р.С., Бочкарев М.А., Галяутдинов Д.М.*
Композитная створка для протеза клапана вены. Первые результаты 70

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Пивоварова А.И., Соболева Г.Н., Стукалова О.В., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Терновой С.К., Карпов Ю.А.*
Клинический пример использования перфузионной стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом у больной сахарным диабетом 2 типа с микрососудистой дисфункцией и обструктивным атеросклерозом коронарных артерий 76

ЮБИЛЕЙ

- К юбилею Владимира Борисовича Сергиенко 82

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- 83

FRONT-PAGE ARTICLE

Khakimova M.B., Komarov A.L., Dobrovolskiy A.B., Panchenko E.P.
Personalised antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: past, present and future 5

REVIEW ARTICLES

Barinova I.V., Vitsenya M.V., Ageev F.T., Pogosova N.V.
Exercise in rehabilitation of patients with breast cancer 16

Rodnenkov O.V., Rezukhina E.A., Zorin A.V., Lakomkin V.L., Kapelko V.I., Gramovich V.V., Martynyuk T.V.
Therapeutic potential of nitric oxide pathway management in pulmonary arterial hypertension: from nitric oxide to its synthetic analog — Oxacom 24

Sumarokov A.B.
Inclisiran — lipid-lowering drug using RNA therapy. Hypolipidemic potential 32

ORIGINAL ARTICLES

Zubkova E.S., Dergilev K.V., Guseva A.A., Ratner E.I., Menshikov M.Yu., Parfyonova Ye.V.
Secretory activity of epicardial and adipose mesenchymal cells in pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment 38

Staroverova A.I., Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Komlev A.E., Imaev T.E.
Unfavorable prognostic factors in patients with atrial fibrillation after successful transcatheter aortic valve implantation 46

Yuricheva Y.A., Mironov N.Y., Dzaurova K.M., Sokolov S.F., Ahmetov I.R., Subochev A.G., Golitsyn S.P.
Clinical study of tablet form of domestic antiarrhythmic drug class III on healthy volunteers 55

Karamova Ya.Sh., Imaev T.E., Uskach T.M., Komlev A.E., Saidova M.A.
Influence of percutaneous transcatheter correction of mitral regurgitation on chronic heart failure 63

Sidko A.R., Krylov V.S., Akchurin R.S., Bochkarev M.A., Galyautdinov D.M.
Composite leaflet for prosthetic venous valve. First results 70

CASE REPORT

Pivovarova A.I., Soboleva G.N., Stukalova O.V., Kozlova E.V., Lopukhova V.V., Ternovoy S.K., Karpov Yu.A.
Perfusion stress cardiac MRI with adenosine triphosphate in a patient with type 2 diabetes mellitus, microvascular dysfunction and obstructive atherosclerosis of coronary arteries 76

ANNIVERSARY

By the anniversary of V.B. Sergienko 82

INSTRUCTION FOR AUTHORS

. 83

Персонализация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее

© М.Б. ХАКИМОВА, А.Л. КОМАРОВ, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО

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

Резюме

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), состоящая из аспирина и ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов, является золотым стандартом терапии для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Персонализация терапии в историческом аспекте, основанная на функциональном или генетическом тестировании, позволила рассмотреть индивидуальные схемы лечения, которые могут включать эскалацию или дезэскалацию терапии, особенно у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (недавний эпизод острого коронарного синдрома). Кроме того, в последние годы в отношении пациентов после ЧКВ, имеющих высокий риск геморрагических осложнений, актуальным становится сокращение длительности ДАТТ под контролем остаточной реактивности тромбоцитов, приводящее к снижению частоты геморрагических исходов. В статье отражена эволюция подходов к персонализации терапии и позиции международных экспертов.

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, чрескожное коронарное вмешательство, фармакогенетическое тестирование, острый коронарный синдром, кровотечения, антиагрегантная терапия, ишемическая болезнь сердца, тромбозы, микроРНК.

Информация об авторах:

Хакимова М.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5404-7216>

Комаров А.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>

Добровольский А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>

Панченко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Автор, ответственный за переписку: Хакимова М.Б. — e-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

Как цитировать:

Хакимова М.Б., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Персонализация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):5–15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415>

Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: past, present and future

© М.Б. ХАКИМОВА, А.Л. КОМАРОВ, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Dual-antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and P2Y₁₂-receptor inhibitor is a standard treatment for patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). History of personalized antiplatelet therapy based on platelet function testing or genetic testing allows choosing individual treatment schemes involving escalation and de-escalation especially in patients with high risk of thrombotic events (recent acute coronary syndrome). In recent years, short-term DAPT under control of residual platelet reactivity has become important after PCI in patients with high risk of hemorrhagic complications. This approach reduces the incidence of hemorrhagic events. The authors present evolution of approaches to personalized therapy and position of international experts.

Keywords: platelet reactivity, percutaneous coronary intervention, genetic testing, acute coronary syndrome, bleeding events, antiplatelet therapy, coronary artery disease, thrombotic events, micro-RNA.

Information about the authors:

Khakimova M.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5404-7216>

Komarov A.L. — <https://orcid.org/0000-0001-9141-103X>

Dobrovolskiy A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>

Panchenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Corresponding author: Khakimova M.B. — e-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com

To cite this article:

Khakimova MB, Komarov, AL, Dobrovolskiy AB, Panchenko EP. Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: past, present and future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415>

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая аспирин и один из блокаторов *P2Y12*-рецепторов тромбоцитов, является неотъемлемым компонентом лечения больных с различными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС). Как известно, основаниями для назначения ДАТТ становятся эпизоды острого коронарного синдрома (ОКС), а также неотложные и плановые чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В последние годы также рассматривается возможность использования ДАТТ вне указанных показаний — для длительной профилактики атеротромботических осложнений у больных с сопутствующими факторами риска (многососудистым поражением с вовлечением периферических бассейнов, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, повторными ОКС, предшествующей комплексной процедурой коронарного стентирования и т. д.).

Первым препаратом из группы блокаторов *P2Y12*-рецепторов тромбоцитов, послужившим основой для внедрения ДАТТ в широкую клиническую практику, явился клопидогрел. Одновременно с началом клинического использования клопидогрела были предприняты попытки оценки действия данного препарата в лабораторных условиях *in vitro*. Практически сразу стала очевидной значительная индивидуальная вариабельность лабораторного ответа на лекарство. Среди всех лабораторных тестов золотым стандартом в то время считалась оптическая агрегатометрия (АТ), суть которой заключалась в регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы при добавлении к ней индукторов агрегации (применительно к клопидогрелу и другим препаратам данной группы использовали адезиндифосфат (АДФ), активирующий пуриновые рецепторы тромбоцитов). Метод имеет ряд недостатков, связанных с длительностью и трудоемкостью преаналитического этапа, а также с использованием широкого диапазона индукторов и их концентраций, что значительно затрудняет стандартизацию теста. Тем не менее возможностью метода оказалось достаточно для установления достоверной связи между величиной агрегационных ответов на фоне лечения (так называемой остаточной реактивностью тромбоцитов — ОРТ) и прогноз-определяющими негативными исходами (тромбозами и кровотечениями) [1]. В обсуждаемый период времени в первую очередь обращали внимание на тромботические осложнения (ТО), риск которых возрастал по мере увеличения ОРТ.

Расшифровка обмена клопидогрела способствовала лучшему пониманию механизмов формирования лабораторной и клинической резистентности к терапии. Напомним, что препарат является пролекарством и требует двухэтапного окисления системой цитохрома P450 (CYP) в печени для образования активного соединения — тилового метаболита, который необратимо ингибирует *P2Y12* рецептор к АДФ на мембране тромбоцитов. Носительство полиморфных аллелей гена *CYP2C19*2* и **3*, кодирующих образование фермента со сниженной функцией, оказалось связанным с увеличением риска ТО прежде всего у больных, подвергаемых неотложным коронарным вмешательствам.

Так, в 2010 г. метаанализ J. Mega и соавт. [2], включивший почти 10 тыс. больных, подвергнутых ЧКВ (в половине случаев в связи с ОКС), продемонстрировал связь носительства вариантов гена *CYP2C19*2* и **3* с развитием ТО. В это же время D. Sibbing и соавт. установили взаимосвязь указанных генетических полиморфизмов с развитием тромботических исходов у пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ [3]. При построении многофакторной модели Кокса носительство аллеля *CYP2C19*2* было независимым предиктором развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение первых 30 дней после проведения вмешательства (ОШ 3,86, 95% ДИ 1,47–10,14; $p=0,006$). В 2009 г. накопленные данные послужили основанием для внесения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов дополнений в инструкцию к препарату сведений, указывающих на зависимость антиагрегантного действия клопидогрела от генотипа изофермента *CYP2C19*. Допускалась возможность как фармакогенетического, так и «функционального» (ОРТ) тестирования для оценки действия препарата. Также указывалось, что у больных, идентифицированных как «плохие метаболизаторы» клопидогрела, целесообразно использовать альтернативные режимы его дозирования либо применять препараты, действие которых является более стабильным и предсказуемым (prasugrel или ticagrelor) [4].

В обсуждавшихся выше фармакогенетических исследованиях использовали традиционные методы генетического анализа, ограничениями которых являлись инвазивное получение материала (забор венозной крови), дополнительная стадия электрофореза ДНК и отсроченное получение результата. Все это не позволяло врачам быстро модифицировать антитромбоцитарную терапию, делая генотипирование малоприменимым в наиболее важных ситуациях — при раннем лечении ОКС.

Закономерной эволюцией фармакогенетических методов являлась разработка анализаторов для быстрого получения результатов, которые обладают рядом преимуществ: неинвазивный забор биологического материала (соскоб эпителия ротовой полости), отсутствие стадии электрофореза, менее строгие требования к организации лаборатории и автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Доступные в настоящее время приборы (Spartan RX, StepOnePlus, ST Q3) проводят полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени.

Оба метода генетического анализа основаны на проведении ПЦР, начальные этапы которой не отличаются друг от друга (плавление ДНК, отжиг праймеров, достраивание цепей с последующей амплификацией). Однако количество образовавшейся ДНК в ПЦР в реальном времени оценивается в каждом цикле амплификации по величине флуоресценции зондов, что обеспечивает возможность получить результат анализа в течение 1–2 ч от забора материала. Разработка автоматизированных методов позволила использовать генотипирование не только в плановых, но и в неотложных клинических ситуациях, например, для решения вопроса о выборе антиагреганта у пациентов с ОКС.

В 2012 г. было опубликовано первое рандомизированное фармакогенетическое исследование RAPID-GENE, использовавшее «быстрый» полуавтоматический анализатор Spartan RX [5]. Включено 200 пациентов со стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST, которым показано проведение ЧКВ со стентированием. Больные стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST с показаниями на проведение ЧКВ со стентированием были рандомизированы в две группы — контрольную, получавшую стандартную терапию клопидогрелом ($n=96$), и группу генотипирования ($n=91$), в которой носителям аллеля CYP2C19*2 проводилась смена клопидогрела на прасугрел в дозе 10 мг непосредственно после проведения ЧКВ. На 7-й день лечения у всех больных фармакогенетической группы было достигнуто адекватное подавление функции тромбоцитов, в то время как у 7 из 23 носителей аллеля CYP2C19*2 контрольной группы отмечалась высокая ОПТ (PRU > 234). Таким образом, исследование RAPID GENE продемонстрировало потенциальную возможность выбора антиагреганта на основании генотипирования. Однако объем этого пилотного проекта оказался недостаточным для оценки влияния модификации лечения на клинические исходы — тромбозы и кровотечения, частота которых была низкой в обеих группах больных.

К сожалению, использование быстрых генетических анализаторов в повседневной клинической практике было весьма ограничено, что объяснялось их относительно высокой стоимостью и отсутствием соответствующего оборудования в большинстве лечебных учреждений. Кроме того, в существующем виде определение фармакогенетики клопидогрела (полиморфные аллели единственного фермента CYP2C19*) не могло объяснить всех проблем, связанных с резистентностью к данному препарату. Так, например, в упомянутом исследовании RAPID GENE у 13% пациентов с «диким» генотипом отмечалось недостаточное подавление ОПТ. Известно, что ответ на препарат зависит от множества клинических факторов, среди которых наиболее значимыми являются сахарный диабет, распространенный атеротромботический процесс, недавние тромботические эпи-

зоды и т.д. Следует также учитывать сопутствующий прием других лекарств (в первую очередь, некоторых ингибиторов протонной помпы), имеющих общие с клопидогрелом пути метаболизма [6]. Кроме того, до сих пор не находят объяснения факт относительно низкой частоты ТО на фоне лечения клопидогрелом у лиц азиатской расы, характеризующихся весьма высокой распространенностью носительства аллелей низкой активности CYP2C19 (так называемый Восточно-Азиатский парадокс) [7].

Это определило заинтересованность исследователей в создании «функциональных» экспресс-тестов, которые в идеале должны отражать именно ингибирование активности тромбоцитов, а не тот или иной аспект обмена антиагреганта. Основное внимание уделялось снижению трудоемкости методики для обеспечения возможности быстрого получения результата и стандартизации тестов, позволяющей установить «отрезные значения» целевого диапазона ОПТ, которых следовало добиваться на фоне приема антиагрегантов.

В таблице представлена сравнительная характеристика тестов, использовавшихся в крупных рандомизированных исследованиях и регистрах. Согласно мнению международных экспертов в рутинной клинической практике предпочтительны 2 метода: Multiplate Analyzer и VerifyNow P2Y12, имеющих предсказуемый стандартизованный целевой диапазон отрезных значений.

Эпоха персонифицированного подхода к терапии блокаторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов началась именно с функционального тестирования. Первым крупным исследованием, результаты которого были опубликованы еще в 2011 г., стало исследование GRAVITAS ($n=2214$), в котором терапию клопидогрелом модифицировали, исходя из показателей ОПТ. Прогностически неблагоприятным значением считали PRU ≥ 230 . При получении такого результата дизайн исследования предусматривал увеличение дозы клопидогрела до 150 мг у половины больных. Первичной конечной точкой эффективности была сумма таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин (ССС), нефатальный ИМ, тромбоз стента за 6 месяцев наблюдения [8].

Характеристика тестов оценки функции тромбоцитов

Characteristics of platelet function assessment tests

Метод измерения ОПТ	Характеристика метода	«Терапевтическое окно» ОПТ	Исследования, в которых использовали данную методику
VerifyNow P2Y12	Измерение светопропускания при связывании тромбоцитов, активированных АДФ, с микрочастицами, покрытыми фибриногеном. Результат представляется в условных единицах (у.е.) реактивности (PRU)	85—208 PRU	GRAVITAS [8], ARCTIC [9], TRIGGER-PCI [10], ANTARCTIC [11]
Multiplate Analyzer	Полуавтоматический импедансный агрегометр, имеющий 6 каналов для проведения основных тестов на агрегацию тромбоцитов. Результат в условных единицах (U)	18—46 U	TROPICAL-ACS [12], MADONNA [13], ISAR-HPR [14], PECS [15]
VASP	Фосфопротеин, стимулирующий вазодилатацию, степень фосфорилирования которого прямо зависит от активности рецептора P2Y12. Результат выражен в индексе реактивности (PRI) в процентах	16—50% PRI	L. Bonello и соавт. [16], X. Wang и соавт. [17], TRITON-TIMI 38 [18]
TEG platelet mapping	Тромбоэластография с картированием тромбоцитов оценивает влияние добавления арахидоновой кислоты и/или АДФ на изменение эластичности сгустка в процессе свертывания цельной крови. Результат выражен в максимально зарегистрированной амплитуде в мм	31—47 мм	CREATIVE [19]

Группа пациентов с недостаточным подавлением ОПТ характеризовалась высокой частотой ТО. Увеличение дозы клопидогрела до 150 мг привело к снижению показателей ОПТ, однако не повлияло на клинические исходы. Ретроспективный анализ GRAVITAS продемонстрировал увеличение риска ТО, начиная с более низких отрезных значений ОПТ ≥ 208 PRU. Модификация терапии у таких больных по понятным причинам не проводилась. Таким образом, вопреки ожиданиям исследование GRAVITAS не дало каких-либо серьезных оснований для модификации дозы клопидогрела, исходя из данных ОПТ.

В исследовании ARCTIC (2012 г.) также модифицировали назначение блокаторов P2Y₁₂ на основании показателей ОПТ, установив прогностически неблагоприятное отрезное значение ≥ 235 PRU. Были включены 2440 пациентов со стабильной ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), у которых ОПТ определяли перед ЧКВ, а затем спустя 14–30 дней. При ОПТ выше отрезного значения проводилось в/в введение антиагрегантов во время ЧКВ с последующим назначением удвоенной дозы клопидогрела или 10 мг прасугрела. Аналогичным образом могли увеличивать дозу клопидогрела или переходить на прасугрел через 2–4 нед после ЧКВ [9].

Период наблюдения составил 1 год. Достоверных различий между группами по сумме таких событий, как смерть от любых причин, ИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт (ИИ) или потребность в экстренной реваскуляризации, получено не было (34,6% в группе персонализированного лечения против 31,1% в группе стандартной терапии клопидогрелом). Крупные кровотечения не были зарегистрированы, а суммарная частота всех случаев кровотечений составляла $\leq 5\%$. Таким образом, модификация терапии на основании ОПТ у пациентов со стабильной ИБС и высоким риском ССО не увенчалась успехом. Возможно, это было связано с неоптимально выбранным отрезным значением ОПТ (как и в исследовании GRAVITAS), а также с использовавшимся способом интенсификации лечения. Так, при выписке из стационара почти половина больных в группе персонализированной терапии получала 150 мг клопидогрела и только 9,3% — прасугрел.

Практически одновременно с ARCTIC было опубликовано еще одно исследование — TRIGGER-PCI. Предполагалось, что оно позволит ответить на вопрос, могут ли быть улучшены исходы у пациентов с высокой ОПТ ≥ 208 PRU при замене клопидогрела на более активный ингибитор (прасугрел 10 мг). Измерение ОПТ проводили на фоне стандартного лечения клопидогрелом спустя двое суток от момента плановой неосложненной процедуры установки стента с лекарственным покрытием в коронарную артерию. Оценивали как клинические исходы (комбинированную частоту ССС, ИМ за 6 месяцев наблюдения и кровотечения, не связанные с проведением аортокоронарного шунтирования — АКШ), так и фармакодинамический эффект от терапии (измерение ОПТ через 90 дней от включения в исследование) [10].

Прасугрел продемонстрировал значительное снижение показателей ОПТ как на 90-й день, так и спустя 6 месяцев наблюдения, в то время как у 70% пациентов, находящихся на терапии клопидогрелом, показатели ОПТ оставались выше отрезного значения весь период наблюдения. Частота неблагоприятных событий оказалась очень низкой во всех группах, что не позволило сделать какие-либо выводы о преимуществе того или иного подхода к лечению,

и исследование было преждевременно остановлено «в связи с бесперспективностью» после того, как период наблюдения завершили всего 273 человека.

Наконец, в 2016 г. было опубликовано исследование ANTARCTIC, организаторы которого постарались учесть возможные недостатки предыдущих испытаний. В частности, включали больных заведомо высокого риска (лица старше 75 лет, подвергаемые исключительно неотложным ЧКВ), а при оценке ОПТ использовали «новые» значения терапевтического диапазона, соответствующие современным экспертным рекомендациям ($85 \leq \text{PRU} \leq 208$). Участникам исследования проводилось измерение ОПТ на фоне исходной терапии прасугрелом в дозе 5 мг, поскольку именно такой режим дозирования был указан в рекомендациях по назначению препарата применительно к больным данной возрастной категории. Измерение ОПТ проводили дважды: через 14 и 28 дней от момента начала терапии. Исследование предусматривало увеличение дозы прасугрела до 10 мг при высоком значении ОПТ или переход на менее активный клопидогрел 75 мг при получении результата ниже целевого диапазона. Суммарно смена терапии была проведена у 45% пациентов, при этом ни один из компонентов, определяющих чистую выгоду от лечения (кровотечение BARC 2–5, сосудистая смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента, потребность в срочной реваскуляризации) не различался между группами за год наблюдения [11].

Таким образом, ни одно из обсуждавшихся выше рандомизированных исследований середины прошлого десятилетия не смогло по тем или иным причинам продемонстрировать клиническую пользу от модификации антитромбоцитарной терапии, основанной на контроле ОПТ. Комментируя эти данные на конгрессе ЕКО в 2016 г., один из видных экспертов в области антитромботической терапии Dr. G. Montalescot высказал мнение об «отсутствии дальнейших перспектив улучшения прогноза путем модификации лечения (ОПТ) у любых категорий больных» [20].

Некоторые регистры, датируемые тем же периодом времени, показали, что подобная тактика все же может иметь право на существование. Один из первых таких регистров (MADONNA, $n=798$) был опубликован в 2013 г. В него включались больные, подвергаемые как экстренным, так и плановым ЧКВ и получавшие исходную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Контроль ОПТ осуществлялся с помощью анализатора Multiplate с отрезным значением ≥ 50 условных единиц агрегации, рассматривавшемся в качестве основания для смены лечения, заключавшейся в дополнительном назначении нагрузочных доз клопидогрела (по 600 мг до 3–4 дней подряд) либо в переходе на прасугрел. Когорта больных, в отношении которых был реализован такой подход, характеризовалась более низкой частотой ТО в течение ближайших 30 дней: 0,2 против 1,9% в когорте, получавшей стандартное лечение. Также показано, что начальный переход на прасугрел позволял добиться более быстрого достижения целевых значений ОПТ в сравнении с повторными приемами нагрузочных доз клопидогрела [13].

Обсуждая еще один регистр, — ISAR-HPR 2014 г. ($n=999$), — следует обратить внимание прежде всего на тяжесть включенных пациентов. Так, в регистр были включены 327 пациентов с ОКС (32,7% от общего числа участников), 253 перенесли в прошлом ИМ (около $1/4$ всех пациентов), а у 123 ранее выполнялось АКШ (12,3%). Как и в регистре MADONNA, больным могли модифицировать исходное

лечение клопидогрелом на основании данных ОПТ (анализатор Multiplate). В итоге смена терапии осуществлена у 200 пациентов: 115 получили прасугрел, а 85 — дополнительные нагрузочные дозы клопидогрела. Период наблюдения составил 30 дней, в течение которых суммарный риск развития таких событий, как тромбоз стента (вероятный и подтвержденный) и ССС, оказался существенно ниже в группе «модифицированной» терапии по сравнению со стандартной — ОШ 0,32, (ДИ 0,13—0,79, $p=0,009$). В основном преимущество от модификации терапии получили пациенты с исходно высоким риском ССО и наличием ОКС [14].

Существует ли оптимальный способ «преодоления» резистентности к клопидогрелу? Ответ на этот вопрос попытались дать в регистре PECS (741 больной, подвергнутый неотложным ЧКВ, среди которых около 30% характеризовались высокими исходными значениями ОПТ). В этом одноцентровом регистре сравнили частоту ТО (тромбоз стента, ССС, ИМ, ИИ) в зависимости выбранного режима коррекции высокой ОПТ: увеличения дозы клопидогрела либо переходе на прасугрел. Назначение прасугрела ожидаемо приводило к более сильному подавлению ОПТ в сравнении с использованием удвоенной дозы клопидогрела. Суммарная частота ТО (тромбоз стента, ССС, ИМ, ИИ) за 1 год наблюдения в сравниваемых группах составила 9,9 против 22,7%; $p<0,03$. Интересно, что крупных и клинически значимых кровотечений (BARC 3—5) было больше при использовании 150 мг клопидогрела в сравнении с прасугрелом: 9,4 против 4,9% [15].

Таким образом, результаты наиболее известных исследований и регистров середины прошлого десятилетия, изучавших целесообразность лабораторного тестирования (ОПТ или фармакогенетика) у больных, получавших клопидогрел, оказались весьма разноречивыми. Тем не менее на момент завершения этих исследований стало ясно, что обсуждаемая проблема резистентности к клопидогрелу имеет наибольшее значение у больных, имеющих высокий риск коронарных осложнений (прежде всего, ОКС, включая случаи инвазивного лечения). Также имелись все основания утверждать, что «преодоление» резистентности могло быть достигнуто не с помощью модификации дозы клопидогрела, а используя новые блокаторы P2Y₁₂ (прасугрел или тикагрелор), имеющие предсказуемый обмен и характеризующиеся заведомо более сильным антитромбоцитарным действием.

Рутинное назначение двух последних препаратов вместо клопидогрела в большинстве ситуаций, связанных с высоким коронарным риском, свели к минимуму потребность в функциональном или фармакогенетическом тестировании. Относительная трудоемкость и дороговизна обсуждавшихся выше лабораторных методик также не способствовали их внедрению в рутинную клиническую практику. Логично, что и в клинических рекомендациях конца прошлого десятилетия модификация антиагрегантной терапии под лабораторным контролем отводилось весьма скромное место.

Единственная категория больных, у которых, по общему мнению, могло бы быть оправдано определение ОПТ, включала лиц, находящихся на терапии блокатором P2Y₁₂ и имеющих потребность в выполнении операций с высоким риском кровотечений. Как известно, выполнение таких операций (в том числе коронарного шунтирования) требует предварительной отмены лекарства: клопидогрела и тикагрелора за 5 дней, а прасугрела — за 7 дней [21].

Очевидно, что такие сроки не всегда оптимальны при неотложном характере вмешательств. Поэтому экспертные организации кардиологов и торакальных хирургов высказывали мнение о целесообразности оценки ОПТ для возможного укорочения времени отмены блокатора P2Y₁₂ перед операцией, включая пациентов, находящихся в бессознательном или спутанном сознании (когда невозможно точно установить время последнего приема препарата).

В последние несколько лет интерес к лабораторному тестированию действия блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов вновь возрос. Однако в фокусе внимания оказались не тромбозы, а кровотечения. Действительно, изменение стратегии лечения ОКС в большинстве развитых стран, заключающееся преимущественно в инвазивном подходе, стремлении добиться максимально полной реваскуляризации с использованием стентов нового поколения, а также современной ДАТТ, включающей тикагрелор или прасугрел, привело к тому, что в структуре прогноз-определяющих негативных исходов на первое место вышли именно геморрагические осложнения.

Весьма показательны в этом отношении данные двух недавно опубликованных регистров — RENAMI [22] и VleeMACS (2020) [23], включивших в общей сложности 19826 пациентов с различными формами ОКС. Ключевой особенностью было преимущественно инвазивное лечение, а также относительно широкое использование тикагрелора и прасугрела. Вероятность ишемических событий превалировала над кровотечениями только в ближайшие 2 недели от момента индексного ОКС. По прошествии этого срока риски уравнивались, а спустя 5 месяцев после ОКС на первое место выходили кровотечения. Ранее подобная ситуация с кровотечениями была описана и в других регистрах и исследованиях, например, TRITON-TIMI 38.

Актуальность проблемы кровотечений у больных ОКС трудно переоценить. Так, еще в 2003 г. М. Moscucci и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между кровотечениями и летальными исходами в период госпитализации у больных с различными формами ОКС [24]. К аналогичному выводу пришли и G. Marquis-Gravel и соавт. в метаанализе исходов 45011 больных ОКС после выписки из стационара [25]. На первый взгляд, крупные кровотечения у них встречались относительно редко (2,6/100 человек в год), однако факт такого кровотечения увеличивал ближайший риск развития летального исхода почти в 20 раз. Одной из возможных причин столь негативного влияния кровотечений на прогноз является ответная активация системы свертывания крови, усиливающаяся на фоне вынужденной отмены или ослабления антитромботической терапии. Так, например, в исследовании PLATO у большинства больных с зарегистрированными случаями кровотечений и тромбозов развитие крупного кровотечения предшествовало ТО, сопровождаясь 11-кратным увеличением риска смерти [26].

Именно в связи с возросшей частотой кровотечений возобновился интерес к персонификации антиагрегантной терапии, включающей как контролируемый переход на менее активный антиагрегант, так и сокращение продолжительности ДАТТ в зависимости от соотношения риска геморрагических и ишемических осложнений у больных с выполненным ЧКВ.

Считается, что риск жизнеугрожающих кровотечений наиболее высок у лиц с недавним (<1 месяца) эпизодом крупного кровотечения либо потребностью в большой операции, которую нельзя отложить. При этом допустимо

вынужденное ограничение продолжительности ДАТТ сроком в 1 месяц. В остальных ситуациях принято ориентироваться на хорошо валидированные шкалы — ARC-HBR и PRECISE-DAPT, основанные на клинических и лабораторных факторах риска кровотечений [27, 28]. Продление ДАТТ, вероятно, не дает дополнительной пользы при высоком риске кровотечений даже в случаях сложной коронарной анатомии и комплексной ЧКВ. Поэтому у подобных больных период ДАТТ может быть ограничен 3 месяцами.

Опыт сокращения ДАТТ с последующей монотерапией АСК или клопидогрелом был изучен в ряде рандомизированных исследований (например, STOPDAPT-2, SMART-CHOICE и MASTER-DAPT) [29—31]. В целом было продемонстрировано снижение риска развития кровотечений (в первую очередь, клинически незначимых (BARC 2) без потери клинической эффективности лечения). Следует хорошо представлять и ограничения данных испытаний. Так, несмотря на критерии включения, учитывающие высокий геморагический риск, частота кровотечений была невысока. В некоторых работах (MASTER-DAPT) использовались строго определенные типы стентов. Кроме того, при анализе больных ОКС (STOPDAPT-2 ACS) обнаружено почти двухкратное повышение частоты ИМ в группе сокращенной ДАТТ [32]. Таким образом, положения об оптимальной продолжительности ДАТТ (12 месяцев после ОКС и 6 месяцев после плановых ЧКВ) остались неизменными, а рутинное его сокращение (вне жестких показаний) вряд ли целесообразно.

Весьма действенным может оказаться использование через 1 месяц после ЧКВ одного антиагреганта — тикагрелора, более активного, чем аспирин и клопидогрел. Есть основания считать, что монотерапия данным препаратом является более безопасной, но при этом не менее эффективной, чем стандартная ДАТТ, включающая тикагрелор и аспирин [33]. Заметим, однако, что указанная стратегия использования тикагрелора не отражена ни в действующей инструкции к препарату, ни в российских клинических рекомендациях по лечению ОКС.

Еще один перспективный способ персонализации терапии заключается в назначении вместо новых блокаторов P2Y₁₂ заведомо более безопасного клопидогрела, так называемая «деэскалация», позволяющая в ряде клинических ситуаций высокого риска (потребности в приеме антикоагулянтов, возникновении или рецидиве клинически значимых кровотечений и т.д.) уменьшить число геморагических осложнений без потери клинической эффективности лечения. В связи с весьма вариабельной чувствительностью к клопидогрелу, о чем было сказано выше, дополнительной гарантией успеха деэскалации может являться адекватная лабораторная реакция на данный препарат.

Первый успешный опыт такой «контролируемой» деэскалации связан с исследованием TROPICAL — ACS, 2018 г. В исследовании были включены 2610 пациентов с ОКС и проведенным ЧКВ, получавших исходную терапию прасугрелом. Половина рандомизированных больных продолжила лечение этим препаратом на протяжении 12 месяцев, а у остальных через неделю от индексного ОКС вместо прасугрела был назначен клопидогрел. ОРТ определяли через 2 недели после выписки. При адекватном подавлении функции тромбоцитов терапию клопидогрелом продолжали, при превышении целевого уровня ОРТ (Multiplate ≥ 46 у. е. агрегации) возвращали прасугрел. Суммарная частота всех негативных событий в течение 12 месяцев

наблюдения (смерть от любых причин, ИМ, инсульт, тромбоз стента и потребность в экстренной реваскуляризации миокарда, а также кровотечения BARC ≥ 2) была меньше в группе персонализированной антиагрегантной терапии в сравнении со стандартной: 3,9 и 7,7%, ОШ 0,50, 95% ДИ 0,31—0,83; $p=0,006$). При анализе компонентов комбинированной конечной точки оказалось, что контролируемый переход на клопидогрел не приводил к увеличению ТО, но вызывал чуть меньше кровотечений, особенно у лиц моложе 70 лет (3,9 против 5,6%, $p=0,06$).

Несколькими годами позже были представлены результаты новых фармакогенетических исследований. В рандомизированном исследовании Pharmclo сопоставляли различные подходы к выбору блокатора P2Y₁₂ у больных с ОКС ($n=888$) [34]. Стандартный подход предусматривал выбор лекарства, исходя из клинических характеристик (как это предписано действующими рекомендациями). У половины больных дополнительно использовали фармакогенетическое тестирование (аллельные варианты генов *ABCB1* и *CYP2C19*, ответственных, соответственно, за всасывание клопидогрела и его трансформацию в печени). Важной особенностью исследования было быстрое выполнение генотипирования — в ближайшие 70 мин от момента рандомизации. Суммарная частота всех негативных событий (нефатальный ИМ и инсульт, крупное кровотечение по классификации BARC 3—5 за 12 месяцев наблюдения) оказалась почти на 40% ниже при использовании данных фармакогенетики: ОР=0,58 (95% ДИ 0,43—0,78). К этим весьма привлекательным результатам следует все же относиться с осторожностью, принимая во внимание преждевременное прекращение исследования после включения четверти от запланированного количества больных.

Позже было опубликовано 2 крупных исследования: Popular Genetics и TAILOR-PCI [35, 36]. Оба исследования, аналогично TROPICAL-ACS, изучали подход к управляемой модификации терапии, однако решение о смене антиагреганта основывалось не на ОРТ, а на информации об аллельных вариантах гена *CYP2C19**2 и *3. В исследованиях были использованы упомянутые ранее генетические анализаторы нового поколения, преимущество которых заключалось в неинвазивном получении материала и быстрой оценке результата с помощью флуоресцентных кривых.

В открытое исследование Popular Genetics были включены 2488 больных с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ. Контрольная группа получала стандартную терапию прасугрелом или тикагрелором в составе ДАТТ. В группе фармакогенетики данные препараты назначались только при обнаружении аллелей ослабленного метаболизма *CYP2C19** 2 или 3, а в остальных случаях использовали клопидогрел. Фармакогенетический подход оказался не хуже стандартного в отношении суммарной частоты всех ТО и крупных кровотечений за 12 месяцев наблюдения: 5,1 против 5,9% ($p=0,001$ для отсутствия различий). При этом сумма всех крупных и малых кровотечений была достоверно ниже при использовании фармакогенетики для выбора антиагреганта: 7,6 против 10,5%, ОШ 0,72, ДИ 0,55—0,94, $p=0,04$.

Комментируя эти весьма оптимистические результаты, следует все же напомнить, что полученные 10-ю годами ранее данные фармакогенетического фрагмента исследования PLATO, показавшего лучшую эффективность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом независимо от статуса носительства аллельных вариантов гена *CYP2C19**. Подобные

различия могут быть объяснены изменениями стратегии лечения ОКС, в том числе использованием стентов с низкой тромбогенностью.

Несколько иной дизайн был у другого фармакогенетического исследования — TAILOR-PCI, в которое были включены 5302 больных, подвергнутых ЧКВ, среди которых более 80% имели различные формы ОКС. Выбор блокатора P2Y12 рецепторов в группе фармакогенетики аналогичен исследованию Popular Genetics, а контрольная группа, напротив, получала не более активные препараты, а клопидогрел. Генотипирование в контроле также выполнялось, но только по завершении исследования, и результаты теста не влияли на выбор терапии.

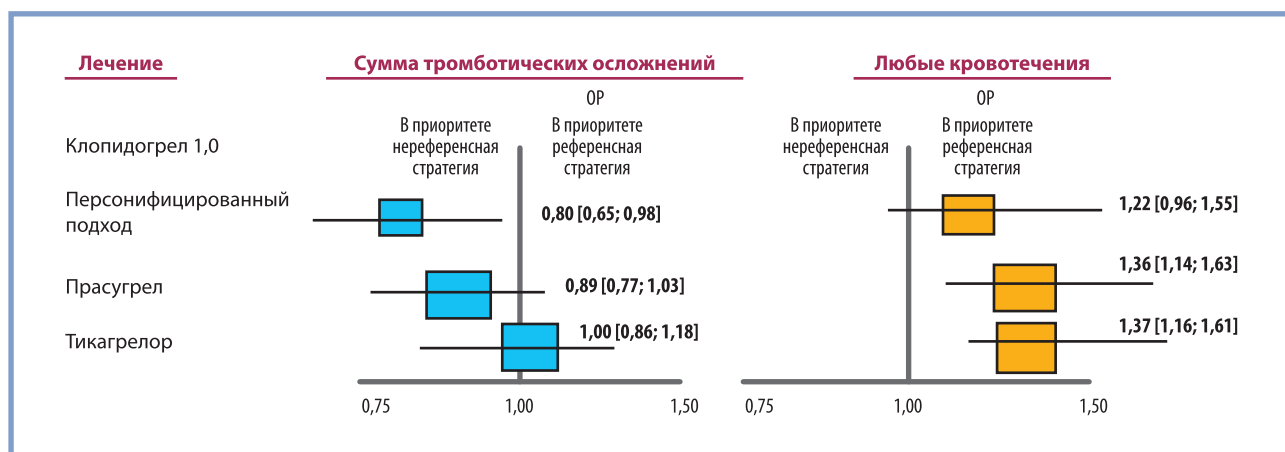
Анализ исходов выполнен среди носителей аллелей низкой активности CYP2C19* в фармакогенетической и контрольной группах. Частота кровотечений у этих пациентов оказалась ожидаемо выше при использовании новых блокаторов — тикагрелора или прасугрела вместо клопидогрела: 12,5 против 9,8% (ОШ=0,78; 95% ДИ 0,61—0,98; $p=0,04$). Частота ишемических событий в группе, в которой использовались более активные блокаторы P2Y12, была ниже, однако различия между группами не достигли статистической значимости — 4,4% против 5,9%, ОШ 0,66, ДИ 0,43—1,02, $p=0,056$. Отсутствие достоверных различий могло, по мнению авторов, быть обусловлено использованием стентов нового типа, характеризующихся низкой тромбогенностью. Тем не менее фактом худшей эффективности клопидогрела при генетически предопределенном замедлении его обмена пренебрегать все же не стоит, и у таких больных тикагрелор или прасугрел остаются препаратами первого выбора.

Таким образом, появляется все больше данных в поддержку персонализации антиагрегантной терапии. В 2022 г. был опубликован сетевой метаанализ M. Galli и соавт. [37], объединивший более 15 исследований различных стратегий терапии блокаторами P2Y12 у 61898 больных с ОКС и проведенным ЧКВ. Референсную группу составили больные,

получавшие клопидогрел. Как показано на рисунке, новые блокаторы P2Y12 и прежде всего прасугрел, ожидаемо оказались более эффективными в отношении предотвращения ишемических событий, но увеличивали риск кровотечений. Оптимальный профиль эффективности/безопасности был продемонстрирован при назначении антиагрегантов на основании методов дополнительной лабораторной диагностики (фармакогенетическое тестирование или измерение ОРТ). Использование такого подхода ассоциировалось со снижением риска всех ишемических событий на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,65—0,98). Достоверного прироста геморрагических осложнений при этом обнаружено не было (ОР 1,22, 95% ДИ 0,96—1,55).

Принимая во внимание все ограничения указанного метаанализа, связанные с неоднородностью сравниваемых групп больных, использованием не прямых сопоставлений, следует все же констатировать крайнюю привлекательность персонализации антиагрегантной терапии с помощью оценки ОРТ или определения генотипа CYP2C19*.

Спектр перспективных лабораторных методик постоянно расширяется, а известные совершенствуются для повышения специфичности и точности. Одной из проблем лабораторного определения ОРТ является сравнительно низкая корреляция между величинами, определенными с использованием даже стандартизованных тестов [38, 39]. Это означает, что помимо активности рецепторов тромбоцитов на результат теста могут влиять и другие факторы. Например, N. Kakouros и соавт. показали, что величина PRU в тесте VerifyNow зависит от гематокрита и предложили формулу для коррекции этого эффекта [40]. Другим фактором, влияющим на показатели теста VerifyNow, является уровень фибриногена (Фг) в крови больного, который может конкурентно ингибировать связывание активированных тромбоцитов с Фг, иммобилизованным на микрочастицах. Ранее в экспериментах *in vitro* мы показали, что повышение концентрации Фг на 1 г/л приводит к кажущемуся снижению PRU на 54 единицы [41]. Важно подчеркнуть,



Отношение рисков развития тромботических и геморрагических осложнений при различных тактиках лечения: клопидогрелом (референсная группа), прасугрелом и тикагрелором, а также при использовании персонализированного подхода в выборе антиагреганта. Персонализированный подход оказался единственным, который был ассоциирован со снижением частоты ТО без достоверного увеличения частоты геморрагических осложнений.

Рисунок модифицирован по M. Galli et al.(2021) [37].

Risk ratio of thrombotic and hemorrhagic complications in various treatment regimens: clopidogrel (reference group), prasugrel and ticagrelor, as well as personalized approach to antiplatelet therapy. The personalized approach turned out to be the only one that was associated with less incidence of thrombotic events and no significant increment of the incidence of hemorrhagic complications.

Modified by M. Galli et al. (2021) [37].

что наблюдаемое влияние Фг на PRU является эффектом *in vitro*, обусловленным особенностью метода определения активированных тромбоцитов в тесте VerifyNow. В действительности Фг становится основным фактором, обеспечивающим агрегацию тромбоцитов *in vivo*, и с увеличением концентрации Фг в крови повышается риск ССЗ, для лечения и профилактики которых назначаются ингибиторы агрегации тромбоцитов. Это позволяет предположить, что коррекция влияния Фг может повысить специфичность теста VerifyNow в определении риска осложнений терапии антитромбоцитарными препаратами.

Не менее актуальным направлением в фармакогенетике являются поиск новых генов-кандидатов для оценки действия активных антиагрегантов (прасугрела и тикагрелора). Так, в настоящее время для тикагрелора выделен ряд перспективных фармакокинетических (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *SLCO1B1*, *CYP3A43*, *UGT2B7*) и фармакодинамических (*P2RY12*, *PEAR1*, *CYP4F2*) генов-кандидатов, которые влияют на эффекты препарата [42].

Еще одним перспективным направлением является изучение некоторых циркулирующих в кровотоке микроРНК (miR-223, miR-126, miR-197, miR-24, и miR-21), практически единственным источником которых считаются активированные тромбоциты [43]. Содержание данных микроРНК в кровотоке может отражать ингибирующее действие любых антиагрегантных препаратов, включая блокаторы P2Y12 рецепторов. Обсуждаемые микроРНК модулируют экспрессию генов, ответственных за разные патогенетические звенья атеротромбоза, например, адгезию, воспалительные реакции, функции клеток эндотелия и т.д. Таким образом, с позиций эпигенетики, интерес к микроРНК определяется не только потенциальной (хотя и весьма сложной) возможностью «суррогатной» оценки действия антиагрегантов, но перспективами более детального понимания патогенеза атеротромботического процесса в целом.

Завершая настоящий обзор, считаем важным указать, какое место занимает персонализация антиагрегантной терапии в действующих клинических рекомендациях и согласительных экспертных документах, посвященных лечению больных с различными формами ИБС.

Острый коронарный синдром

Больные с ОКС подвергаются наиболее «агрессивно-му» лечению и имеют наиболее высокий риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Соответственно, персонализация антиагрегантной терапии может потенциально принести наибольшую выгоду у данной категории больных.

Настоящее лабораторное тестирование рассматривается в первую очередь применительно к деэскалации лечения ингибиторами рецепторов P2Y12, которая может быть проведена на основе клинического суждения или под контролем функции тромбоцитов или генотипирования *CYP2C19*, в зависимости от профиля риска пациента и наличия соответствующих технических возможностей (рекомендации ЕКО по лечению ОКС без подъема сегмента ST (2020), класс Пб, уровень доказательности А). К сожалению, в Российских рекомендациях по лечению ОКС опции лабораторного контроля деэскалации пока нет.

Деэскалация может рассматриваться только как альтернативная стратегия в первую очередь у пациентов с ОКС,

считающихся не подходящими для назначения мощных ингибиторов P2Y12. Обратим внимание, что опыт деэскалации имеется только в отношении больных, подвергнутых инвазивному лечению (ЧКВ). Доказательной базы применительно к больным, не подвергнутым реваскуляризации и характеризующимся заведомо более высоким тромботическим риском, нет.

Стабильная ИБС

Стандартным компонентом ДАТТ, назначаемой в случае ЧКВ у таких больных, является клопидогрел. Учитывая относительно невысокий риск осложнений, рутинная персонализация антиагрегантной терапии вряд ли принесет какую-либо дополнительную пользу. В этой связи действующие клинические рекомендации по стабильной ИБС [44] и реваскуляризации миокарда (как Европейские, так и Российские) не предусматривают дополнительной лабораторной оценки действия антиагрегантов у стабильных больных.

Согласительный документ ведущих Европейских и Североамериканских экспертов (2019), посвященный персонализации антитромботической терапии, все же предусматривает возможность определения ОРТ у пациентов со стабильной ИБС, получающих клопидогрел в составе ДАТТ после планового ЧКВ [45]. По мнению экспертов, смена клопидогрела на более активный антиагрегант, основанная на получении высоких показателей ОРТ или носительстве аллелей *CYP2C19*2/*3*, не рекомендована как рутинная практика, однако может быть рассмотрена, в том случае, когда риск ТО превышает риск кровотечений.

Больные ИБС, получающие ДАТТ и подвергаемые оперативным вмешательствам промежуточного и высокого хирургического риска

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS 2017 г.) тестирование функции тромбоцитов может быть рассмотрено для принятия решения о сроках кардиохирургического вмешательства (класс доказательности Ib, уровень В) [20]. Такая тактика наилучшим образом применима в отношении больных с плохой комплаентностью к лечению, а также в отношении больных, находящихся в бессознательном состоянии (иначе говоря, когда точное время прекращения терапии неизвестно). Аналогичная позиция отражена в рекомендациях по проведению некардиохирургических операций (ESC совместно с EACTS 2022 г.) [46].

Мнение о целесообразности оценки ОРТ для сокращения сроков отмены блокатора P2Y12 (клопидогрел) перед операцией коронарного шунтирования высказано и в рекомендациях по двойной антитромбоцитарной терапии, выпущенных под эгидой ЕКО и EACTS в 2017 г.

«Отрезные» значения ОРТ, пригодные для прогнозирования периперационных кровотечений, неизвестны. Кроме того, нет крупных исследований, посвященных сравнению периперационных осложнений при «фиксированной» и основанной на ОРТ отмене антиагрегантной терапии.

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

АНТЕПАТЯ/REFERENCES

- Gurbel P, Bliden K, Hiatt B, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-2913. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83>
- Mega J, Simon T, Collet J, Anderson J, Antman E, Bliden K, Cannon C, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne B, Hulot J, Kastrati A, Montalescot G, Neumann F, Shen L, Sibbing D, Steg P, Trenk D, Wiviott S, Sabatine M. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-1830. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543>
- Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, Morath T, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2009;30(8):916-922. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp041>
- Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen S, De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2009;30(4):426-435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn562>
- Roberts J, Wells G, Le May M, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis J, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob M, So D. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1705-1711. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60161-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60161-5)
- Agewall S, Cattaneo M, Collet J, Andreotti F, Lip G, Verheugt F, Huber K, Grove E, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey R; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *European Heart Journal*. 2013;34:1708-1713. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf042>
- Levine G, Jeong Y, Goto S, Anderson J, Huo Y, Mega J, Taubert K, Smith S Jr. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(10):597-606. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.104>
- Price M, Berger P, Teirstein P, Tanguay J, Angiolillo D, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt K, Bertrand O, Stillabower M, Aragon J, Kandzari D, Stinis C, Lee M, Manoukian S, Cannon C, Schork N, Topol E; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-1105. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.290>
- Collet J, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2100-2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>
- Trenk D, Stone G, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo D, Müller U, Richardt G, Jakubowski J, Neumann F. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(24):2159-2164. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.026>
- Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrié D, Belle L, Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, du Fretoy X, Beygui F, Bonnet J, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem J, Abtan J, Rousseau H, Collet J, Vicaut E, Montalescot G; ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2015-2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X)
- Sibbing D, Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Geisler T, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss R, Komócsi A, Parma R, Felix S, Neumann F, Hausleiter J, Baylacher M, Koltowski L, Mehilli J, Huber K, Huczek Z, Aradi D, Massberg S; TROPICAL-ACS Investigators. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *European Heart Journal*. 2018;39(29):2749-2758. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy332>
- Siller-Matula J, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G, Gouya G, Ruzicka K, Podczeczek-Schweighofer A, Christ G. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):2018-2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.040>
- Mayer K, Schulz S, Bernlochner I, Morath T, Braun S, Hausleiter J, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K, Kastrati A, Sibbing D. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(2):342-345. <https://doi.org/10.1160/TH13-10-0874>
- Aradi D, Tornóyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, Veress G, Magyaró B, Horváth I, Komócsi A. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(11):1061-1070. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.023>
- Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, Simeoni M, Barragan P, Dignat-George F, Paganelli F. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1404-1411. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.044>
- Wang X, Zhang D, Zhuang S, Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clinical Cardiology*. 2011;34(5):332-338. <https://doi.org/10.1002/clc.20884>
- Antman E, Wiviott S, Murphy S, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe C, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):2028-2033. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.002>
- Tang Y, Wang W, Yang M, Zhang K, Chen J, Qiao S, Yan H, Wu Y, Huang X, Xu B, Gao R, Yang Y; CREATIVE Investigators. Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol Versus Standard Dual Antiplatelet in Patients With High Posttreatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial. *Circulation*. 2018;137(21):2231-2245. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030190>
- Montalescot G, Bavy A, Bhatt D. Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel after stenting in patients Aged >75 years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis, and Ischemic Complications — ANTARCTIC European Society of Cardiology Congress. 2016. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/antarctic-trial-antiplatelet-monitoring-no-benefit-in-elderly-patients>
- Sousa-Uva M, Head J, Milojevic M, Collet J, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker N, Sandoval E, Thielmann M, Jeppson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):5-33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
- De Filippo O, Cortese M, Ascenzo F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Asi E, Kinnaird T, Ariza-Solé A, Manzano-Fernández S, Templin C, Velicki L, Xanthopoulos I, Cerrato E, Rognoni A, Boccuzzi G, Montefusco A, Montabone A, Taha S, Durante A, Gili S, Magnani G, Autelli M, Grosso A, Blanco P, Garay A, Quadri G, Varbella F, Queija B, Paz R, Fernández M, Pousa I, Gallo D, Morbiducci U, Dominguez-Rodriguez A, Valdés M, Cequier A, Alexopoulos D, Iñiguez-Romo A, Rinaldi M. Real-World Data of Prasugrel vs. Ticagrelor in Acute Myocardial Infarction:

- Results from the RENAMI Registry. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019;19(4):381-391. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00339-3>
23. Quadri G, D'Ascenzo F, Moretti C, D'Amico M, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Henriques J, Saucedo J, González-Juanatey J, Wilton S, Kikert W, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Huczek Z, Nie S, Fujii T, Correia L, Kawashiri M, García-Acuña J, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulos I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Omedè P, Montefusco A, Giordana F, Scarano S, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahashi T, Sakata K, Yamagishi M, Kalpak O, Kedev S, Varbella F, Gaita F. Complete or incomplete coronary revascularisation in patients with myocardial infarction and multivessel disease: a propensity score analysis from the "real-life" BleedMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome) registry. *EuroIntervention*. 2017;13(4):407-414. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00350>
 24. Moscucci M, Fox K, Cannon C, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg R. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*. 2003;24(20):1815-1823. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00485-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00485-8)
 25. Marquis-Gravel G, Dalgaard F, Jones A, Lokhnygina Y, James S, Harrington R, Wallentin L, Steg P, Lopes R, Storey R, Goodman S, Mahaffey K, Tricoci P, White H, Armstrong P, Ohman E, Alexander J, Roe M. Post-Discharge Bleeding and Mortality Following Acute Coronary Syndromes With or Without PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(2):162-171. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.031>
 26. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey K, Scirica B, Skene A, Steg P, Storey R, Harrington R: PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
 27. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo D, Byrne R, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson C, Gregson J, Haude M, James S, Kim H, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon M, Magee P, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price M, Rao S, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh R, Krucoff M, Morice M. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *European Heart Journal*. 2019;40:2632-2653. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>
 28. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong M, Kim H, Colombo A, Steg P, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt D, Stone G, Windecker S, Steyerberg E, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
 29. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka K, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2414-2427. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
 30. Hahn J, Song Y, Oh J, Chun W, Park Y, Jang W, Im E, Jeong J, Cho B, Oh S, Yun K, Cho D, Lee J, Koh Y, Bae J, Choi J, Lee W, Yoon H, Lee S, Cho J, Choi W, Rha S, Lee J, Park T, Yang J, Choi J, Choi S, Lee S, Gwon H; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2428-2437. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
 31. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y, Morice MC, Chevalier B, Onuma Y, Windecker S, Tonino PAL, Roffi M, Lesiak M, Mahfoud F, Bartunek J, Hildick-Smith D, Colombo A, Stanekovic G, Iñiguez A, Schultz C, Kornowski R, Ong P, Alasnag M, Rodriguez AE, Moschovitis A, Laanmets P, Donahue M, Leonardi S, Smits P; MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(18):1643-1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>
 32. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, Suwa S, Isawa T, Domei T, Yamaji K, Tatsushima S, Watanabe H, Ohya M, Tokuyama H, Tada T, Sakamoto H, Mori H, Suzuki H, Nishikura T, Wakabayashi K, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Morino Y, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2022;7(4):407-417. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>
 33. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg P, Heg D, van Es G, McFadden E, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Möllmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns R, Huber K, Slagboom T, Serruys P, Windecker S; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392(10151):940-949. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
 34. Notarangelo F, Maglietta G, Bevilacqua P, Cereda M, Merlini P, Villani G, Moruzzi P, Patrizi G, Malagoli Tagliacucchi G, Crocama A, Guidorossi A, Pigazzani F, Nicosia E, Paoli G, Bianchessi M, Comelli M, Caminiti C, Ardissino D. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(17):1869-1877. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.029>
 35. Bergmeijer T, Janssen P, Schipper J, Qaderdan K, Ishak M, Ruitenbeek R, Asselbergs F, van 't Hof A, Dewilde W, Spanó F, Herrman J, Kelder J, Postma M, de Boer A, Deneer V, ten Berg J. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients—Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study. *American Heart Journal*. 2014;168(1):16-22.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.006>
 36. Pereira N, Farkouh M, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, Bell M, Bae J, Jeong M, Chavez I, Gordon P, Abbott J, Cagin C, Baudhuin L, Fu Y, Goodman S, Hasan A, Iturriaga E, Lerman A, Sidhu M, Tanguay J, Wang L, Weinshilboum R, Welsh R, Rosenberg Y, Bailey K, Rihal C. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(8):761-771. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443>
 37. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, Vescovo G, Cavallari L, Bickdeli B, Ten Berg J, Mehran R, Gibson C, Crea F, Pereira N, Sibbing D, Angiolillo D. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *European Heart Journal*. 2022;43(10):959-967. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab836>
 38. Cattaneo M. Response variability to clopidogrel: is tailored treatment, based on laboratory testing, the right solution? *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:327-336. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04602.x>
 39. Helten C, Naguib D, Dannenberg L, Pöhl M, Ayhan A, Hohlfeld T, Levkau B, Kelm M, Zeus T, Polzin A. Platelet function testing: dead or alive. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(5):984-986. <https://doi.org/10.1111/jth.13997>
 40. Kakouros N, Kickler TS, Laws KM, Rade JJ. Hematocrit alters VerifyNow P2Y12 assay results independently of intrinsic platelet reactivity and clopidogrel responsiveness. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(10):1814-1822. <https://doi.org/10.1111/jth.12376>
 41. Добровольский А.Б., Лагута П.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Титаева Е.В., Сторожилова А.Н., Панченко Е.П. Влияние фибриногена на показатели функциональной активности тромбоцитов в тесте VerifyNow P2Y12. *Биохимия*. 2016;81(5):439-444. Dobrovolsky AB, Laguta PS, Guskova EV, Yarovaya EB, Titaeva EV, Storozhilova AN, Panchenko EP. Effect of fibrinogen on platelet functional activity in VerifyNow test P2Y12. *Biochemistry*. 2016;81(5):439-444. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006297916050011>
 42. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, Barratt B, Hagström E, Åkerblom A, Sävänen A, Becker R, James S, Katus H, Husted S, Steg P, Siegbahn A, Voora D, Teng R, Storey R, Wallentin L; PLATO Investigators. Effect of

- genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *European Heart Journal*. 2015;36(29):1901-1912.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv116>
43. Pordzik J, Pizarz K, De Rosa S, Jones A, Eyileten C, Indolfi C, Malek L, Postula M. The Potential Role of Platelet-Related microRNAs in the Development of Cardiovascular Events in High-Risk Populations, Including Diabetic Patients: A Review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2018;9:74.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00074>
44. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh B, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax J; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
45. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt D, Bonello L, Collet J, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong Y, Mehran R, Moliterno D, Neumann F, Pereira N, Price M, Sabatine M, So D, Stone G, Storey R, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo D. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(16):1521-1537.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.034>
46. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann U, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara T, Ristić A, Sade LE, Schirmer H, Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group, Knuuti J, Kristensen S, Aboyans V, Ahrens I, Antoniou S, Asteggiano R, Atar D, Baumbach A, Baumgartner H, Böhm M, Borger M, Bueno H, Čelutkienė J, Chieffo A, Cikes M, Darius H, Delgado V, Devereaux PJ, Duncker D, Falk V, Fauchier L, Habib G, Hasdai D, Huber K, Iung B, Jaarsma T, Konradi A, Koskinas KC, Kotecha D, Landmesser U, Lewis B, Linhart A, Løchen M, Maeng M, Manzo-Silberman S, Mindham R, Neubeck L, Nielsen J, Petersen SE, Prescott E, Rakisheva A, Saraste A, Sibbing D, Siller-Matula J, Sitges M, Stankovic I, Storey RF, Ten Berg J, Thielmann M, Touyz RM. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826-3924.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

Поступила 26.09.2022

Received 26.09.2022

Принята к печати 05.10.2022

Accepted 05.10.2022

Роль физических нагрузок в реабилитации больных раком молочной железы

© И.В. БАРИНОВА, М.В. ВИЦЕНЯ, Ф.Т. АГЕЕВ, Н.В. ПОГОСОВА

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

Резюме

У больных раком молочной железы (РМЖ), получающих многокомпонентную противоопухолевую терапию, повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Перспективным подходом снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) у данной категории пациентов является участие в программах кардиореабилитации, основанных на регулярных физических тренировках. Как и в общей популяции, консультирование больных РМЖ по физической активности и физическим нагрузкам (ФН) не находит широкого применения в реальной клинической практике и вызывает сложности у специалистов системы здравоохранения, вероятно, в связи с недостаточной информированностью врачей о значимости ФН в снижении ССР. Данный обзор посвящен основным эффектам ФН на сердечно-сосудистую систему, симптомы, сопутствующие онкологическому заболеванию, сердечно-сосудистый, онкологический и общий прогноз у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоонкология, физическая активность, физические нагрузки, реабилитация, кардиореабилитация.

Информация об авторах:

Барина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>

Виценья М.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Агеев Ф.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Погосова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Автор, ответственный за переписку: Барина И.В. — e-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Как цитировать:

Барина И.В., Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Погосова Н.В. Роль физических нагрузок в реабилитации больных раком молочной железы. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):16–23. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704116>

Exercise in rehabilitation of patients with breast cancer

© I.V. BARINOVA, M.V. VITSENYA, F.T. AGEEV, N.V. POGOSOVA

Chazov National medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Breast cancer (BC) patients receiving multicomponent cancer therapy have an increased risk of cardiovascular diseases and complications. A promising approach to reducing cardiovascular risk (CVR) in these patients is cardiac rehabilitation programs based on regular exercises. As in general population, counseling for exercise in BC patients is not widely used in clinical practice and causes difficulties for health care professionals. Probably, this is due to insufficient awareness of physicians about the importance of exercise in reducing CVR. This review will focus on the main effects of exercise on cardiovascular system, symptoms associated with cancer, cardiovascular, cancer-related and all-cause mortality in patients with BC.

Keywords: breast cancer, cardiovascular diseases, cardio-oncology, physical activity, exercise, rehabilitation, cardiac rehabilitation.

Information about the authors:

Barinova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>

Vitsenya M.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

Ageev F.T. — <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>

Pogosova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Corresponding author: Barinova I.V. — e-mail: ndo-barinova@yandex.ru

To cite this article:

Barinova IV, Vitsenya MV, Ageev FT, Pogosova NV. Exercise in rehabilitation of patients with breast cancer. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704116>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием (ОЗ) у женщин во всем мире [1], в том числе и в нашей стране [2]. Намечившееся в последние годы более раннее выявление ОЗ и прогресс в их лечении привели к увеличению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости пациентов [3]. В то же время наблюдается рост неблагоприятных исходов вследствие развития побочных эффектов противоопухолевой терапии, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистый прогноз у больных РМЖ

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РМЖ существенно повышен как за счет имеющихся к моменту установки диагноза факторов риска (возраст, курение, низкий уровень физической активности (ФА), избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет и др.) [4], так и в связи с перенесенным многокомпонентным противоопухолевым лечением, которое имеет широкий спектр патологического воздействия на сердечно-сосудистую систему (ССС). Неблагоприятными эффектами данной терапии могут быть систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность (в частности, антрациклиновая кардиомиопатия), миокардит, утяжеление течения атеросклероз-ассоциированных ССЗ, тромботические осложнения, АГ, нарушения ритма и проводимости сердца, лучевые поражения сердца и др. [5]. По мере проведения противоопухолевого лечения ССС подвергается ряду последовательных или одновременных повреждений (гипотеза «множественных ударов») [6], которые в сочетании с несоблюдением основных принципов здорового образа жизни повышают риск развития ССЗ и сердечно-сосудистых смертей у данной категории больных. В популяционных исследованиях показано, что у пациенток, пролеченных по поводу РМЖ, риск смерти от ССЗ почти в 2 раза выше по сравнению с женщинами без РМЖ, что проявляется через 7 лет после установки онкологического диагноза [7]. В исследовании Н. Abdel-Qadir и соавт. (2017) у женщин пожилого возраста, перенесших РМЖ, ССЗ занимали лидирующую позицию в структуре причин смерти через 10 лет после установки диагноза ОЗ (16,9%; 95% доверительный интервал (ДИ) 16—17,8% против 14,6%; 95% ДИ 13,7—15,4%) [8].

Одним из прогностических маркеров развития ССЗ у больных РМЖ может являться уровень кардиореспираторной выносливости (КРВ), который отражает способность легочной и сердечно-сосудистой систем доставлять кислород к скелетным мышцам и определяется максимальным/пиковым потреблением кислорода (*maximal/peak oxygen consumption*, *VO₂max/peak*, мл/кг/мин) или метаболическими эквивалентами (МЕТ), достигнутыми во время нагрузочного тестирования. Как в общей популяции, так и у пациентов с ОЗ, уровень КРВ имеет обратную взаимосвязь с сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью, являясь ее независимым предиктором после поправки на традиционные факторы риска, такие как курение, АГ,

дислипидемия, сахарный диабет II типа [9—11]. Известно, что у больных РМЖ еще до начала лечения уровень аэробной работоспособности, оцененный по VO_2 peak, снижен на 30% по сравнению со здоровыми женщинами сопоставимого возраста. При оценке уровня КРВ в процессе или после окончания лечения РМЖ получены схожие результаты: уровень КРВ был на 27% ниже, чем у женщин сопоставимого возраста без РМЖ, ведущих малоподвижный образ жизни [12]. При этом около 30% пациенток имели уровень КРВ ниже порога функциональной независимости (VO_2 peak ≤ 18 мл/кг/мин) [12—14]. Сниженный уровень КРВ может сохраняться на протяжении 7 лет после проведенного лечения, что наиболее характерно для пациенток, перенесших многокомпонентную противоопухолевую терапию [15].

Причинами снижения уровня КРВ у больных данной категории могут являться возраст-ассоциированные изменения, несоблюдение основных принципов здорового образа жизни и уровня двигательной активности до момента установки онкологического диагноза, кардиотоксический эффект перенесенного противоопухолевого лечения, развитие фиброзных изменений легких после лучевой терапии, снижение уровня гемоглобина в процессе лечения, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов, увеличение жесткости артерий, изменение состава тела (увеличение жировой и снижение мышечной массы) и др. [16]. Саркопения встречается у 45% больных РМЖ, развивается в результате гиподинамии и/или перенесенного лечения, может приводить к снижению аэробной работоспособности и является независимым предиктором общей смертности у данной категории больных [17—19]. Убиквитин-протеасомная система и нарушенная аутофагия [20] были определены в качестве основных механизмов катаболизма при ОЗ, опосредованного провоспалительными факторами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α . Все большее значение придается роли митохондриальной дисфункции в потере скелетной мускулатуры. Снижение синтеза белка в мышцах (за счет подавления белка-мишени рапамицина млекопитающих, *mammalian target of rapamycin*, mTORC1 и др.), нарушение биогенеза митохондрий (за счет снижения активации коактиватора 1 альфа γ -рецептора-активатора пролиферации пероксисом, *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha*, PGC-1 α и др.), образование избыточного количества реактивных форм кислорода (*Reactive Oxygen Species*, ROS), истощение сателлитных клеток рассматриваются как потенциальные факторы, способствующие потере мышечной ткани. К дополнительным факторам, влияющим на мышечную массу, относятся недостаточное потребление питательных веществ и энергетический дефицит (в результате тошноты, рвоты, дисфагии, нарушений всасывания), периферическая нейропатия, утомляемость, диспноэ, боль, анемия, нейтропения, костные метастазы, перенесенное хирургическое лечение, а также наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, артрит), тревожно-депрессивных расстройств, малоподвижного образа жизни и др.

Факторы риска ССЗ могут оказывать неблагоприятное воздействие на ССС у больных РМЖ и после установки онкологического диагноза. Более чем у половины пациенток данной категории (около 60%) выявляются избыточная масса тела и ожирение, что ухудшает прогноз, включая увеличение риска рецидивирования ОЗ, повышение показателей онкологической и общей смертности [21]. До 70% пациенток имеют недостаточный уровень ФА [22, 23], про-

вода большую часть своего дня в положении сидя (66%) или выполняя легкую ФА (33%) [24]. С течением времени наблюдается снижение уровня двигательной активности, что отчасти может быть обусловлено увеличением возраста, наличием болевого синдрома, хронической утомляемости, психосоциальными факторами, низкой информированностью о возможностях участия в программах реабилитации или их недоступности [25].

У больных РМЖ часто присутствуют симптомы тревоги, депрессии и бессонница, которые могут усиливаться на фоне проводимого лечения. [26]. Помимо высокого уровня стресса и неопределенности относительно исхода заболевания к нарушениям сна могут приводить вазомоторные симптомы и нарушение циркадного ритма на фоне терапии, болевого синдрома, сопутствующие заболевания, психологические факторы. Бессонница может сохраняться в течение длительного времени после окончания лечения [27] с последующим ухудшением физического и эмоционального состояния, снижением качества жизни, приверженности к терапии и увеличением риска рецидива РМЖ [28].

Механизмы положительного действия физических нагрузок у больных РМЖ

Регулярное выполнение физических нагрузок (ФН) приводит к развитию различных адаптационных реакций, благоприятно влияющих на состояние ССС и организма в целом. Одним из ключевых эффектов является увеличение уровня КРВ. В общей популяции увеличение VO_2 peak на 3,5 мл/кг/мин (1 МЕТ) ассоциировано со снижением риска смерти от всех причин на 25%, риска развития ССЗ на 15% [29, 30]. К другим проявлениям адаптации со стороны ССС относятся увеличение ударного объема и сердечного выброса, урежение частоты сердечных сокращений покоя, антифибротический эффект, улучшение диастолической функции левого желудочка, увеличение вариабельности ритма сердца и эластичности сосудов, стимуляция митохондриального биогенеза и ангиогенеза, защита от ишемических и реперфузионных осложнений после острых ишемических событий, активация эндогенной регенеративной способности сердца, снижение уровня окислительного стресса. ФН оказывают положительное влияние на факторы риска ССЗ, приводя к снижению инсулинорезистентности, артериального давления и липидов крови, таким образом способствуя снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [31].

Роль миокинов и кардиокинов при физических нагрузках

Результаты исследований последних 15 лет позволили отнести мышечную ткань к эндокринным органам. При сокращении мышц вырабатываются сигнальные молекулы (миокины), действующие как на местном (в пределах мышцы), так и системном уровне и координирующие работу между скелетной мускулатурой и другими органами и тканями организма (печенью, поджелудочной железой, жировой тканью, головным мозгом и др.). [32]. К настоящему времени выявлено более 600 миокинов, однако большая часть еще не изучена. Миокины активно участвуют в регуляции процессов глюкогенеза, секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, липолиза, активации

термогенеза и др. Предполагается, что гиподинамия и снижение секреции данных молекул, последующее накопление висцеральной жировой ткани как источника хронического воспаления являются возможными механизмами развития целого ряда хронических неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, ожирения, сахарного диабета [33]. В свою очередь ФН за счет своего противовоспалительного эффекта оказывают защитное действие, снижая риск развития этих заболеваний.

Миостатин, или фактор роста и дифференцировки 8 (*Growth Differentiation Factor 8, GDF8*) является членом суперсемейства *TGF-beta/BMP* (трансформирующего фактора роста бета/костного морфогенного белка (TGF-beta/BMP)). Повышение уровня миостатина приводит к снижению роста мышечной ткани и формирования костной массы, оказывает отрицательное влияние на углеводный обмен, способствует адипогенезу [34–37]. При ФН уровень миостатина уменьшается, тем самым стимулируя процесс роста мышечной ткани [38]. Декорин действует как антагонист миостатина, стимулирует пролиферацию и дифференцировку миобластов [39]. Фактор роста фибробластов-21 (*Fibroblast Growth Factor 21, FGF-21*) участвует в пролиферации, росте и дифференцировке клеток, а также в регуляции углеводного и липидного обмена [40]. Физические упражнения оказывают стимулирующее влияние на экспрессию *FGF-21* и повышают его уровень в сыворотке крови [41]. Иризин, концентрация которого увеличивается после ФН, снижает инсулинорезистентность, стимулирует липолиз, обладает противовоспалительным, антиоксидантным эффектом, поддерживает функцию бета-клеток поджелудочной железы, положительно влияет на костную ткань [42, 43]. В экспериментальных исследованиях установлено, что иризин ингибирует жизнеспособность атипичных клеток молочной железы [44], увеличивает цитотоксический эффект доксорубина [45]. ИЛ-6 — цитокин, синтезируемый миоцитами при сокращении скелетных мышц. Его концентрация увеличивается и достигает максимума через 1–3 ч после нагрузки и зависит от ее интенсивности и продолжительности. В мышечной ткани это приводит к увеличению поглощения глюкозы и окислению жирных кислот. На системном уровне ИЛ-6 способствует мобилизации ресурсов организма для обеспечения энергией сокращающиеся мышцы. При ФН цитокиновый каскад отличается от такового при инфекционных заболеваниях. ИЛ-6 обычно является первым цитокином, присутствующим в циркуляции во время ФН, за которым увеличиваются уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина-1 α и интерлейкина-10, а выработка фактора некроза опухоли-альфа ингибируется, что отчасти объясняет противовоспалительный эффект ФН [46, 47]. Интерлейкин-15 экспрессируется в скелетных мышцах и идентифицирован как анаболический фактор, участвующий в росте мышц, он также вовлечен в обмен липидов (снижение количества жировой ткани в организме), пролиферацию, дифференцировку и созревание NK-клеток (Natural Killer cells) и T-клеток иммунной системы [48].

Натрий-уретические пептиды являются важными кардиокинами, высвобождающимися при напряжении камер сердца. К ним относятся предсердный натрий-уретический пептид (*Atrial Natriuretic Peptide, ANP*) и мозговой натрий-уретический пептид (*Brain Natriuretic Peptide, BNP*). Увеличение их уровня приводит к вазодилатации, снижению артериального давления, активности ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы, натрийурезу и диурезу, увеличению окислительной способности в скелетных мышцах, липолиза. Расщепляются и инактивируются *ANP* и *BNP* мембраносвязанной эндопептидазой неприлизином, ингибирование которого приводит к снижению их распада и повышению концентрации. В клинической практике для лечения больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией широко используется комбинированный препарат, сочетающий подавление активности неприлизина и блокаду рецепторов ангиотензина II — валсартан/сакубитрил. Известно, что секреция *ANP* и *BNP* увеличивается во время выполнения ФН у лиц без ССЗ в связи физиологической реакцией организма на переходящий стресс. Таким образом, ФН могут обладать «сакубитрил-подобным эффектом» [31, 49].

Влияние физических нагрузок на уровень аэробной работоспособности, сердечно-сосудистую систему, факторы риска ССЗ, симптомы, сопутствующие ОЗ, и прогноз у больных РМЖ

В крупном метаанализе Е.М. Ibrahim и соавт., включавшем 12 018 больных РМЖ, установлено, что выполнение ФН средней и высокой интенсивности (более 3 MET-часов в неделю) приводит к снижению риска рецидива РМЖ на 24%, онкологической смертности на 34% и смерти от всех причин на 41% [50]. Кроме того, при выполнении ФН на уровне 9 MET-часов в неделю и более риск сердечно-сосудистых событий у пациенток с неметастатическим РМЖ снижается на 23% по сравнению с лицами, выполняющими ФН меньшей интенсивности [51]. При этом чем выше уровень ФА, тем более выражено снижение риска. Так, в исследовании А. Palomo и соавт., включавшем 4 015 больных РМЖ (длительность наблюдения 12,7 лет), авторы показали, что выполнение ФН на уровне около 18 MET-часов в неделю ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 47% (95% ДИ 0,43—0,80) и риска смерти от ишемической болезни сердца на 31% (95% ДИ 0,46—1,04) [52]. В другом крупном исследовании, включавшем 39 775 пациенток, пролеченных по поводу РМЖ более 5 лет назад, отмечено, что даже небольшая ФА способствует снижению риска развития ССЗ [53]. У больных РМЖ, ведущих малоподвижный образ жизни до установки диагноза ОЗ, повышение уровня ФА приводило к снижению общей смертности на 39% [54].

Проведенные исследования по изучению влияния регулярных ФН на уровень КРВ у больных РМЖ показали неоднозначные результаты в связи с их высокой гетерогенностью. Вариабельность прослеживается как в исследуемых выборках, так и в применяемых методах оценки аэробной работоспособности, видах тренировочных программ, методах расчета интенсивности ФН и др. Крупный Кокрановский обзор 23 исследований ($n=1265$), посвященных оценке эффективности влияния ФН на аэробную работоспособность у женщин, пролеченных по поводу РМЖ, показал, что уровень КРВ (выраженный как $VO_2\text{peak}$) в конце периода наблюдения в группе вмешательства был на 2,1 (1,4—2,7) мл/кг/мин выше по сравнению с группой контроля (стандартизованная средняя разница (*standardised mean difference*, SMD) 0,44, ДИ 0,30—0,58). При анализе изменений по сравнению с исходными показателями (9 исследований, $n=863$) разница была на 2,3 (1,1—3,4) мл/кг/мин выше,

чем в контрольной группе (SMD 0,83, ДИ 0,4—1,27) [55]. Следует отметить, что только в 10% исследований измерение $VO_2\text{peak}$ проводилось прямым методом при симптом-лимитированном нагрузочном тестировании, а общее качество исследований отмечено как среднее и очень низкое. Нежелательные явления были незначительными и выявлялись в небольшом количестве. В метаанализе J.M. Scott и соавт. (2018), в котором большая часть участников была представлена больными РМЖ, также показано, что ФН приводят к статистически значимому увеличению уровня $VO_2\text{peak}$ [56]. По данным Е.Ж. Howden и соавт. (2019), участие больных РМЖ в программе физических тренировок (ФТ) способствовало нивелированию отрицательного эффекта химиотерапии на уровень $VO_2\text{peak}$ (снижение на 4% против 15%, $p=0,010$) [57].

Поддержание достаточного уровня ФА пациентками, пролеченными по поводу РМЖ, способствует улучшению работы сердца. В исследовании W.R. Naaktgeboren и соавт. ($n=559$, средний возраст 55,5 лет) продемонстрировано, что параметры продольной деформации левого желудочка (*Global Longitudinal Strain*, *GLS*), по данным эхокардиографии, у физически неактивных пациенток были ниже по сравнению с более активными ($\beta=-1,31$; 95% ДИ от $-2,55$ до $-0,06$), значение фракции выброса левого желудочка не зависело от уровня ФА [58].

ФН у больных РМЖ могут способствовать снижению проявлений автономной дисфункции ССС, возникающих на фоне противоопухолевой терапии [59].

Результаты ранее проведенных исследований показывают, что аэробные нагрузки играют ключевую роль в профилактике миокардиальной дисфункции, связанной с противоопухолевым лечением, за счет снижения накопления химиотерапевтических препаратов, в частности, доксорубина в миокарде [60].

Выполнение ФН может привести к снижению уровня тревоги и депрессии у больных РМЖ [55]. Несколько рандомизированными клиническими исследованиями установлено, что ходьба, аэробные и силовые ФН, занятия йогой способствуют улучшению качества сна у данной категории пациенток [61, 62]. ФН, а также их сочетание с психологическими вмешательствами превосходят фармакологическое лечение по влиянию на утомляемость у больных РМЖ [63]. Силовые тренировки с использованием тренажеров или свободных весов приводят к увеличению мышечной силы [64], а комбинированные аэробно-силовые нагрузки расширяют физические возможности и увеличивают качество жизни [65, 66].

С учетом неблагоприятных эффектов ожирения больным РМЖ необходимы вмешательства с целью снижения избыточного веса и коррекции состава тела. Выполнение ФН снижает процент жировой массы, индекса массы тела и увеличивает тощую массу тела. В исследовании по влиянию программы комбинированных силовых и аэробных ФН у пациенток, пролеченных по поводу РМЖ и находящихся на терапии ингибиторами ароматазы, отмечалось увеличение тощей массы тела на 0,32 кг в группе вмешательства (снижение на 0,88 кг в группе контроля), а также снижение на 1,4% жировой массы [67]. Привлечение диетолога может способствовать изменению режима питания с целью снижения или поддержания веса тела.

Показан положительный эффект ФН на осложнения лечения ОЗ в виде снижения проявлений индуцированной химиотерапией периферической нейропатии [68], артралгий

на фоне приема ингибиторов ароматазы [69], предотвращение снижения минеральной плотности костной ткани [70]. Выполнение ФН рекомендовано, безопасно и эффективно у пациентов с костными метастазами ОЗ, в том числе у больных РМЖ. Необходимо применять мультидисциплинарный подход, учитывать локализацию и объем метастатического поражения, а также оценить предполагаемый риск развития осложнений, модифицировать нагрузочные тесты и программу ФН с целью исключения прямого воздействия нагрузки на пораженные участки кости и снижения риска переломов [71]. Недостаточно данных получено о влиянии ФН на когнитивные функции, тошноту, болевой синдром у больных РМЖ, что требует проведения дальнейших исследований.

В соответствии с текущими рекомендациями [72–74] пациентам, перенесшим ОЗ, в том числе РМЖ, рекомендовано выполнение аэробных ФН (не менее 150–300 мин в неделю умеренной интенсивности или 75–150 мин высокой интенсивности или их эквивалентная комбинация) в сочетании с силовыми ФН (2 и более дня в неделю умеренной интенсивности на основные мышечные группы), а также упражнений на баланс и гибкость. Необходимо отметить, что снижение симптомов, связанных с выявлением ОЗ, а также последствий его лечения наблюдается уже при выполнении аэробных ФН на уровне 90 мин в неделю [75]. ФН могут обладать большим эффектом, если они проводятся под врачебным наблюдением [76, 77]. Больным РМЖ с высоким риском поражения ССС может быть предложено участие в программах кардиореабилитации, основанных на ФТ [78]. При невозможности выполнения рекомендованного уровня ФА необходимо оставаться настолько активными, насколько позволяют физические возможности и состояние здоровья пациента. Всем пациентам рекомендуется сократить время малоподвижного образа жизни. Симптом-лимитированный кардиопульмональный нагрузочный тест является золотым стандартом оценки уровня КРВ, позволяющим оценить симптомы, связанные с ФН, определить механизмы ограничения ее переносимости и провести скрининг на наличие ССЗ [79].

Безопасность физических нагрузок у пациенток с РМЖ

В большинстве клинических исследований у пациентов с ОЗ выполнение ФН являлось безопасным, преимущества для здоровья превышали возможные риски и о серьезных нежелательных явлениях не сообщалось [80]. По данным метаанализа M.L. McNeely и соавт. (2006), о не-

благоприятных событиях, связанных с выполнением программы ФТ, приводилась информация в 4 исследованиях. Регистрировались единичные случаи травм опорно-двигательного аппарата при выполнении силовых упражнений [81]. В другом метаанализе ($n=670$) среди нежелательных явлений были зарегистрированы инфаркт миокарда ($n=1$; 0,15%), синкопальное состояние ($n=1$; 0,15%), редкие случаи гипотонии, болей в грудной клетке, головокружения, болей в ногах, утомления [82]. ФН, в том числе силовые, не приводят к ухудшению течения лимфедемы, которая встречается на стороне вмешательства у 20% больных РМЖ (до 50% при проведении подмышечной лимфодиссекции) [83]. В исследованиях показано, что выполнение силовых нагрузок на основные мышечные группы, выполняемые 2–3 раза в неделю по принципу «начинай с минимума, увеличивай медленно», являются безопасными при выполнении под наблюдением специалиста и способствуют увеличению мышечной массы и выносливости без увеличения накопления жидкости в пораженной верхней конечности [75, 84]. Необходимо следить за выраженностью лимфедемы до начала программы ФТ и контролировать симптомы в течение и после. При необходимости во время выполнения упражнений должен использоваться компрессионный трикотаж.

Заключение

Влияние ФН у больных РМЖ изучено на различных этапах онкологического континуума, включая период проведения противоопухолевой терапии и период после ее завершения. Показано, что выполнение регулярных ФН оказывает благоприятный эффект на ССС, факторы риска развития ССЗ, симптомы, связанные с выявлением ОЗ и проведенным лечением, а также на сердечно-сосудистый, онкологический и общий прогноз у этой категории пациентов. К настоящему времени разработаны рекомендации по назначению ФН у онкологических больных, в том числе при РМЖ. Оценка уровня ФА, консультирование и стимулирование больных к выполнению регулярных ФН должны начинаться как можно раньше после постановки диагноза РМЖ с целью помощи пациентам в подготовке к лечению, улучшения его переносимости, снижения риска нежелательных побочных явлений и увеличения продолжительности жизни.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>, 2021
2. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., SHahzadovoj A.O. M.: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrazhava Rossii. 2020;252. Malignant neoplasms In Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2020;252. (In Russ.).
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
4. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, Dent S, Kondapalli L, Ky B, Okwuosa T, Piña IL, Volgman AS. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These

- Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):30-66.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556
5. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Вицень М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;1:6-79.
Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, Vitsenya MV, Gilyarov MYu, Martynyuk TV, Panchenko EP, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Trofimova OP, Fedotkina YuA. Yevraziyskiye rekomendatsii po diagnostike, preduprezhdeniyu i razvitiyu serdечно-sosudistykh oslozhneniy pri protivopukholevoy terapii (2022). *Yevraziyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2022;1:6-79. (In Russ.).
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79
 6. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1435-1441.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.037
 7. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum S, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13.
https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000394
 8. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson GM. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiology*. 2017;2(1):88-93.
https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3841
 9. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wislöff U. American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):653-699.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461
 10. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, Mahmood SS, Hainer J, Neilan TG, Partridge AH, Carli MD, Jones LW, Nohria A. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;6(4):315-322.
https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa015
 11. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2015;26:272-278.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdu250
 12. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, Hornsby WE, Coan AD, Herndon JE 2nd, Douglas PS, Haykowsky M. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2530-2537.
https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9014
 13. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, Haykowsky M, Jahangir A, Kaminsky LA, Kitzman DW, Lewis EF, Myers J, Reeves GR, Shen WK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):894-918.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000483
 14. Howden EJ, Foulkes S, Dillon HT, Bigaran A, Wright L, Janssens K, Comie P, Costello B, Gerche AL. Traditional markers of cardiac toxicity fail to detect marked reductions in cardiorespiratory fitness among cancer patients undergoing anti-cancer treatment. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2021;22(4):451-458.
https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa421
 15. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, Hornsby WE, Hernandez J, Defina LF, Radford NB, Thomas SM, Herndon JE 2nd, Peppercorn J, Douglas PS, Jones LW. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;138(3):909-916.
https://doi.org/10.1007/s10549-013-2478-1
 16. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000432.
https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000432
 17. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):172.
https://doi.org/10.1186/s12885-020-6645-6
 18. Zieff HG, Wagoner WC, Paterson C, Lassalle PP, Lee TJ. Cardiovascular Consequences of Skeletal Muscle Impairments in Breast Cancer. *Sports*. 2020;8(6):80.
https://doi.org/10.3390/sports8060080
 19. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, Neuhauser ML. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *Journal of Cancer Survivorship*. 2012;6(4):398-406.
https://doi.org/10.1007/s11764-012-0234-x
 20. Fairman CM, Lønbro S, Cardaci TD, VanderVeen BN, Nilsen TS, Murphy AE. Muscle wasting in cancer: opportunities and challenges for exercise in clinical cancer trials. *JCSM Rapid Communications*. 2022;5:52-67.
https://doi.org/10.1002/rco2.56
 21. Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2013;24(10):2506-2514.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdt224
 22. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer Survivors' Adherence to Lifestyle Behavior Recommendations and Associations With Health-Related Quality of Life: Results From the American Cancer Society's SCS-II. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2198-2204.
https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.6217
 23. Phillips SM, Dodd KW, Steeves J, McClain J, Alfano CM, McAuley E. Physical activity and sedentary behavior in breast cancer survivors: New insight into activity patterns and potential intervention targets. *Gynecologic Oncology*. 2015;138(2):398-404.
https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.026
 24. Lynch BM, Dunstan DW, Healy GN, Winkler E, Eakin E, Owen N. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer Causes Control*. 2010;21(2):283-288.
https://doi.org/10.1007/s10552-009-9460-6
 25. Mason C, Alfano CM, Smith AW, Wang CY, Neuhauser ML, Duggan C, Bernstein L, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Ballard-Barbash R, McTiernan A. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2013;22(6):1153-1161.
https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0141
 26. Nyrop KA, Deal AM, Shachar SS, Basch E, Reeve BB, Choi SK, Lee JT, Wood WA, Anders CK, Carey LA, Dees EC, Jolly TA, Reeder-Hayes KE, Kimmick GG, Karuturi MS, Reinbolt RE, Speca JC, Muss HB. Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2019;24(6):762-771.
https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0590
 27. Schieber K, Niece A, Geiser F, Erim Y, Bergelt C, Büttner-Teleaga A, Maatouk I, Stein B, Teufel M, Wickert M, Wuensch A, Weis J. The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment. *Sleep Medicine*. 2019;58:107-113.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.018
 28. Thompson CL, Li L. Association of sleep duration and breast cancer OncotypeDX recurrence score. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;134(3):1291-1295.
https://doi.org/10.1007/s10549-012-2144-z
 29. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DA, Fleenor BS, Kaminsky LA. The Influence of Change in Cardiorespiratory Fitness With Short-Term Exercise Training on Mortality Risk From The Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(8):1406-1414.
https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.049
 30. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-2035.
https://doi.org/10.1001/jama.2009.681
 31. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Marin J, Perez-Quilis C, Eijvogels TMH, O'Keefe JH, Perez MV, Blair SN. Exercise effects on cardiovascular disease: from basic aspects to clinical evidence. *Cardiovascular Research*. 2022;118(10):2253-2266.
https://doi.org/10.1093/cvr/cvab272

32. Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А. Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2878. Begrambekova YuL, Orlova YA. Vklad aerobnykh fizicheskikh dannyyh v sberezheniye zdorov'ya: vysokiye urovni i perspektivnyye issledovaniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(5):2878. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2878>
33. Vella CA, Allison MA, Cushman M, Jenny NS, Miles MP, Larsen B, Lakoski SG, Michos ED, Blaha MJ. Physical Activity and Adiposity-related Inflammation: The MESA. *Med Science Sports Exercise*. 2017;49(5):915-921. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001179>
34. Rios R, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. *American Journal of Physiology*. 2002;282(5):993-999. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00372.2001>
35. Qin Y, Peng Y, Zhao W, Pan J, Ksiezak-Reding H, Cardozo C, Wu Y, Divieti Pajevic P, Bonewald LF, Bauman WA, Qin W. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(26):11021-11033. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770941>
36. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Bonala S, Ge X, Masuda S, Gluckman PD, Sharma M, Kambadur R. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Diabetologia*. 2011;54(6):1491-1501. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2079-7>
37. Li F, Yang H, Duan Y, Yin Y. Myostatin regulates preadipocyte differentiation and lipid metabolism of adipocyte via ERK1/2. *Cell Biology International*. 2011;35(11):1141-1146. <https://doi.org/10.1042/CBI20110112>
38. Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, Ortmeier HK. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults. *Obesity*. 2013;21(7):1350-1356. <https://doi.org/10.1002/oby.20216>
39. Miura T, Kishioka Y, Wakamatsu J, Hattori A, Hennebry A, Berry CJ, Sharma M, Kambadur R, Nishimura T. Decorin binds myostatin and modulates its activity to muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;340(2):675-680. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.060>
40. Jimenez V, Jambrija C, Casana E, Sacristan V, Muñoz S, Darriba S, Rodó J, Mallol C, Garcia M, León X, Marcó S, Ribera A, Elias I, Casellas A, Grass I, Elias G, Ferré T, Molas S, Franckhauser S, Mulero F, Navarro M, Haurigot V, Ruberte J, Bosch F. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10(8):e8791. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708791>
41. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, Huang Ch, Zhao J, Hong P, He Z, Yin Sh, Lucia A. Myokine/Adipokine Response to «Aerobic» Exercise: Is It Just a Matter of Exercise Load? *Frontiers in Physiology*. 2019;10(4):1379-1406. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00691>
42. Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:620608. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.620608>
43. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, Wu Y, Zhang Q. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175498>
44. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *International Journal of Cancer*. 2015;136(4):197-202. <https://doi.org/10.1002/ijc.29142>
45. Liu J, Huang Y, Liu Y, Chen Y. Irisin Enhances Doxorubicin-Induced Cell Apoptosis in Pancreatic Cancer by Inhibiting the PI3K/AKT/NF- κ B Pathway. *Medical Science Monitor*. 2019;25:6085-6096. <https://doi.org/10.12659/MSM.917625>
46. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiological Reviews*. 2008;88(4):1379-1406. <https://doi.org/10.1152/physrev.910100.2007>
47. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB Journal*. 2003;17(8):884-886. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0670jfe>
48. Gebhardt K, Krüger K. Supporting tumor therapy by exercise: boosting T cell immunity by myokines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):292. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01116-6>
49. Hamasaki H. The Effects of Exercise on Natriuretic Peptides in Individuals without Heart Failure. *Sports*. 2016;4(2):32. <https://doi.org/10.3390/sports4020032>
50. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*. 2011;28:753-765. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x>
51. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2743-2749. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6603>
52. Palomo A, Ray R, Johnson L, Paskett E, Caan B, Jones L, Okwuosa T. Associations between exercise prior to and around the time of cancer diagnosis and subsequent cardiovascular events in women with breast cancer: a Women's Health Initiative (WHI) analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11 suppl):1774. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)35163-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)35163-X)
53. Kim KH, Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SR, Cho Y, Oh YH, Lee G, Son JS, Park SM. Association between physical activity and subsequent cardiovascular disease among 5-year breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;188(1):203-214. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06140-8>
54. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1293-1311. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012>
55. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;1(1):CD011292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2>
56. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, Moskowitz CS, Matsoukas K, Iyengar NM, Dang CT, Jones LW. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(22):2297-2305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809>
57. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, Antill Y, Nightingale S, Loi S, Haykowsky MJ, La Gerche A. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(3):305-315. <https://doi.org/10.1177/2047487318811181>
58. Naaktgeboren WR, Groen WG, Jacobsse JN, Stegink LC, Walenkamp AME, van Harten WH, Stuijver MM, Aaronson NK, Aleman BMP, van der Meer P, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, van Leeuwen FE, May AM. Physical Activity and Cardiac Function in Long-Term Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Study. *JACC: CardioOncology*. 2022;4(2):183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.007>
59. Kirkham AA, Lloyd MG, Claydon VE, Gelmon KA, McKenzie DC, Campbell KL. A Longitudinal Study of the Association of Clinical Indices of Cardiovascular Autonomic Function with Breast Cancer Treatment and Exercise Training. *Oncologist*. 2019;24(2):273-284. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0049>
60. Naaktgeboren WR, Binyam D, Stuijver MM, Aaronson NK, Teske AJ, van Harten WH, Groen WG, May AM. Efficacy of Physical Exercise to Offset Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Preclinical Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(17):e021580. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021580>
61. Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, Hopkins-Price P, Vicari S, Rao K, Edson B, Verhulst S, Courmeya KS, Hoelzer K. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial. *Integrative Cancer Therapies*. 2013;12(4):323-335. <https://doi.org/10.1177/1534735412449687>
62. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Palesh OG, Chandwani K, Reddy PS, Melnik MK, Heckler C, Morrow GR. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 31(26):3233-3241. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.7707>
63. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, Piper BF, Scarpato J, Smith T, Sprod LK, Miller SM. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(7):961-968. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914>

64. Gerland L, Baumann FT, Niels T. Resistance Exercise for Breast Cancer Patients? Evidence from the Last Decade. *Breast Care*. 2021;16(6):657-663. <https://doi.org/10.1159/000513129>
65. Foley MP, Barnes VA, Hasson SM. Effects of a community-based multimodal exercise program on physical function and quality of life in cancer survivors: a pilot study. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2015;31(5):303-312. <https://doi.org/10.3109/09593985.2015.1004390>
66. Zhang X, Li Y, Liu D. Effects of exercise on the quality of life in breast cancer patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2019;27(1):9-21. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4363-2>
67. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, Ercolano E, Gross CP, Hershman D, Ligibel J, Schmitz K, Li FY, Sanft T, Irwin ML. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(2):346-351. <https://doi.org/10.1002/oby.21729>
68. Wonders KY, Whisler G, Loy H, Holt B, Bohachek K, Wise R. Ten Weeks of Home-Based Exercise Attenuates Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients. *Health Psychology Research*. 2013;1(3):e28. <https://doi.org/10.4081/hpr.2013.e28>
69. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, Fiellin M, Capozza S, Rothbard M, Zhou Y, Harrigan M, Sanft T, Schmitz K, Neogi T, Hershman D, Ligibel J. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(10):1104-1111. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1547>
70. Vehmanen L, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Huovinen R, Ruohola J, Penttinen HM, Utriainen M, Tokola K, Blomqvist C, Saarto T. Five-year follow-up results of aerobic and impact training on bone mineral density in early breast cancer patients. *Osteoporosis International*. 2021;32(3):473-482. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05611-w>
71. Campbell KL, Cormie P, Weller S, Alibhai SMH, Bolam KA, Campbell A, Chevillat AL, Dalzell MA, Hart NH, Higano CS, Lane K, Mansfield S, McNeely ML, Newton RU, Quist M, Rauw J, Rosenberger F, Santa Mina D, Schmitz KH, Winters-Stone KM, Wiskemann J, Goulart J. Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncology Practice*. 2022;18(5):697-709. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00454>
72. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;54(24):1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
73. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, Neuhouser ML, Bandera EV, Wang Y, Robien K, Basen-Engquist KM, Brown JC, Courneya KS, Crane TE, Garcia DO, Grant BL, Hamilton KK, Hartman SJ, Kenfield SA, Martinez ME, Meyerhardt JA, Nekhlyudov L, Overholser L, Patel AV, Pinto BM, Platek ME, Rees-Punia E, Spees CK, Gapsstur SM, McCullough ML. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(3):230-262. <https://doi.org/10.3322/caac.21719>
74. Liguori G, Feito Y, Fountaine Ch, Roy BA. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11 ed. Wolters Kluwer. 2022; 238.
75. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2019;51(11):2375-2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
76. Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J, May AM, van Vulpen JK, Aaronson NK, Arbane G, Bohus M, Courneya KS, Daley AJ, Galvao DA, Garrod R, Griffith KA, van Harten WH, Hayes SC, Herrero-Román F, Kersten MJ, Lucia A, McConnachie A, van Mechelen W, Mutrie N, Newton RU, Nollet F, Potthoff K, Schmidt ME, Schmitz KH, Schulz KH, Sonke G, Steindorf K, Stuiver MM, Taaffe DR, Thorsen L, Twisk JW, Velthuis MJ, Wenzel J, Winters-Stone KM, Wiskemann J, Chin A Paw MJ, Buffart LM. Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: A meta-analysis of individual patient data: a meta-analysis of individual patient data. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(13):812. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099191>
77. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, Jacobsen PB, May AM, Galvão DA, Chinapaw MJ, Steindorf K, Irwin ML, Stuiver MM, Hayes S, Griffith KA, Lucia A, Mesters I, van Weert E, Knoop H, Goedendorp MM, Mutrie N, Daley AJ, McConnachie A, Bohus M, Thorsen L, Schulz KH, Short CE, James EL, Plotnikoff RC, Arbane G, Schmidt ME, Potthoff K, van Beurden M, Oldenburg HS, Sonke GS, van Harten WH, Garrod R, Schmitz KH, Winters-Stone KM, Velthuis MJ, Taaffe DR, van Mechelen W, Kersten MJ, Nollet F, Wenzel J, Wiskemann J, Verdonck-de Leeuw IM, Brug J. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;52:91-104. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.010>
78. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В., Вишня М.В., Давыдкин И.Л., Дунда Д.П., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Г.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Soglasovannoye mneniye Rossiyskikh ekspertov po profilaktike, diagnostike i serdechno-sosudistoy toksichnosti protivopukholevoy terapii. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021;26(9):4703. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
79. Wittekind SG, Gilchrist SC. Exercise testing and cardiac rehabilitation in patients treated for cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(4):870-876. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02265-7>
80. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2012(8):CD007566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007566.pub2>
81. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(1):34-41. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051073>
82. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, Irwin ML, Late M, Mansfield S, Marshall TF, Meyerhardt JA, Thomson CA, Wood WA, Alfano CM. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:22:2491-2507. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687>
83. Coletta AM, Basen-Engquist KM, Schmitz KH. Exercise Across the Cancer Care Continuum: Why It Matters, How to Implement It, and Motivating Patients to Move. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022;42:1-7. https://doi.org/10.1200/EDBK_349635
84. Keilani M, Hasenoehrl T, Neubauer M, Crevenna R. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors—a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1907-1916. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3068-z>

Поступила 16.10.2022

Received 16.10.2022

Принята к печати 19.10.2022

Accepted 19.10.2022

Возможности лекарственного воздействия на сигнальный путь оксида азота при легочной артериальной гипертензии: от оксида азота до его синтетического аналога — препарата Оксаком

© О.В. РОДНЕНКОВ, Е.А. РЕЗУХИНА, А.В. ЗОРИН, В.Л. ЛАКОМКИН, В.И. КАПЕЛЬКО, В.В. ГРАМОВИЧ, Т.В. МАРТЫНЮК

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

Резюме

Современные подходы к лечению пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) — редким заболеванием с неблагоприятным прогнозом, — включают применение специфических вазодилататоров, механизм действия которых направлен на один из путей патогенеза этого заболевания. Эндогенный оксид азота (NO) — одна из важнейших молекул с широкой палитрой воздействия на тонус сосудов, тромбоцитарную и лейкоцитарную активность, пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также воспалительный и иммунный ответ. Недостаток NO, находящийся в основе хронического спазма сосудов, пролиферации, тромбоза *in situ* при ЛАГ, является мишенью для создания новых препаратов. Перспективным направлением при ЛАГ считается применение прямых аналогов эндогенных доноров NO живых организмов. Таким препаратом становится синтетический динитрозильный комплекс железа с глутатионом — Оксаком. Применение внутривенных инфузий Оксакома в течение 5 последовательных дней может рассматриваться в качестве лекарственной стратегии для пациентов с клиническим ухудшением ЛАГ с целью снижения давления в легочной артерии, стабилизации гемодинамики, что приведет к сокращению сроков пребывания в стационаре.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, оксид азота, динитрозильные комплексы железа, эндогенные доноры оксида азота, Оксаком

Информация об авторах:

Родненков О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9898-1665>

Резухина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6227-2576>

Зорин А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7067-8392>

Лакомкин В.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-5155-7699>

Капелько В.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>

Грамович В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Мартынюк Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Автор, ответственный за переписку: Резухина Е.А. — e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru

Как цитировать:

Родненков О.В., Резухина Е.А., Зорин А.В., Лакомкин В.Л., Капелько В.И., Грамович В.В., Мартынюк Т.В.

Возможности лекарственного воздействия на сигнальный путь оксида азота при легочной артериальной гипертензии:

от оксида азота до его синтетического аналога — препарата Оксаком. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):24–31.

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704124>

Therapeutic potential of nitric oxide pathway management in pulmonary arterial hypertension: from nitric oxide to its synthetic analog — Oxacom

© O.V. RODNENKOV, E.A. REZUKHINA, A.V. ZORIN, V.L. LAKOMKIN, V.I. KAPELKO, V.V. GRAMOVICH, T.V. MARTYNYUK

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Modern treatment options for pulmonary arterial hypertension include specific pulmonary vasodilators with various mechanisms of action. Endogenous nitric oxide is essential in regulation of vascular tone, thrombocyte and leucocyte activity, smooth muscle cell and fibroblast proliferation, as well as inflammatory and immune response. Nitric oxide deficiency underlying chronic vasospasm, cell proliferation and intravascular clotting in pulmonary arterial hypertension can be a potential therapeutic target. Endogenous nitric oxide donors are considered an ambitious option in the treatment of pulmonary arterial hypertension. This drug is dinitrosyl iron complex with glutathione — Oxacom. Intravenous Oxacom therapy for five days may be considered as treatment strategy in patients with pulmonary arterial hypertension and severe clinical aggravation. Therapy contributes to pulmonary artery pressure decrease and hemodynamic stability that reduces the length of hospital-stay.

Keywords: pulmonary arterial hypertension nitric oxide, dinitrosyl iron complexes, endogenous nitric oxide donors, Oxacom

Information about the authors:Rodnenkov O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9898-1665>Rezukhina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6227-2576>Zorin A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7067-8392>Lakomkin V.L. — <https://orcid.org/0000-0002-5155-7699>Kapelko V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3096-7434>Gramovich V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3292-0912>Martynyuk T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>**Corresponding author:** Rezukhina E.A. — e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru**To cite this article:**Rodnenkov OV, Rezukhina EA, Zorin AV, Lakomkin VL, Kapelko VI, Gramovich VV, Martynyuk TV. Therapeutic potential of nitric oxide pathway management in pulmonary arterial hypertension: from nitric oxide to its synthetic analog — Oxacom. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):24–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704124>**Введение**

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое жизнеугрожающее заболевание сердечно-сосудистой системы с медианой выживаемости пациентов до появления специфической терапии 2,8 года [1, 2]. В патогенезе ЛАГ основная роль принадлежит ремоделированию артерий малого круга кровообращения в результате изменения продукции ряда вазоактивных медиаторов, что приводит к возрастанию легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с исходом в прогрессирующую правожелудочковую сердечную недостаточность. В реальной клинической практике пациентам с ЛАГ нередко требуются длительные госпитализации до 4–6 раз в год из-за усугубления дисфункции правого желудочка, что значительно увеличивает затраты на лечение. В последние десятилетия разработаны и внедрены в клиническую практику специфические препараты, воздействующие на 3 основные пути патогенеза ЛАГ: дефицит оксида азота и простациклина, а также активация системы эндотелина-1 [3].

Эндогенный оксид азота (NO) — важная молекула, принимающая участие в регуляции сосудистого тонуса, воспалительного и иммунного ответа, свертывающей системы крови, а также воздействующая на пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток [4]. Одной из ведущих терапевтических мишеней в лечении ЛАГ является дефицит NO. Нарушение равновесия между вазоактивным и способствующим к пролиферативным изменениям медиатором (эндотелин-1) и NO — антипролиферативным вазодилатором, — локализующимся в пределах эндотелия, лежит в основе хронического спазма сосудов легких, клеточной пролиферации и тромбозов *in situ* при ЛАГ [2, 5].

Донаторы NO (нитроглицерин, нитропруссид натрия и др.) широко используются в современной кардиологической практике, преимущественно для воздействия на коронарные сосуды. Однако возможности их применения ограничены в связи с кратковременностью его фармакологического действия, широким спектром противопоказаний и достаточно частым развитием нежелательных побочных эффектов [6].

Роль NO в патогенезе легочной артериальной гипертензии

Ремоделирование сосудов легких при ЛАГ возникает в результате трансформации легочного сосудистого

русла вследствие изменения образования, качественных и количественных характеристик серии вазоактивных медиаторов, вырабатываемых различными видами эндотелиоцитов, а также вариации характера взаимодействий между клетками [7–10]. В 1980-х годах впервые были опубликованы данные о фундаментальной роли эндотелия в ацетилхолин-зависимой вазодилатации с участием эндотелиального вазодилатирующего фактора, а также описаны химические свойства NO или эндотелиального фактора вазорелаксации. R. Palmer и соавт. выявили нарушение способности сосудов легких к вазодилатации вследствие уменьшения продукции NO и нарушения активности NO-синтазы (NOS) у больных с хроническим воспалительным процессом в легких [11].

Оксид азота — нестабильная молекула с коротким периодом полувыведения. Под действием фермента NOS (рис. 1) происходит окисление субстрата NO-L-аргинина с образованием L-цитруллина, NO и воды. В организме существуют 3 изоформы данного фермента: NOS 1 — нейрональная (nNOS) или мозговая (bNOS); NOS 2 — индуцибельная (iNOS) или макрофагальная (mNOS); NOS 3 — эндотелиальная (eNOS)) [12–14]. Наличие в организме конституциональной NOS (cNOS) NO обеспечивает нормальное функционирование эндотелиоцитов, клеток мезангия, тромбоцитов, а также в центральной и периферической нервной системе. В организме существует как базальная, так и стимулированная (под воздействием гипоксии или нейрогуморальных медиаторов) продукция NO [15].

Экзогенный NO — это газ без вкуса и запаха. При поступлении в организм NO диффундирует через мембрану, образованную альвеолами и капиллярами, и достигает гладкомышечных клеток сосудов, где в результате активации растворимой гуанилатциклазы увеличивает концентрацию циклического гуаноизинмонофосфата (цГМФ). Благодаря активации цГМФ-зависимой протеинкиназы G происходит выход ионов кальция наружу, а в клетке — в саркоплазматический ретикулум, снижая количество внутриклеточного кальция. Также фосфатаза легких цепей миозина в активированной форме с помощью цГМФ способствует снижению фосфорилирования миозина и последующей вазодилатации [16, 17]. У NO практически отсутствует системное действие из-за быстрой его инактивации путем связывания с оксигемоглобином в системном кровотоке. В ходе их взаимодействия образуется метгемоглобин, который под воздействием кислорода

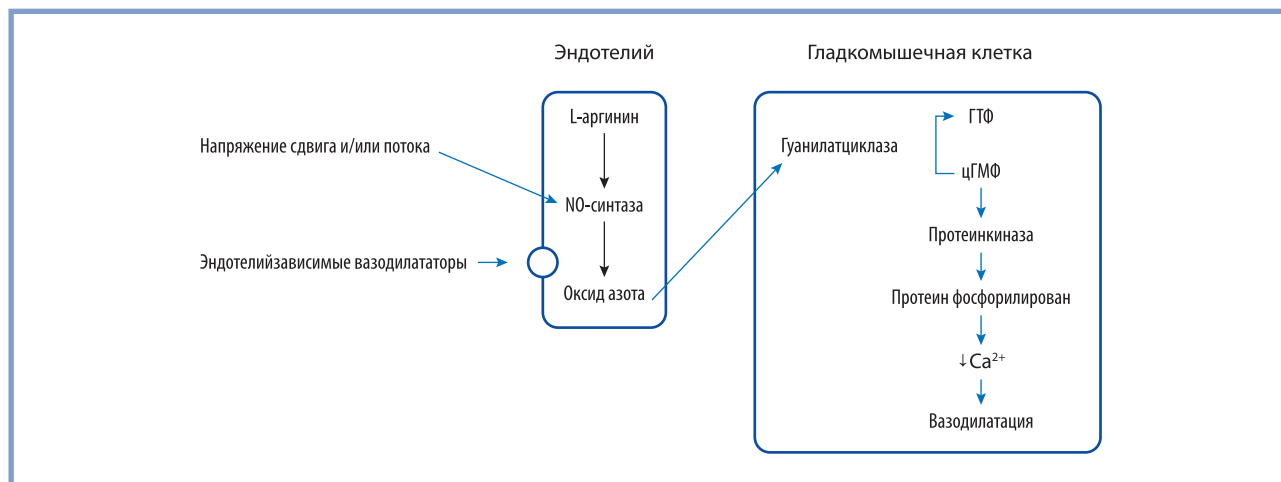


Рис. 1. Классический путь образования NO: L-аргинин — NO — синтаза — NO.

NO — оксид азота; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; Ca²⁺ — ионы кальция.

Fig. 1. Classical nitric oxide synthesis pathway: L-arginine — NO-synthase — NO.

GTP — Guanosine triphosphate; cGMF — Cyclic guanosine monophosphate; Ca²⁺ — calcium ions.

разлагается на NO₃ и NO₂ и выводится с мочой. Однако при содержании метгемоглобина >2,5% возникает угроза тканевой гипоксии [18].

Ингаляционный NO (iNO) — короткодействующий вазодилатор, который в клинических условиях применяется в виде газовой смеси с инертным газом, обычно аргоном. Для ингаляций NO используется лицевая маска. Концентрация вдыхаемого NO требует тщательной титрации дозы и контроля содержания диоксида азота (NO₂) во вдыхаемом воздухе, поскольку высокие концентрации NO приводят к развитию системной гипотонии, прооксидантного действия и повышению риска кровотечений. В результате реакции с кислородом воздуха образуется NO₂ (бурый газ), оказывающий токсический эффект на дыхательные пути, трансформирующий химические свойства и метаболизм сурфактанта, что приводит к гиперплазии эпителия терминальных бронхиол [18, 19]. Высокие концентрации NO₂ способствуют развитию острого отека легких из-за образования с водой азотной кислоты.

Положительное влияние применения iNO или его донаторов в снижении пролиферации гладкомышечных клеток доказано (по данным экспериментальных работ) на гипоксической модели ЛАГ. Вследствие активации гуанилатциклазы тромбоцитов и увеличения содержания цГМФ NO подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов и увеличивает время кровотечения. Таким образом, в нормальных физиологических условиях NO способствует поддержанию сосудистого тонуса, препятствуя вазоспазму, угнетению процессов клеточной пролиферации, а также улучшает реологические свойства крови и оказывает цитопротективный эффект. При ЛАГ продукция эндотелиального NO в малом круге кровообращения нарушается в связи с уменьшением экспрессии eNOS в эндотелии сосудов легких [9—11].

Применение NO в клинической практике

К настоящему времени накоплен позитивный опыт использования ингаляционного NO в различных клини-

ческих ситуациях. Низкие концентрации iNO во вдыхаемом воздухе считаются эффективными и безопасными. В ряде работ было показано, что использование iNO в низком дозовом диапазоне у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) способствует уменьшению давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) без значимого влияния на системный кровоток [20, 21]. Также описаны случаи длительного эффективного применения (до 1—1,5 года) ингаляций NO для лечения ИЛГ с хорошим профилем безопасности [20]. Ингаляции NO при персистирующей ЛГ новорожденных и остром респираторном дистресс-синдроме взрослых также улучшали состояние легочной гемодинамики [22]. Описаны удовлетворительные результаты применения iNO у больных со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия в раннем послеоперационном периоде после протезирования митрального клапана, а также у пациентов после трансплантации сердца [23]. Кроме того, iNO может быть использован во время периода ожидания трансплантации легких у пациентов с высокой ЛГ при декомпенсированной правожелудочковой сердечной недостаточности [24].

В Отделе гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России было проведено пилотное исследование по изучению эффективности и безопасности ингаляционной терапии NO у 48 пациентов с ИЛГ. По окончании 21-дневной курсовой ингаляционной терапии NO у больных наблюдалось значимое увеличение толерантности к физической нагрузке в виде достоверного улучшения функционального класса, прироста дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 30,5 м и уменьшения выраженности одышки. К 21-му дню ингаляционного применения NO у пациентов отмечалось достоверное снижение систолического ДЛА в среднем на 5,3 [–15,0; 0] мм рт.ст. [25].

Несмотря на положительный эффект применения iNO, данный вид терапии имеет ряд ограничений в виде необходимости специального оснащения для постоянной ингаляции, так как местное действие NO обеспечивает лишь кратковременный гемодинамический эффект. Для одно-

временного применения требуется наличие достаточно значительного количества единиц данного оборудования и надлежащего технического обслуживания при постоянном его использовании. Кроме того, терапия iNO несет потенциальный риск развития феномена отмены при внезапном прекращении ингаляций [4, 25].

Эндогенные доноры NO в живых организмах и возможности их применения

Особый класс нитросоединений представляют собой тиоловые доноры NO. Способность NO связываться с супероксидом или гемовым железом существенно снижает возможность применения NO для регуляции процессов метаболизма. Однако связанная с тиольными группами и железом форма способствует сохранению структуры молекулы NO и возможности ее трансмембранного и внутриклеточного транспорта, тем самым производя эффект, подобный воздействию эндотелий-зависимого релаксирующего фактора [26]. Данные молекулы состоят из низкомолекулярных S-нитрозотиол (RS-NO+) и сложных динитрозильных комплексов негемового железа (ДНКЖ), которые при взаимодействии с тиоловыми группами белков образуют высокомолекулярные протеиновые комплексы — депо NO.

В 60-е годы А.Ф. Ваниным в тканях животных были открыты и идентифицированы ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами [27]. Свойство ДНКЖ и S-нитрозотиилов депонировать и высвобождать NO при снижении его внутриклеточной концентрации стало причиной применения ДНКЖ в качестве лекарственного препарата с пролонгированным эффектом в отличие от короткодействующих органических нитратов. В последние годы создана новая технология синтеза стабильной формы комплексов NO (патент РФ №2291880 от 01.12.05), на основе которой в Институте экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса под руководством акад. Е.И. Чазова и проф. А.Ф. Ванина разработан и синтезирован препарат Оксаком и начаты его экспериментальные исследования.

В основе лекарственного препарата Оксаком лежит биядерный динитрозольный комплекс железа с глутатионом-GS $\{(GS)_2 Fe_2(NO)_2\}$, который является синтетическим аналогом эндогенных доноров NO. Данный препарат получен в результате синтеза ДНКЖ с трипептидом глутатиона в реакции S-нитрозоглутатиона со смесью глутатиона и двухвалентного железа. Оксаком входит в фармакологическую группу антигипертензивных лекарственных средств, прямых донаторов NO. Его фармакологическое действие обусловлено вазодилатационным, гипотензивным, антиагрегационным, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом за счет того, что Оксаком является донором NO [27].

Главной задачей доклинического исследования препарата Оксаком выполненного на базе лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, являлось изучение специфического гипотензивного действия и безопасности применения препарата. При его введении как наркотизированным, так и бодрствующим животным (нормотензивным и гипертензивным крысам, кро-

ликам и обезьянам) наблюдалось быстрое (в течение 2 мин) гипотензивное действие, сохранявшееся в течение длительного времени (20—120 мин). Длительность действия Оксакома носила дозозависимый характер, более выраженная наблюдалась у гипертензивных крыс. Надо отметить, что использование препарата на разных животных не выявило видоспецифичности эффекта [27, 28].

Доклиническое изучение острого и хронического токсикологического действия Оксакома показало его полную безопасность. Во всех проведенных экспериментах при значительном превышении — до 20-кратного от терапевтической дозы, рекомендованной для человека, — отмечалось отсутствие признаков интоксикации и гибели животных, мутагенное, алергизирующее действия, эмбриотоксический и тератогенный эффект, а также негативное влияние на репродуктивную функцию отсутствовали. Кроме того, не выявлено повреждающего влияния на важнейшие органы и системы организма подопытных животных [28].

В 1-й фазе клинического исследования при введении Оксакома внутривенно здоровым добровольцам ($n=14$) препарат продемонстрировал отсутствие гепатотоксичности, нефротоксичности, влияния на водно-солевой баланс и липидный обмен [29].

Эффективность и безопасность применения препарата Оксаком у больных со стойкой артериальной гипертензией и гипертоническими кризами изучались во 2-й фазе клинического исследования. Было включено 30 больных мужского пола с эссенциальной или вторичной артериальной гипертензией II—III степени, у которых перед введением препарата начальный уровень артериального давления (АД) составлял 160/90 мм рт.ст. и выше. Достижение целевых значений АД наступало при введении 1,5 и 3 мг/кг Оксакома. Выраженность и частота нежелательных явлений была такой же, как и у здоровых добровольцев и проявлялась в чувстве жара, умеренной головной боли, заложенности носа. Эти симптомы являлись кратковременными и не требовали медикаментозной коррекции. В анализах крови не отмечалось отклонений после введения лекарства. При оценке параметров гемодинамики в ответ на введение Оксакома регистрировалось снижение АД у всех пациентов и повышение частоты сердечных сокращений [30, 31]. На рис. 2 наглядно представлено гипотензивное действие препарата Оксаком

Анализ полученных результатов позволил сделать следующие выводы:

1. Введение препарата Оксаком безопасно и хорошо переносится. Все реакции у больных вызваны специфической действия монооксида азота и степенью снижения АД.
2. Получены данные об эффективности препарата Оксаком как гипотензивного препарата, у всех пациентов достигнуты целевые значения степени снижения АД (20% от исходных значений и более).
3. Вводимые дозы препарата 1,5 и 3 мг/кг продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность.

Возможности применения Оксакома у больных с легочной артериальной гипертензией

Учитывая проведенные доклинические [30] и клинические испытания препарата Оксаком в качестве эффективного и безопасного средства для экстренного снижения системного АД, позволяют предположить, что сходная эф-

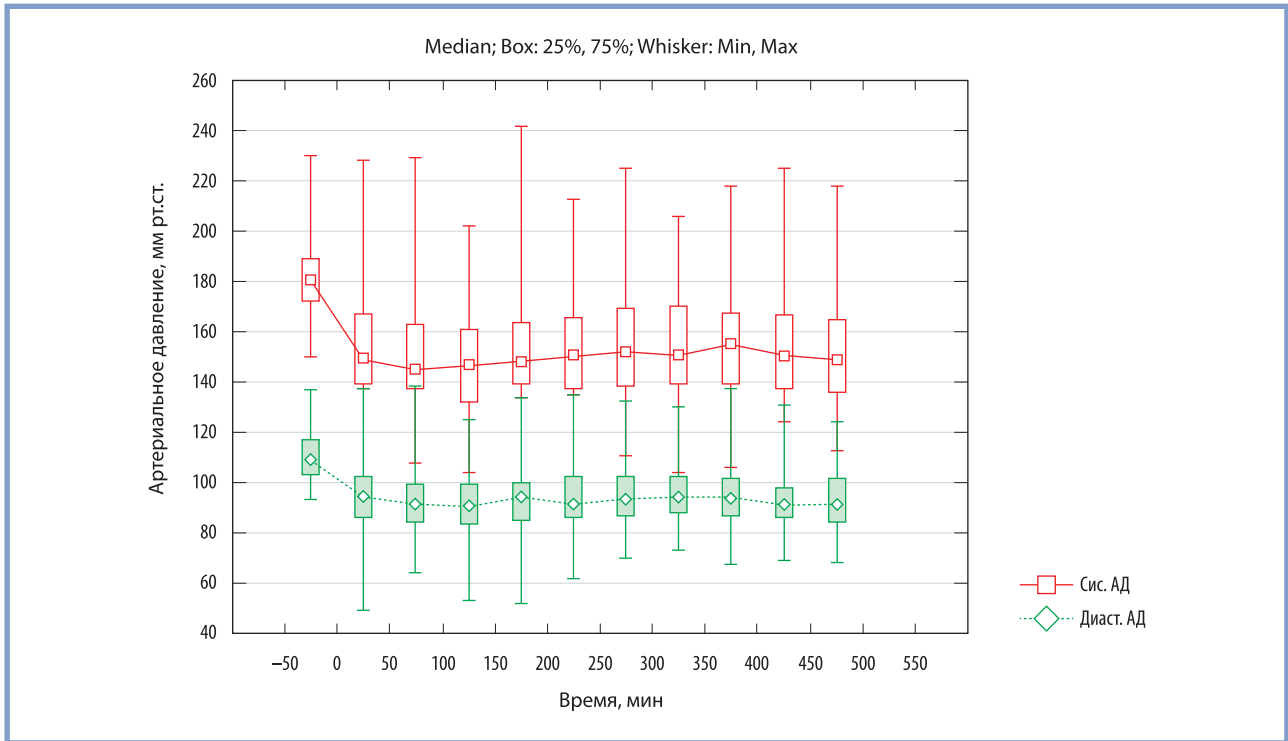


Рис. 2. Влияние препарата динитрозильного комплекса железа (Оксаком на АД [31].
АД — артериальное давление.

Fig. 2. Dinitrosyl iron complex (Oxacome impact on blood pressure [31].
BP — blood pressure.

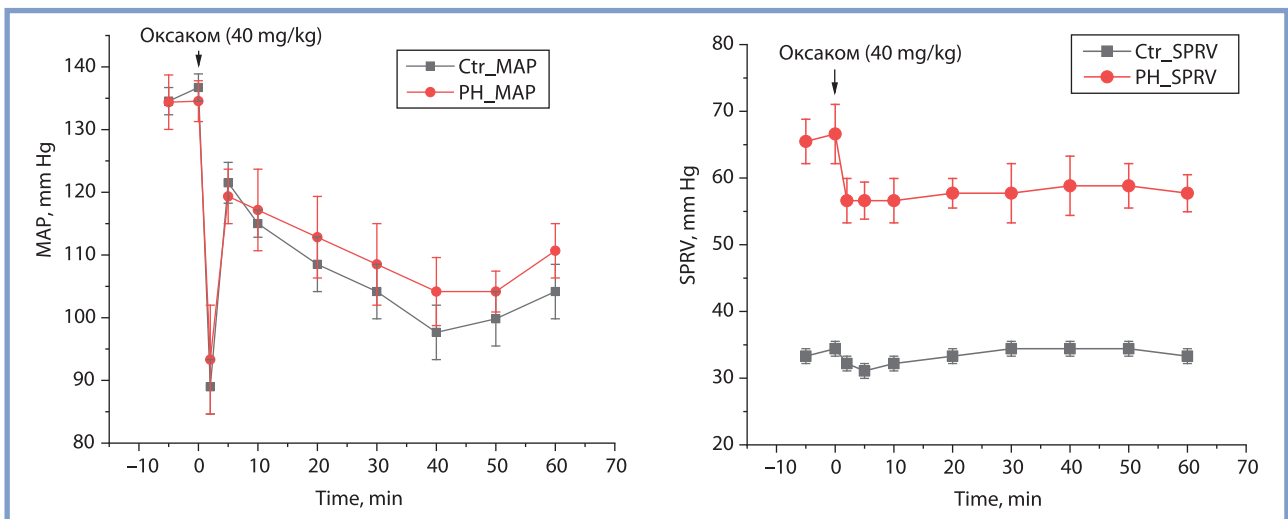


Рис. 3. Изменения среднего давления в аорте и систолического давления в правом желудочке сердца при внутривенном введении Оксакома контрольным крысам и животным с легочной гипертензией.

MAP — среднее давление в аорте; SPRV — систолическое давление в парвом желудочке; Ctr — контрольные крысы; PH — животные с легочной гипертензией.
Fig. 3. Mean aortic pressure (MAP) and right ventricular systolic pressure (SPRV) changes during Oxacome intravenous infusion to control rats and pulmonary arterial hypertension animals.
MAP — mean aortic pressure; SPRV — systolic pressure in right ventricle; Ctr — control rats; PH — pulmonary arterial hypertension animals.

фektivность Оксаком будет достигнута у больных с ЛАГ для снижения ДЛА. По результатам доклинических испытаний препарата Оксаком на крысах линии Wistar монокроталиновой модели ЛАГ показано, что при его введении внутривенно в дозе 40 мг/кг АД в большом круге кровообращения

снижалось на 20—25% от исходного уровня как у контрольных, так и у животных с ЛАГ с сохранением данного уровня в течение 1 ч наблюдения, а чувствительность сосудов малого круга кровообращения к Оксакому при ЛАГ возрастала. Такой эффект отсутствовал у контрольных крыс. В то же вре-

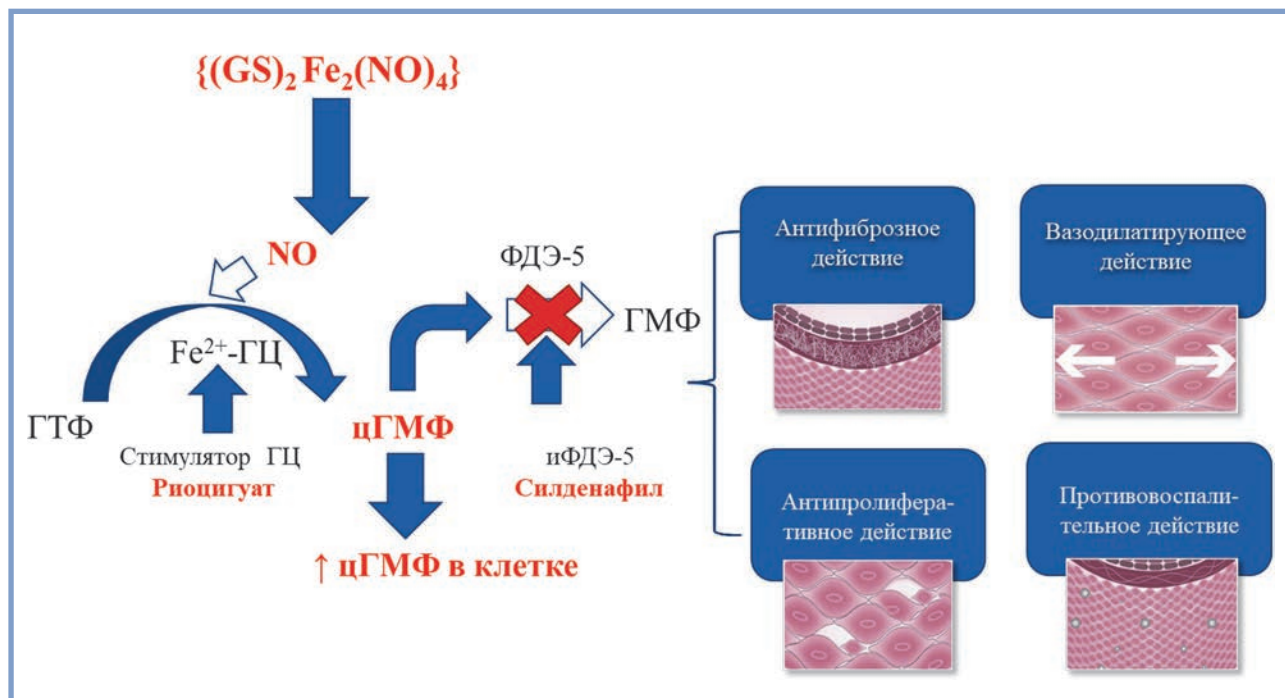


Рис. 4. Механизм действия Оксакома при ЛАГ.

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ГЦ — гуанилат-циклаза; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; иФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа; ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа.

Fig. 4. Oxacom mechanism of action in pulmonary arterial hypertension

GTP — guanosine triphosphate; GC — guanylate cyclase; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; PDE5 inhibitor — phosphodiesterase 5 inhibitor; PDE5 — phosphodiesterase 5

мя давление в малом круге кровообращения (систолическое давление в правом желудочке сердца) у контрольных животных снижалось максимум на 10% с полным восстановлением в течение получаса, а у животных с ЛАГ — на 15—17% от исходного уровня и даже через час оно оставалось сниженным на 13—14%, как показано на рис. 3. Эти данные позволяют предположить возможность внутривенного применения Оксакома у больных с ЛАГ с целью снижения ДЛА и уменьшения постнагрузки правого желудочка [32].

Опираясь на опыт применения Оксакома в ранее проведенных доклинических и клинических исследованиях, можно с высокой степенью уверенности предположить, что его использование у больных ЛАГ вместе с другими специфическими лекарственными препаратами, воздействующими на путь NO, может способствовать потенцированию их эффекта, а также преодолению резистентности (рис. 4).

Заключение

Разработка ДНКЖ с различными лигандами в Институте экспериментальной кардиологии датируется началом 2000-х годов. У истоков изучения препарата Оксаком и возможности его внедрения в клиническую практику стояли проф. А.Ф. Ванин и акад. Е.И. Чазов. В рамках клиниче-

ского испытания 2-й фазы у больных с неосложненными гипертоническими кризами впервые была показана высокая эффективность препарата в достижении целевого снижения АД при оптимальной переносимости.

Особенности патофизиологии ЛАГ обосновывают целесообразность изучения препарата Оксаком по новому показанию — ЛАГ. Применение Оксакома у пациентов с ЛАГ с клиническим ухудшением вне зависимости от базовой терапии может явиться потенциально эффективным методом лечения за счет повышения уровня эндогенного NO, снижения ДЛА и стабилизации состояния этой категории больных. Кроме того, использование Оксакома может привести к преодолению рефрактерности при приеме ингибиторов фосфодиэстеразы-5, что способно улучшить фармакоэкономические аспекты лечения больных с ЛАГ. В перспективе можно прогнозировать потребность в поиске новых путей введения препарата, таких как ингаляционная, трансдермальная, с целью повышения эффективности терапии пациентов с этой тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы.

В заключение следует отметить, что препарат Оксаком может стать первой отечественной разработкой лекарственной терапии пациентов с ЛАГ.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(5):343-349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
- Мартынюк Т.В. *Легочная гипертензия: диагностика и лечение*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018.
- Martynuk TV. *Logochnaya gipertenziya: diagnostika i lecheniye*. М.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo». 2018. (In Russ.).
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2022;43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Sparacino-Watkins CE, Lai YC, Gladwin MT. Nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in pulmonary arterial hypertension therapeutics. *Circulation*. 2012;125(23):2824-2826. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107821>
- Zuckerbraun BS, George P, Gladwin MT. Nitrite in pulmonary arterial hypertension: therapeutic avenues in the setting of dysregulated arginine/nitric oxide synthase signalling. *Cardiovascular Research*. 2011;89(3):542-552. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq370>
- Degoutte CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs*. 2007;67(7):1053-1076. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767070-00007>
- Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clinics in Chest Medicine*. 2007;28(1):43-viii. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2006.11.007>
- Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Yuan JX, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):500-509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA021650>
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd Jones P, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1 suppl):20-31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.018>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галывич А.С., Горбачевский С.В., Зелвяев П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмалыц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122. Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, Azizov VA, Barbarash OL, Veselova TN, Galyavich AS, Gorbachevskiy SV, Zelveyan PA, Lazareva IV, Mukarov MA, Nakonechnikov SN, Saidova MA, Sarybayev ASH., Stukalova OV, Shalayev SV, Shmal'ts AA. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>
- Zhao YY, Zhao YD, Mirza MK, Huang JH, Potula HH, Vogel SM, Brovkovich V, Yuan JX, Wharton J, Malik AB. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration. *Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(7):2009-2018. <https://doi.org/10.1172/JCI33338>
- Fagan KA, Tyler RC, Sato K, Fouty BW, Morris KG Jr, Huang PL, McMurtry IF, Rodman DM. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. *American Journal of Physiology*. 1999;277(3):472-478. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1999.277.3.L472>
- Champion HC, Bivalacqua TJ, Greenberg SS, Giles TD, Hyman AL, Kadowitz PJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) partially restores normal pulmonary arterial pressure in eNOS-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(20):13248-13253. <https://doi.org/10.1073/pnas.182225899>
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 1991;43(2):109-142.
- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818-819. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92686-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92686-a)
- Wennmalm A, Benthin G, Edlund A, Jungersten L, Kieler-Jensen N, Lundin S, Westfelt UN, Petersson AS, Waagstein F. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circulation Research*. 1993;73(6):1121-1127. <https://doi.org/10.1161/01.res.73.6.1121>
- Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation*. 1993;88(6):2884-2887. <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.6.2884>
- Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-1665. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90802-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90802-n)
- Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 1998;12(2):265-270. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020265>
- Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, Williams PJ, Auger WR, Fedullo PF, Moser KM. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest*. 1996;109(6):1545-1549. <https://doi.org/10.1378/chest.109.6.1545>
- Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818-819. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92686-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92686-a)
- Fullerton DA, Jones SD, Jagers J, Piedadue F, Grover FL, McIntyre RC Jr. Effective control of pulmonary vascular resistance with inhaled nitric oxide after cardiac operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1996;111(4):753-763. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70335-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70335-5)
- Snell GI, Salamonsen RF, Bergin P, Esmore DS, Khan S, Williams TJ. Inhaled nitric oxide used as a bridge to heart-lung transplantation in a patient with end-stage pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(4):1263-1266. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.4.1263>
- Мартынюк Т.В. *Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии*. Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2013. Martynuk TV. *Idiopaticheskaya legochnaya gypertensiya: kliniko-patologicheskije osobennosti i vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoi terapii*. Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2013. (In Russ.).
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical Pharmacology*. 1989;38(11):1709-1715. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90403-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90403-6)
- Lakomkin VL, Vanin AF, Timoshin AA, Kapelko VI, Chazov EI. Long-lasting hypotensive action of stable preparations of dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands in conscious normotensive and hypertensive rats. *Nitric Oxide*. 2007;16(4):413-418. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.03.002>
- Лакомкин В.Л., Тимошин А.А., Орлова Ц.Р., Губкина С.А., Сторожилова А.Н., Гвоздик Т.Е., Добровольский А.Б., Рууге Э.К., Ванин А.Ф., Капелько В.И., Лапин Б.А., Чазов Е.И. Действие динитрозильного комплекса железа с глутатионом — донора оксида азота — на систему кровообращения крыс и обезьян. *Кардиология*. 2009;49(5):53-60. Lakomkin VL, Timoshin AA, Orlova TsR, Gubkina SA, Storozhilova AN, Gvozdk TE, Dobrovolsky AB, Ruuge EK, Vanin AF, Kapelko VI, Lapin BA, Chazov EI. Deystviye dinitrozil'nogo kompleksa zheleza s glutatyonom — donorom oksida azota — na sistemu krovoobrashcheniya krysi i obez'yan s. *Kardiologiya*. 2009;49(5):53-60. (In Russ.).
- Chazov EI, Rodnenkov OV, Zorin AV, Lakomkin VL, Gramovich VV, Vyborov ON, Dragnev AG, Timoshin CA, Buryachkovskaya LI, Abramov AA, Massenko VP, Arzamastsev EV, Kapelko VI, Vanin AF. Hypotensive effect of Oxacom containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012;26(3):148-156. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2012.01.008>
- Timoshin AA, Lakomkin VL, Abramov AA, Ruuge EK, Kapel'ko VI, Chazov EI, Vanin AF. The hypotensive effect of the nitric monoxide donor

- Oxacom at different routes of its administration to experimental animals. *European Journal of Pharmacology*. 2015;765:525-532. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.011>
31. Гостеев А.Ю., Зорин А.В., Родненков О.В., Драгнев А.Г., Чазов Е.И. Гемодинамические эффекты синтетического аналога эндогенных донаторов оксида азота (II) — препарата динитрозильных комплексов железа у больных артериальной гипертонией с неосложненными гипертоническими кризами. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):49-55. Gosteev AI, Zorin AV, Rodnenkov OV, Dragnev AG, Chazov EI. Hemodynamic effects of synthetic analog of endogenous donor of nitrogen oxide (II) — preparation dinitrosyl iron complexes of iron in patients with arterial hypertension with uncomplicated hypertensive crises. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(9):49-55. (In Russ.). <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31557>
32. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Капелько В.И. Действие донора нитроксида на сократительные свойства сердца ex vivo и in vivo. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(1):71-78. Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Ermishkin VV, Kapelko VI. Deystviye donora nitroksida na sokratitel'nyye svoystva serdtsa ex vivo i in vivo. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017;103(1):71-78. (In Russ.).

Поступила 14.10.2022

Received 14.10.2022

Принята к печати 27.10.2022

Accepted 27.10.2022

Инклизиран — липид-снижающий препарат, использующий метод РНК-терапии. Гиполипидемический потенциал

© А.Б. СУМАРОКОВ

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

Резюме

В обзоре представлены литературные данные о новом препарате инклизиран для липид-снижающей терапии больных с тяжелой гиперлипидемией. Инклизиран использует эффект малых интерферирующих РНК для снижения синтеза белка PCSK-9, что ведет к выраженному снижению концентрации в плазме атерогенных липидов.

Ключевые слова: гиперлипидемия, семейная гиперлипидемия, инклизиран, программа ORION.

Информация об авторе:

Сумароков А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8115-851X>

Автор, ответственный за переписку: Сумароков А.Б. — e-mail: vokoramus@mail.ru

Как цитировать:

Сумароков А.Б. Инклизиран — липид-снижающий препарат, использующий метод РНК-терапии. Гиполипидемический потенциал. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):32–37. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704132>

Inclisiran — lipid-lowering drug using RNA therapy. Hypolipidemic potential

© A.B. SUMAROKOV

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

This review is devoted to the new drug for lipid-lowering therapy in patients with severe hyperlipidemia. Inclisiran uses small interfering RNA effect for decrease in synthesis of PCSK-9 protein and serum atherogenic lipids.

Keywords: hyperlipidemia, familial hyperlipidemia, inclisiran, ORION program.

Information about the author:

Sumarokov A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8115-851X>

Corresponding author: Sumarokov A.B. — e-mail: vokoramus@mail.ru

To cite this article:

Sumarokov AB. Inclisiran — lipid-lowering drug using RNA therapy. Hypolipidemic potential. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):32–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704132>

Статины являются эффективными средствами снижения в плазме холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), повышенное содержание которого сопряжено с поражением сосудов атеросклерозом. Однако у значительной части больных, принимающих эти препараты даже в максимально переносимых дозах, не удается достичь целевых значений снижения уровня липидов, что позволило бы рассчитывать на замедление процесса внутри сосудистой стенки. Этому способствуют нежелательные побочные эффекты в виде миалгий, наблюдаемые у части больных (около 10%) на фоне приема статинов. Часто это приводит к несоблюдению врачебных предписаний, до-

стижению лишь субоптимального эффекта терапии или ее необоснованному прекращению. Значительное повышение эффективности терапии гиперлипидемии обеспечивают препараты нового поколения. Это моноклональные антитела (мАТ), вызывающие подавление синтеза белка пропротеин-конвертаза субтилизин/кексина 9-го типа (PCSK-9), и препараты, действующие на эффекте интерференции рибонуклеиновой кислоты (РНК). Подавление активности PCSK-9 с помощью малой интерферирующей РНК (миРНК) приводит к длительному стабильному и значительному снижению концентрации атерогенных липидов в плазме крови. Использование нацеленной деградации белков с помощью

миРНК для коррекции внутриклеточного гомеостаза находят применение в лечении целого ряда различных заболеваний, в том числе для коррекции нарушений липидного обмена. Механизмы, лежащие в основе действия этих средств и возможности их применения, сравнение препаратов с использованием МАТ и препаратов, в основе которых действие миРНК вызывают значительный интерес [1–7]. Олигонуклеотиды представляют собой короткие цепочки из 23–25 нуклеотидов РНК, проникающие в клетку в составе конъюгата с N-ацетилгалактозамином (GALNAc), связывающиеся затем с определенной областью молекулы мРНК (мРНК), разрушающие этот участок с помощью эндогенной нуклеазы. Это производит последующую деградацию синтеза белка, а применительно к инклизирани — ведет к снижению продукции белка PCSK-9, вызывая последующую цепочку событий, влияющих на нарушение липидного обмена [7, 8].

К числу таких средств относится инклизирани, действие которого основано на использовании эффекта олигонуклеотидов — миРНК, запускающих процесс разрушения мРНК, участвующей в синтезе эндопротеазы PCSK-9, которая регулирует состояние рецепторов (LDLR) ЛНП. Инклизирани вызывает оглушение (*silence*) внутриклеточной трансляции мРНК, имитируя физиологический процесс интерференции РНК. Инклизирани состоит из двух-ленточной миРНК, конъюгированной с синтетическим лигандом, который после конъюгации с GALNAc соединяется с асиалогликопротеиновым рецептором на поверхности гепатоцита. Затем инклизирани интернализируется в клетку печени, в которой образует устойчивый к разрушающему действию эндонуклеаз комплекс RISC (*RNA-induced silencing complex*), долгое время сохраняющий активность в клетке и обеспечивающий длительный тормозящий эффект инклизирани на синтез PCSK-9, что ведет к снижению уровня ХС-ЛНП. Активация RISC комплекса поддерживает длительность эффекта; мРНК с включенным в цепь лекарственным фрагментом лишена возможности синтезировать белок. Одна миРНК-молекула в результате разрушает много копий мРНК. Отрабатанные молекулы инклизирани впоследствии разрушаются и выводятся через печень (80%) и почки.

В декабре 2021 г. FDA допустила применение инклизирани — первого гипополипидемического средства, основанного на эффекте миРНА и вызывающего ингибирование PCSK-9, для лечения взрослых с гетерозиготной семейной гиперлипидемией или при заболевании, обусловленном атеросклерозом, когда требуется дополнительное снижение уровня липидов в случае недостаточного эффекта от максимально переносимой липид-снижающей терапии и диеты [9]. Инклизирани также зарегистрирован Минздравом России. Применение препарата инклизирани изучено в серии исследований из программы *ORION*. Часть этих исследований завершена (*ORION-1, -2, 9–11*), другие в настоящий момент продолжаются.

Исследования на здоровых добровольцах

В предварительном исследовании 1-й фазы на здоровых добровольцах 18–65 лет, имевших уровень холестерина ЛНП выше 3,0 ммоль/л, показано, что применение препарата миРНК дозозависимо снижает концентрацию в плазме PCSK-9 на 3–4-й день после внутривенной инфузии до более чем на 50%, а уровень холестерина ЛНП мак-

симально понижается к 10–12-му дню, *ORION-1* [10, 11]. Для дальнейшей работы была создана более удобная для применения форма препарата для подкожного введения. В последующих исследованиях программы *ORION*, с учетом длительности эффекта препарата, был окончательно отработан для дальнейшего применения подкожный путь введения, который и применялся [11–13]. На здоровых добровольцах также было проверено предположение о воздействии препарата на электрофизиологические характеристики миокарда, однако такого влияния не зарегистрировано (*ORION-12*).

Действие инклизирани на липидный обмен у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и недостаточным эффектом липидснижающей терапии

Клинические вопросы применения инклизирани для лечения больных тяжелыми дислипидемиями с недостаточным эффектом проводимой максимально переносимой липидснижающей терапии были рассмотрены в серии исследований *ORION-2 — ORION-18*, вошедших в многоцентровую международную программу *ORION*, продолжающуюся и в настоящее время. На протяжении выполнения всех исследований инклизирани демонстрировал выраженный липидснижающий эффект, значения которого несущественно колебались в работах среди разных подгрупп больных.

В исследовании *ORION-1* проведена начальная оценка эффективности и безопасности препарата [11, 13]. На ограниченном контингенте здоровых лиц изучалось фармакодинамическое действие инклизирани натрия: оценка дозозависимого эффекта и влияние на концентрацию PCSK-9 и ЛНП, продолжительность эффекта (наблюдение до 84 дней). Затем программа была продолжена до срока 1 год от дня введения 1-й дозы.

Расширенная версия этого исследования была выполнена в группе, включившей 501 пациента с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, обусловленным атеросклерозом (69%), имевших повышение уровня холестерина ЛНП свыше 70 мг/дл или эквивалентный риск (сахарный диабет 2-го типа, семейная гиперлипидемия (6%) с повышением холестерина ЛНП свыше 100 мг/дл) [11–13]. Участники исследования разделялись на 3 группы: получавшие одинарную дозу инклизирани (300 мг/п/к в 1-й день); получавшие дозу инклизирани на 1-й и повторно на 90-й день; группа плацебо. Большинство участников (65%) мужчины, средний возраст в группе — 63 года. Исходный уровень ХС-ЛНП составил 128 мг/дл. Больные находились на максимально переносимых дозах гипополипидемической терапии при сохранявшемся недостаточном эффекте в отношении снижения ХС-ЛНП: 73% пациентов получали статины и 31% — эзетимиб. В исследовании изучались и были выработаны оптимальные дозировки подкожно введенного инклизирани натрия (200–300–500 мг) в сравнении с плацебо при однократном (в 1-й день) введении или двухкратном введении 100–200–300 мг инклизирани (повторное введение на 90-й день). Оптимальным было признано двухкратное подкожное введение 300 мг инклизирани натрия в 1-й день и через 3 мес, позволившее удерживать на протяжении года сниженный не менее чем на 20% от базального уровня ХС-ЛНП в плазме. Доказан сохраняющийся длительное время (до 10 мес) выраженный эффект в виде снижения ХС-ЛНП, превышающий 20% от исход-

Обобщенные данные по сравнению эффекта Инклизирана (миРНК) и эволокумаба (моноклональные антитела) на липидные показатели (по публикации N. Michail, 2020) [17]

Pooled data comparing the effect of Inclisiran (miRNA) and evolocumab (monoclonal antibodies) on lipid parameters (Michail N, 2020) [17]

Показатель	Инклизиран	Эволокумаб
Механизм действия	Ингибирование синтеза PCSK-9 оглушением миРНК PCSK-9	Прямое связывание и ингибирование PCSK-9
Частота п/к введения	1-й, 90-й день, затем через полгода	Каждые 2—4 нед
Снижение ХС-ЛНП*	От –48 до –52%	–55%
Снижение ХС-нелНП*	–43,3—–47%	–50%
Влияние на ХС-ЛВП*	+5,1—+6,1	+6—+12%
Действие на ТГ*	–7,0—–12,6%	–6—+17%
Аро В*	–38,9—–43,1%	–40—–50%
Лп(а)*	–18,6—–25,6%	–25—–27%
Влияние на исходы ССЗ	Ожидается снижение числа конечных точек; количество наблюдений недостаточно	Значительное снижение неблагоприятных исходов, примерно на 15%
Частота п/к введений	Каждые полгода	Каждые 2—4 нед

Примечание. * — сравнение с плацебо; ЛВП — липопротеины высокой плотности; ЛНП — липопротеины низкой плотности; миРНК — малая интерферирующая РНК; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин.

ного. Несмотря на введение препарата с большим интервалом времени, на протяжении всего периода наблюдения отмечалось отсутствие флуктуаций в уровне ХС-ЛНП. Это важно, поскольку колебания уровня ХС-ЛНП имеют неблагоприятное влияние на прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) [14]. Исследование позволило выбрать оптимальный режим дозирования препарата, при котором отмечался стабильный длительный (не менее года) эффект препарата, что разительно отличает его от существующих липидснижающих препаратов. На 180-й день наблюдения показано, что при двухдозовом режиме приема отмечалось снижение ХС-ЛНП на 52,6% (разброс значений от –57,1 до –48,1%), О-ХС — на 33,2±11,3%, ХС нелНП — на 46,0±14,6%, триглицеридов — на 14,2% (разброс от –26,4 до 5,4%), ЛПОП — 16%, Лп(а) снизился на 25,6%, СРБ — на 16,7%. Концентрация в крови PCSK-9 снизилась на 69,1% (!) по сравнению с исходным уровнем. Не отмечено возможных влияний проводимой терапии на лабораторные показатели — формула крови, концентрация в крови цитокинов (TNF-альфа, ИЛ-6), возможно-го появления антител к препарату при различных режимах дозирования, влияние на биомаркеры. Нежелательных изменений лабораторных показателей не выявлено [15].

Долговременное (многomesячное) действие инклизирана позволяет рекомендовать его по уникальной схеме введения: начально инклизиран вводится 2 раза (изначально, через 3 мес, затем повторение каждые 6 мес). Это уникальная особенность инклизирана отличает его от препаратов МАТ (алирокумаб, эволокумаб), инъекцию которых надо повторять каждые 2—4 недели. При сравнении инклизирана (миРНК) и эволокумаба (МАТ) отмечаются определенные различия в эффектах двух препаратов, ингибирующих PCSK-9 [16]. Инклизиран ингибирует продукцию (оглушает синтез), а препараты МАТ — ингибируют PCSK-9: поэтому общая концентрация в плазме белка PCSK-9 после инклизирана снижается, а после МАТ — растет. При этом концентрация в плазме свободного PCSK-9 в обоих случаях снижается. Инклизиран действует внутриклеточно, МАТ — внеклеточно. Понижающий эффект в отношении ХС-ЛНП и Лп(а) выражен у МАТ несколько больше. Частота побочных реак-

ций после подкожной инъекции инклизирана не отличалась от плацебо, за исключением местных реакций. Локальные реакции после подкожного введения инклизирана встречаются чаще, чем после МАТ. Среди нежелательных реакций отмечались также миалгии, головные боли, утомление, ринофарингит, головокружение, боли в спине, повышение артериального давления, однако частота этих явлений (всего около 4%) была одинаковой с группой плацебо [12].

В дальнейшем были продолжены наблюдательные исследования на группах больных высокого риска (*ORION-3, -4, -8, -10, -11, -15*, программа VICTORION), исследования у лиц, имеющих гомо- или гетерозиготные формы семейной гиперлипидемии, клинико-фармакологические исследования у больных с почечной или печеночной недостаточностью (*ORION-6, -7*) [18, 19].

Наблюдательные исследования у лиц высокого риска сердечно-сосудистых осложнений

ORION-3 является дальнейшим продолжением и развитием исследования *ORION-1* после завершения последнего в 2018 г. При промежуточном анализе показано устойчивое, без флуктуаций, наблюдавшееся на протяжении 22 мес снижение концентрации ХС-ЛНП. [16]. Завершение *ORION-3* предполагается в 2022 г. [20]. Сравнение с другим гиполипидемическим средством — эволокумабом, проведенное в *ORION-3*, показало, что эффекты олигонуклеотидов миРНК и моноклональных антител по степени своего влияния на уровень ХС-ЛНП были сопоставимы при значительном превосходстве инклизирана по длительности эффекта по сравнению с существующими гиполипидемическими препаратами, включая препараты МАТ. *ORION-4*, продолжающееся в настоящее время многоцентровое (180 центров из США и Великобритании) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по вторичной профилактике атеросклеротических заболеваний, изучает возможное влияние на прогноз сосудистого заболевания. Контролируемое исследование выполняется по дизайну рандомизированного, двойного

слепого, плацебо-контролируемого вмешательства. Планируется включить 15 тыс. лиц в возрасте 55 лет и старше, имеющих сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное атеросклерозом: перенесшие инфаркт миокарда, ишемический инсульт, атеросклероз нижних конечностей. Участники должны получать 300 мг инклисирана натрия в виде п/к инъекции или плацебо в 1-й день (при рандомизации), затем в 90-й день, и в последующем каждые 6 мес. Окончание исследования предварительно намечено на 2024 г. (с возможным его дальнейшим продлением) [16, 20].

В исследовании ORION-8 изучается эффект инклисирана у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Планируется завершение в 2023 г.

Результаты проведенных исследований *ORION-9*, *ORION-11* в настоящий момент предоставляют наибольший объем информации о влиянии инклисирана на липидный обмен у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21–23]. Исследования III фазы *ORION-9*, *-10*, *-11* оценивали эффективность и безопасность инклисирана у больных с сердечно-сосудистой патологией, обусловленной атеросклерозом или эквивалентами ее по степени риска. Исследования включали больных с гетерозиготной формой семейной гиперлипидемии. Препарат вводили в 1-й день наблюдения, затем на 90, 270, и 450-й день. На 510-й день наблюдения препарат стойко понизил уровень ХС-ЛНП на 51,3% или в абсолютных значениях на 51,3% мг/дЛ в исследовании *ORION-10* и на 45,8% в *ORION-11* [23]. Столь выраженное снижение ХС-ЛНП отмечено у больных, независимо от вариантов генетического дефекта. Аналогичное снижение характерно и для применения МАТ. Отмечено снижение концентрации Лп(а) на 17,2–25,6%. Не отмечено различий между группами плацебо и инклисирана по неблагоприятным исходам, случаям онкологических заболеваний, по лабораторным показателям (трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, креатинфосфокиназа, повышение креатинина, количество тромбоцитов). Зафиксировано некоторое увеличение по сравнению с плацебо случаев местных реакций на введение — 3,7 против 0,6%. В группе инклисирана отмечено незначительное число гриппоподобных симптомов и учащение случаев бронхита при равной частоте риносинуситов и бронхитов в обеих группах на протяжении периода наблюдения. У 2–2,5% обследованных обнаружилось антитела к препарату, однако такой уровень антител не был связан с принимаемым препаратом и имеет неспецифический характер [23]. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на приеме инклисирана в исследованиях *ORION-10* и *ORION-11* составила 7,4–7,8% против 10,2–10,3% на плацебо при статистически недостаточном числе наблюдений [23]. Эти выводы нуждаются в дальнейшем подтверждении на должном статическом уровне; вероятность подтверждения такого влияния высока.

Исследования у лиц с гомо- или гетерозиготной формой семейной гиперлипидемии

Достижение целевых уровней ХС-ЛНП и общего холестерина при проведении липидснижающей терапии среди больных с семейными формами гиперлипидемии представляют значительную трудность, даже при применении максимально переносимых доз липидснижающих препаратов. Поэтому с учетом данных об эффекте инклисирана в исследовании *ORION-1* исследователи сразу же обратили

внимание на возможность его использования у больных со строгой генетической детерминированностью гиперлипидемии. Исследование *ORION-2* представляет собой пилотное изучение эффекта инклисирана натрия у больных семейной гомозиготной гиперлипидемией [24]. В исследовании было включено 4 больных, имевших генетически подтвержденный дефект кодирования рецептора ЛНП. После двукратного введения препарата, длительность наблюдения составила 180 дней. Снижение через полгода ХС-ЛНП составило от –17,5 до –37,0%, а снижение концентрации PCSK-9 в плазме составило от –40,5 до –80,5%. Наблюдение до 10 мес не выявило каких-либо нежелательных явлений, отклонений лабораторных (за исключением характеризующих вмешательство на липидный обмен) показателей. В дальнейшем этот опыт был использован при организации масштабного исследования инклисирана натрия при гомозиготной форме семейной гиперлипидемии — *ORION-5* [25], а также *ORION-8*, *-9*, *-13*. Отбор больных в эти исследования происходил по строгим критериям, применялось генетическое подтверждение носительства мутаций, геномное исследование родителей, клинические признаки (ксантомы сухожилий и др.). В исследовании *ORION-5* продолжено изучение эффекта инклисирана на дислипидемию у больных 18–80 лет с гомозиготной формой семейной гиперлипидемии, подтверждаемой данными генетического анализа или уровнем ХС-ЛНП свыше 500 мг/дЛ в сочетании с появлением ксантом в возрасте до 10 лет, или включало лиц с гетерозиготной формой при подтверждении гетерозиготного носительства у обоих родителей [25]. Длительность вмешательства составила 630 дней. Гетерозиготные больные с высоким сердечно-сосудистым риском наблюдались и в исследованиях *ORION-3* и *ORION-8*. Продолжающиеся исследования *ORION-13* и *ORION-16* оценивают возможность применения инклисирана в подростковом и юношеском возрасте, с гомо- или гетерозиготной формой семейной гиперлипидемии. В этих исследованиях годовичное двойное слепое сравнение инклисирана и плацебо у гомозиготных (*ORION-13*) и гетерозиготных (*ORION-16*) юношей 12–17 лет, причем у лиц, вошедших в группу плацебо, терапия будет продолжена основным препаратом дополнительно в течение года [26].

Исследование *ORION-14*, выполняемое в настоящее время в Японии, ставит задачу оценить фармакокинетику и фармакодинамику инклисирана у больных коронарной болезнью или с высоким риском ее развития при семейной гетерозиготной форме при назначении максимально переносимых доз статинов. Под наблюдением находится 308 больных. Завершение исследования было намечено на октябрь 2022 г.

Исследование *ORION-15* ставит задачу, аналогичную исследованию *ORION-14*, но на больных из популяции Китая; публикации на данный момент отсутствуют.

Дальнейшее изучение действия инклисирана при гетеро-гомозиготной формах семейной гиперлипидемии будет продолжено в планируемых исследованиях *ORION-19* (среди гомозигот) и *ORION-20* (у гетерозигот).

Клинико-фармакологические исследования у здоровых и больных с почечной или печеночной недостаточностью

Основные отличия клинико-фармакологических показателей инклисирана относятся к области фармакодинамики. Фармакокинетика инклисирана принципиально не отлича-

ются от таковой у средств предыдущих поколений препаратов. Инклизирани не подвержен действию ферментов цитохромов печени и взаимодействует с белками-транспортёрами, так как имеет особый путь проникновения внутрь клетки. Данные об отсутствии сведений о серьезных побочных явлениях у инклизирани могут свидетельствовать о высокой селективности его действия. Пик концентрации инклизирани в плазме у здоровых лиц после подкожного введения регистрируется через 4 ч. До 80% инклизирани выводится через почки. Через 48 ч препарат не определяется в крови. Однако время исчезновения препарата в крови контрастирует с непривычной для прежних поколений препаратов продолжительностью фармакодинамического эффекта на концентрацию PCSK-9 и ХС-ЛНП. Это объясняется тем, что эффект препарата определяется не концентрацией его в плазме, а происходящими внутри клетки реакциями, приводящими к длительному ингибированию синтеза белка PCSK-9 под влиянием конъюгатов, не подверженных быстрому разрушению внутриклеточными эндонуклеазами. У больных хронической почечной недостаточностью (ХБП) площадь под кривой концентрации инклизирани несколько увеличивается по сравнению со здоровыми лицами, однако это не требует титрования дозы препарата, так как он не определяется в крови уже через двое суток. У больных с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (Child-Pugh класс А–В, при классе С исследования не проводились) эффекты препарата несколько замедляются, но изменение дозировки также не требуется [27].

Исследование ORION-7 включало данные о 24 больных с нормальной и мягкой, умеренной и тяжелой формой ХБП [18]. В исследовании была проведена оценка состояния почек при терапии инклизирани. Инклизирани не определялся в плазме уже через 48 ч у всех обследованных, больных и здоровых. Показатели концентрации PCSK-9 достоверно снизились по сравнению с плацебо на 60-й день назначения от $79,8 \pm 4,9\%$ до $67,9 \pm 16,4\%$ ($p < 0,001$ по отношению к плацебо). Показатели концентрации ХС-ЛНП также снизились по сравнению с эффектом плацебо при разных степенях ХБП на 57,6–31,5%. Нарушенная функция почек не сказывалась на фармакодинамическом эффекте инклизирани.

Изучение фармакокинетики и фармакодинамики инклизирани у больных с патологией печени выполнено в работе D. Kallend и соавт. [19]. После однократной дозы инклизирани 300 мг у 16 больных с мягкой (Child-Pugh А) и умеренной (Child-Pugh В) печеночной недостаточностью и у 12 здоровых лиц пик концентрации отмечался через 4–6 ч; через 2-е суток препарат в плазме не определялся. Снижение концентрации PCSK-9 и ХС-ЛНП было подтверждено при наблюдении на протяжении 2 мес. Побочных явлений не отмечено. Полученные фармакодинамические и фармакокинетические показатели позволяют охарактеризовать инклизирани как безопасный, хорошо переносимый больными с нарушенной функцией печени, препарат [19].

Исследования инклизирани по программе VICTORION

В настоящее время ведется еще одна международная многоцентровая программа исследований по инклизирани — VICTORION, планирующая проведение серии исследований — VICTORION-INITIATE (около 15 тыс. участников, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющими гиперлипидемию), VICTORION-2 PREVENT (вторичная профилактика ИБС среди 15 тыс. больных с оценкой прогноза по твердым конечным точкам), VICTORION-INCEPTION (больные перенесшие острый коронарный синдром).

Исследование VICTORION-2 PREVENT ставит своей задачей изучение влияния терапии инклизирани на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у более широкого круга больных с дислипидемиями [28, 29]. Метаанализ имеющихся данных, проведенных ранее исследований по влиянию инклизирани на прогноз, указывает на возможность подтверждения положительного эффекта лечения, однако необходимо проведение исследования, обладающего достаточной статистической мощностью [30]. Эта точка зрения поддерживается в работе A. Pirillo и A. Catapano [31].

Терапевтическая ниша инклизирани

Препарат показан прежде всего больным, у которых при приеме максимально переносимых доз ЛЛТ статинов, эзетимиба или их комбинации не удается достичь целевого уровня ЛНП, чтобы сделать возможной стабилизацию процесса у коронарных больных или предотвратить раннее развитие ИБС у молодых лиц с гомозиготной формой дислипидемии. Предстоит решить вопрос: в каком возрасте необходимо начинать терапию инклизирани у детей с доказанной генетическим исследованием гомозиготной формой семейной гиперлипидемии? Применение инклизирани у больных, у которых не требуются высокие дозы статинов для достижения целевого уровня гиполипидемического эффекта, находится в стадии изучения [ORION-PREVENT-2] [28].

Хотя вероятность серьезных побочных явлений, судя по имеющимся на сегодня данным, минимальна, остается нерешенным вопрос экстренного лечения в случае возможного их возникновения [31]. Можно предполагать, что у части больных инклизирани поможет решить проблему не приверженности больных к лечению дислипидемии. Высокая стоимость лечения служит сегодня серьезным препятствием для реального широкого применения препарата на практике.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agarwal N, Dasaraghi PVN, Mohammed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK. RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2003;67(4):657-685. <https://doi.org/10.1128/MMDR.67.4.657-685.2003>
2. Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):532-541.
3. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):99-109.
4. Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Lipid metabolism correction by antisense technology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):532-541. (In Russ.).

- Афанасьева ОИ, Езхов МВ, Покровский СН. Antisens oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipid-lowering drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):99-109. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109>
4. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
 5. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклизирановая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):57-62. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV. Inclisiran — a new era in lipid lowering therapy. *Kardiologiia*. 2022;62(6):57-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.1018087/cardio.2022.6.n2115>
 6. Bellosta S, Rossi C, Alieva AS, Catapano AL, Corsini A, Baragetti A. Cholesterol Lowering Biotechnological Strategies: A preclinical perspective review. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07293-w>
 7. Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the Art and Future Perspectives. *BioDrugs*. 2022;36(5):549-571. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00549-3>
 8. Zhou Y, Teng P, Montgomery NT, Li X, Tang W. Development of Triantennary N-acetylgalactosamine Conjugates as Degradable for Extracellular Proteins. *ACS Central Science*. 2021;7(3):499-506. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00146>
 9. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Add-On Therapy to Lower Cholesterol Among Certain High-Risk Adults. 2021. [www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults/2022](http://fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults/2022)
 10. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE, Hutabarat RM, Clausen VA, Karsten V, Cehelsky J, Nochr SV, Kotelianski V, Horton J, Mant T, Chiesa J, Ritter J, Munisamy M, Vaishnav AK, Gollob JA, Simon A. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60-68. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
 11. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):41-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609243>
 12. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RPT, Turner T, Visseren FLJ, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJP. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:1430-1440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>
 13. Ray KK, Stoekenbroek R, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP. Effect of 1 or 2 Doses of Inclisiran on Low Density Cholesterol Levels. One-Year Follow-Up of the ORION-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(11):1067-1075. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3502>
 14. Bangalore S, Fayyad R, Messeri FH, Laskey R, DeMicco DA, Kastelein JJP, Waters DD. Relation of Variability of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Blood Pressure to Events in Patients With Previous Myocardial Infarction from the IDEAL Trial. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(3):379-387. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.037>
 15. Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, Wright RS, Kallend D, Wijngaard P, Stoekenbroek R, Kastelein JJ, Ray KK. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1. *Cardiovascular Research*. 2021;117:284-291. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa077>
 16. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: A Novel Agent for Lowering Apolipoprotein B-containing Lipoproteins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2021;78(2):157-174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
 17. Michail N. Update on Inclisiran for Treatment of Hypercholesterolemia. *Journal of Diabetes Research Reviews & Reports*. 2020;2(2):1-3. [https://doi.org/10.47363/JDRR/2020\(2\)106](https://doi.org/10.47363/JDRR/2020(2)106)
 18. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, Leiter LA, Kastelein JJP, Ray KK, Kallend D. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(1):77-89. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021>
 19. Kallend D, Stoekenbroek R, He YL, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *Clinical Cardiology*. 2022;16(2):208-219. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.01.001>
 20. Kosmas CE, Estrella AM, Skavdis A, Genao EP, Martinez I, Guzman E. Inclisiran for Treatment of Cardiovascular Disease: S Short Review on the Emerging Data and Therapeutic Potential. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:1031-1037. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S230592>
 21. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP, for the ORION-9 Investigators. Inclisiran for Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520-1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
 22. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
 23. Wright RS, Ray KK, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, Leiter LA, Landmesser U, Schwartz GG, Friedman A, Wijngaard PLJ, Conde GL, Kastelein JJP, ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *JACC*. 2021;77(9):1182-1193. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.058>
 24. Howing GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: the ORION-2 pilot study. *Circulation*. 2020;141(22):1829-1831. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044431>
 25. ClinicalTrials.gov. A Study of Inclisiran in Participants With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFM) (ORION-5). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03851705
 26. Rajman MD, Schweizer A, Peterson ALH, Bruckert E, Stratz C, Defesche JC, Hegele RA, Wiegman A. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous familial hypercholesterolemia. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(9):1361-1368. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac025>
 27. European Medicines Agency. Leqvio 284 mg solution for injection in pre-filled syringe: summary of product characteristics. 2021; ema.europa.eu
 28. ClinicalTrials.gov. NCT0503428, Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants with Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2P).
 29. Scicchitano P, Milo M, Mallamaci R, De Palo M, Caldarola P, Massari F, Gabrielli D, Colivicchi F, Ciccone MM. Inclisiran in lipid management: A Literature overview and future perspectives. *Biomedicine & Pharmacology*. 2021;143:112227. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112227>
 30. Khan SA, Naz A, Masood MQ, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:69-73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>
 31. Pirillo A, Catapano AL. Inclisiran: How Widely and When Should We Use It? *Current Atherosclerosis Reports*. 2022;24(10):803-811. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01056-0>

Поступила 04.10.2022

Received 04.10.2022

Принята к печати 18.10.2022

Accepted 18.10.2022

Секреторная активность мезенхимальных клеток эпикарда и жировой ткани в условиях провоспалительного и противовоспалительного микроокружения

© Е.С. ЗУБКОВА¹, К.В. ДЕРГИЛЕВ¹, А.А. ГУСЕВА¹, Е.И. РАТНЕР¹, М.Ю. МЕНЬШИКОВ¹, Е.В. ПАРФЕНОВА^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обнаружены практически во всех тканях и активно используются в регенеративной медицине благодаря своей способности к секреции ростовых факторов и цитокинов. Восстановление поврежденной сердечной ткани также связано с формированием мезенхимальных клеток (МК) из эпикарда в результате активации эпителиально-мезенхимального перехода. В ходе регенеративных процессов, начинающихся при повреждении ткани, МСК находятся под воздействием гуморальных факторов внеклеточного микроокружения, меняющегося по мере восстановления ткани.

Цель исследования. Оценить влияние факторов контролируемого микроокружения на секреторную активность МК эпикарда и МСК жировой ткани (МСК ЖТ).

Результаты. Мы обнаружили, что МК эпикарда и МСК ЖТ характеризуются высоким уровнем секреции ростовых факторов FGF2 и VEGF, факторов дифференцировки воспалительных клеток G-CSF и GM-CSF и медиаторов воспаления MCP1 MCP3, RANTES, IL6, IL8. Секрета противовоспалительных интерлейкинов IL4, IL13, IL1Ra была умеренной или низкой. Несмотря на то что в целом секреция большинства факторов активнее в МК эпикарда, МСК ЖТ в большинстве случаев демонстрировали более выраженный ответ на действие интерлейкина-4 (IL4), фактора некроза опухолей (TNF α) и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) — липополисахарид (LPS) и полиинозиновую-полицитидиловую кислоту (p(I:C)).

Заключение. Проведенное исследование выявило существенные различия в секреторной активности и способности к регуляции секреции между МК эпикарда и МСК ЖТ, отражающими специфику молекулярных механизмов, опосредующих эти процессы. Полученные данные расширяют представления о репаративных свойствах эпикарда и могут быть использованы в разработке подходов к лечению заболеваний сердца.

Ключевые слова: эпикард, мезенхимальные стволовые клетки, эпителиально-мезенхимальный переход, цитокины, ростовые факторы, секреция, воспаление.

Информация об авторах:

Зубкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>
Дергилев К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>
Гусева А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2933-7374>
Ратнер Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0920-4029>
Меньшиков М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>
Парфенова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>
Автор, ответственный за переписку: Меньшиков М.Ю. — e-mail: myumensh@mail.ru

Как цитировать:

Зубкова Е.С., Дергилев К.В., Гусева А.А., Ратнер Е.И., Меньшиков М.Ю., Парфенова Е.В. Секреторная активность мезенхимальных клеток эпикарда и жировой ткани в условиях провоспалительного и противовоспалительного микроокружения. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):38–45. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704138>

Secretory activity of epicardial and adipose mesenchymal cells in pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment

© E.S. ZUBKOVA¹, K.V. DERGILEV¹, A.A. GUSEVA¹, E.I. RATNER¹, M.YU. MENSNIKOV¹, YE.V. PARFYONOVA^{1, 2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the influence of controlled microenvironment factors on secretory activity of epicardial and adipose mesenchymal cells.

Results. We found that epicardial and adipose mesenchymal cells were characterized by active secretion of growth factors (FGF2 and VEGF, inflammatory cell differentiation factors G-CSF and GM-CSF, inflammatory mediators MCP1 MCP3, RANTES,

IL6, IL8). Release of anti-inflammatory interleukins IL4, IL13, IL1Ra, was moderate or low. In general, release of most factors was more active in epicardial mesenchymal cells. Nevertheless, adipose mesenchymal cells had more pronounced response to interleukin-4 (IL4), tumor necrosis factor (TNF) and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), i.e. lipopolysaccharide (LPS) and polyinosinic:polycytidylic acid (p(I:C)).

Conclusion. We revealed significant differences in secretory activity and regulation ability between epicardial and adipose mesenchymal cells. These differences determine specificity of molecular mechanisms mediating these processes. The findings expand understanding of reparative properties of epicardium and can be used in development of approaches to the treatment of heart diseases.

Keywords: epicardium, mesenchymal stem cells, epithelial-mesenchymal transition, cytokines, growth factors, secretion, inflammation.

Information about the authors:

Zubkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0512-3670>

Dergilev K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2712-4997>

Guseva A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2933-7374>

Ratner E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0920-4029>

Menshikov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>

Parfyonova Ye.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>

Corresponding author: Menshikov M.Yu. — e-mail: myumensh@mail.ru

To cite this article:

Zubkova ES, Dergilev KV, Guseva AA, Ratner EI, Menshikov MYu, Parfyonova YeV. Secretary activity of epicardial and adipose mesenchymal cells in pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):38–45. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704138>

Введение

Разработка и совершенствование подходов к успешному восстановлению и регенерации поврежденного миокарда остается актуальной проблемой современной кардиологии, требующей решения. В течение последних десятилетий внимание исследователей привлечено к изучению клеточных и молекулярных механизмов репарации, в которых существенную роль играют мезенхимальные стволовые клетки (МСК). МСК обнаруживаются практически во всех органах и тканях организма, активно участвуя в их формировании, росте и жизнедеятельности [1]. В настоящее время разработаны методы эффективного получения МСК из ряда тканей, что позволяет успешно использовать их в регенеративной медицине. МСК образуются в результате дифференцировки периваскулярных или муральных клеток — перицитов [2] — и могут быть выделены из любой васкуляризированной ткани [3].

В последние годы внимание исследователей, занимающихся проблемой эмбриогенеза сердца и его репарации, привлечено к роли в этих процессах эпикарда — мембраноподобного слоя, покрывающего миокард снаружи и представленного гетерогенной популяцией клеток. В эмбриональный период эпикард играет ключевую роль в развитии сердца, подвергаясь эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) с образованием гладкомышечных сосудистых клеток, перицитов, фибробластов и ряда других, мигрирующих в миокард и участвующих в формировании сосудистого русла и образовании внеклеточного матрикса. Эта эмбриональная программа активируется во взрослом состоянии при повреждении сердечной ткани, давая начало клеткам, играющим роль в образовании сосудистой ткани, а также паракринно стимулирующим репаративные процессы [4]. Из выделенных эпикардиальных клеток *in vitro* можно получить мезенхимальные, индуцируя ЭМП с помощью трансформирующего ростового фактора β (TGFB) [5] или при низкой плотности клеточной культуры [6]. Полученные таким образом эпикардиальные мезенхимальные клетки (МК)

морфологически напоминают МСК, экспрессируют в большом количестве мезенхимальные маркеры CD44, CD90, CD105 и HLA-ABC и могут дифференцироваться в остеогенном направлении [6]. В ряде исследований было показано, что эпикардиальные МК обладают способностью дифференцироваться и в адипоциты при участии рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором- γ (PPAR- γ), рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1-R), прокинетина-2, предсердного натрийуретического пептида (ANP) и сигнального пути Notch [7–11]. Суммируя вышеизложенные данные, можно предположить, что в результате ЭМП из эпикарда образуются МК, по многим своим характеристикам напоминающие МСК.

Накопленный к настоящему моменту экспериментальный опыт свидетельствует, что МСК, также как и иммунные клетки (лимфоциты и макрофаги) [12, 13] способны менять свой фенотип в условиях про- и противовоспалительного микроокружения [14]. В то же время данные, характеризующие аналогичные процессы в эпикардиальных МК, на текущий момент отсутствуют.

В настоящей работе проведен сравнительный анализ секреторного профиля МК, получаемых из эпикарда и МСК жировой ткани (МСК ЖТ), и выявлены специфические особенности его изменения в ответ на действие IL4, фактора некроза опухолей (TNF α) и патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) — липополисахарид (LPS) и полиинозиновая-полицитидиловая кислота (p(I:C)).

Материал и методы

Получение клеток эпикарда

Клетки эпикарда были получены из ушка правого предсердия в ходе операции аорто-коронарного шунтирования, проводимой в Отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России

с письменного согласия пациента. Исследование одобрено Этическим комитетом данного учреждения. Выделение клеток эпикарда проводили по описанной методике [6]. Клетки культивировали на культуральном пластике, покрытом желатином (Sigma), в среде M199/DMEM (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с низким содержанием глюкозы с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, антибиотиков и 10 мкМ ингибитора SB431542 (Miltenyi Biotec, Германия). Среду меняли каждые двое суток. Эпителиально-мезенхимальный переход клеток эпикарда индуцировали добавлением 10 нг/мл TGF β (R&D Systems, США) на 3 дня.

МСК ЖТ были получены из коллекции человеческих биоматериалов Института Регенеративной медицины (Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, collection ID:MSU_MSC_AD; repository catalogue at www.human.depo.msu.ru). Клетки культивировали в среде роста ADSC Basal Medium (PT-3273) с добавками ADSC-GM Supplement Kit (PT-4503) (Lonza, Швейцария) до достижения 70–80% конfluence. Далее клетки пассировали, применяя раствор Версена и 0,05% раствор трипсина. В работе использовались клетки не старше 4 пассажа.

Подготовка кондиционированных сред

Клетки эпикарда предварительно инкубировали в присутствии 10 нг/мл TGF β для перевода их в мезенхимальное состояние. МСК культивировали до 60–70% конfluence. Агонисты TLR-рецепторов — бактериальный LPS (10 нг/мл) и *p*(I:C) (1 мкг/мл) (Sigma-Aldrich-Merck) — добавляли на 1 ч, далее клетки отмывали 3 раза средой культивирования и собирали кондиционированные среды через 48 ч после индукции поляризации. Для изучения возможности влияния цитокинов на профиль секреции использовали IL4 (25 нг/мл) и TNF α (5 нг/мл). Клетки инкубировали в присутствии данных цитокинов в течение 18 ч (*overnight*), далее их отмывали 3 раза средой культивирования и собирали кондиционированные среды через 24 ч, которые центрифугировали при 400g 5 мин. Полученный супернатант центрифугировали при 2000g 10 мин, замораживали и хранили при 70 °C не более 1 мес.

Мультиплексный иммуноанализ

Для определения концентрации цитокинов использовали набор MILLIPLEX MAP 41 Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (HCYTMAP-60K-PX4141, Merck KGaA, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Предварительно готовили разведения смеси белковых стандартов и по 25 мкл каждого разведения стандарта; контрольные смеси (предоставлены производителем) и кондиционированные среды вносили в 96-луночный планшет в 2 повтора. Далее в лунки добавляли суспензию флуоресцентных магнитных микросфер, покрытых специфическими аналит-связывающими антителами. Планшет запечатывали фольгой и инкубировали в течение 18 ч при температуре +4 °C на орбитальном шейкере. После этого планшет промывали три раза, инкубировали с детектирующим конъюгированным с биотином антителом в течение 1 ч при комнатной температуре, затем промывали и инкубировали со стрептавидин-фикоэритрином еще 30 мин. Количественную оценку проводили с помощью флуоресцентного анализатора MAGPIX (Luminex, США). Получен-

ные данные оценивались с помощью программного обеспечения xPONENT 4.3.229.0. Концентрацию цитокинов (пг/мл) в кондиционированных средах определяли с помощью кривой зависимости средней интенсивности флуоресценции от концентрации стандарта.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Достоверность между анализируемыми группами данных оценивали с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента (* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$). Тепловые карты средних концентраций цитокинов, нормированных к соответствующим контролям, получены с помощью программы Heatmaper [15].

Результаты и обсуждение

TGF β является мощным стимулятором эпидермально-мезенхимального перехода (ЭМП), дающего начало формированию МК в различных типах тканей [16, 17]. В нашей работе мы оценили образование МК из клеток эпикарда в процессе их культивирования в присутствии TGF β .

Как видно на **рис. 1, а**, добавка TGF β к культуре клеток эпикарда способствует потере ими эпителиальной морфологии и приобретению веретеновидной формы, свойственной МК. Помимо индукции морфологических изменений, TGF β способствует снижению уровня секреции эпидермального фактора роста (EGF), характерного для эпителия [18, 19], и усилению секреции маркеров МК — основного фактора роста фибробластов (FGF2) и сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF (**рис. 1, б**).

Сравнение секреторных профилей МК, получаемых из эпикарда, и «классических» МСК ЖТ (**см. рис. 1, б**) показывает, что обе клеточные популяции секретируют широкий спектр факторов, относящихся к факторам роста (EGF, FGF2, VEGF, PDGFAA), стимуляторам дифференцировки воспалительных и гемопоэтических клеток (G-CSF, GM-CSF, Flt-3L, IL-7), факторам клеточного хемотаксиса (eotaxin, fractalkine, GRO/CXCL1, MDC/CCL22, MCP-3, MCP-1, MIP-1A, RANTES), модуляторам иммунного ответа (IFN α), факторам воспаления (IL-6, IL8) и противовоспалительным факторам (IL4, IL13).

Секреция широкого спектра биологически активных факторов является основной характеристикой МСК, определяющей их роль в естественных процессах репарации. Паракринный эффект опосредует большинство эффектов МСК и при их использовании для лечения ряда заболеваний. В то же время мезенхимальные производные эпикарда секретируют ряд факторов, регулирующих клеточную пролиферацию (FGF-2), дифференцировку (G-CSF, GM-CSF), а также хемотаксис воспалительных клеток (MCP-1, MIP-1 α , RANTES) в более высоких концентрациях, чем МСК ЖТ, что, вероятно, отражает их функции в поврежденном миокарде.

В большинстве тканей МСК имеют собственную нишу, локализуясь вблизи сосудистой сети, и поэтому вступают в тесный контакт с клетками сосудистого русла, а также с клеточными компонентами сосудистого кровотока. В поврежденной области МСК подвергаются многочисленным воздействиям со стороны окружающих клеточных компонентов, их побочных продуктов и ПАМП. Эти воздействия могут вызывать значительные изменения в физиологии

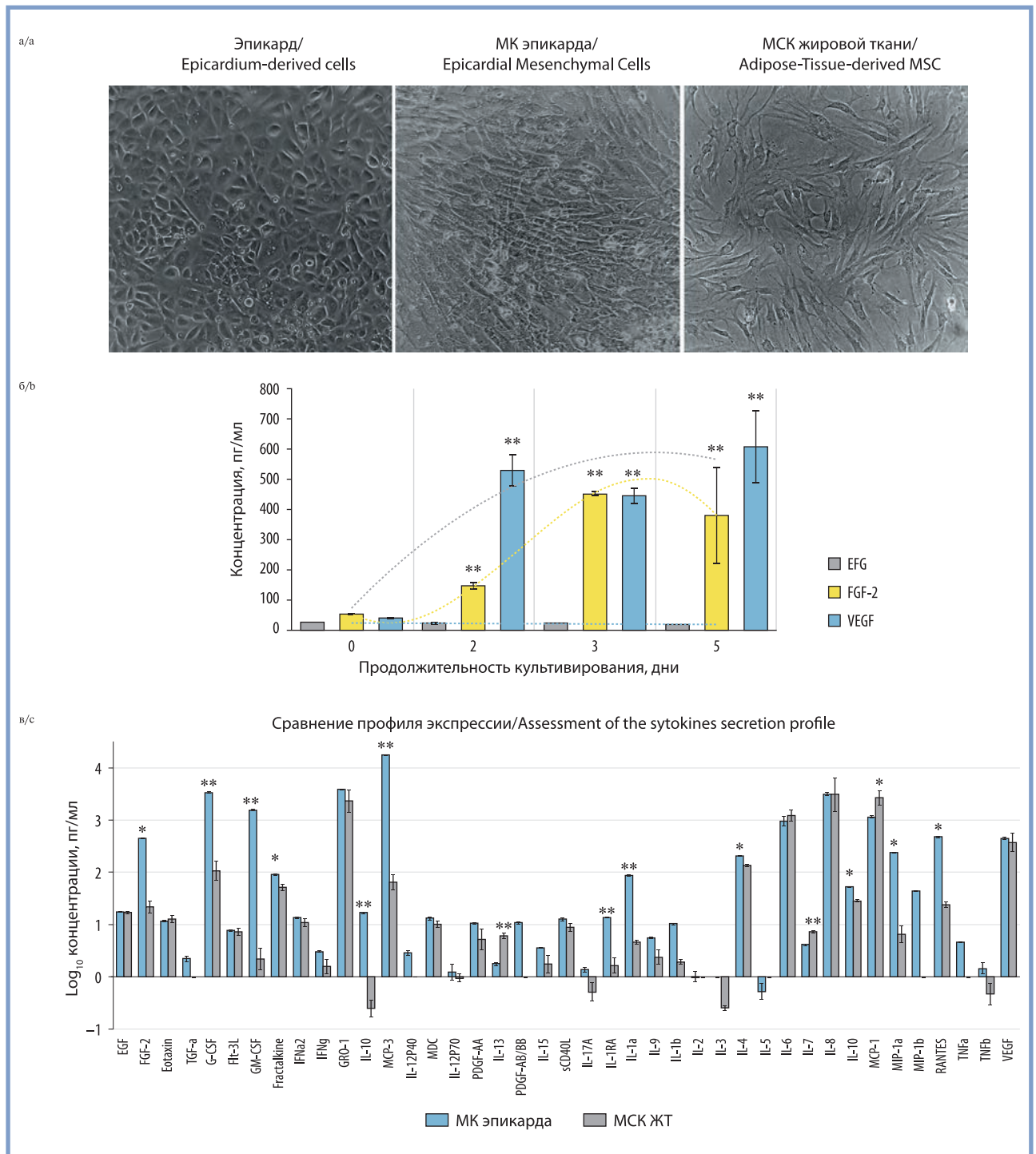


Рис. 1. Результаты исследования.

a — репрезентативные световые фотомикрографии монослая клеток эпикарда человека (слева), МК, полученных из эпикарда путем обработки TGFβ1 (10 нг/мл, 72 ч) (в центре) и МСК ЖТ (справа) при x100 увеличении. Изображения демонстрируют изменения в морфологии клеток в результате эпителиально-мезенхимального перехода; б — гистограмма зависимости секретиции EGF, FGF-2 и VEGF от времени культивирования клеток эпикарда в присутствии 10 нг/мл TGFβ1. Здесь и на рис. 2 концентрации цитокинов в кондиционированных средах оценивались с помощью мультиплексного иммуноанализа (Magpix, Luminex, США). Достоверность отличий исследуемых параметров от исходной временной точки («0»): * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; в — репрезентативные результаты сравнительного мультиплексного иммуноанализа (Magpix, Luminex, США) количества продуцируемых цитокинов в супернатантах МК, полученных из эпикарда человека, и МСК, полученных из жировой ткани.

Fig. 1. Study results.

a — representative light microscope images of human epicardial cell monolayer (left), epicardium-derived mesenchymal cells obtained by TGFβ1 treatment (10 ng/ml, 72 hours) (center) and adipose mesenchymal cells (right) under 100-fold magnification. Images demonstrate changes in cell morphology following epithelial-mesenchymal transition; b — time dependence of EGF, FGF-2 and VEGF release by epicardial cells in the presence of TGFβ1 10 ng/ml. Hereinafter (fig. 2) cytokine concentrations in conditioned media were assessed by multiplex immunoassay (Magpix, Luminex). Significance of differences compared to baseline point («0»): * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; c — representative multiplex immunoassay (Magpix) comparing the amount of cytokine release between human epicardium-derived and adipose tissue-derived mesenchymal cell supernatants.

МСК, влияя на спектр секретируемых факторов. Следовательно, МСК вынуждены адаптироваться к среде, изменяющейся в процессе заживления тканей, и эти адаптивные изменения в физиологии клеток, способствующие жизнеспособности МСК, могут активно использоваться в медицинских целях при создании клеточных популяций, наиболее подходящих для применения в конкретных случаях.

На следующем этапе исследования мы провели сравнительный анализ изменений секреторного профиля МК, получаемых из эпикарда и МСК ЖТ в ответ на действие IL4, TNFα, LPS и p(I:C).

Результаты измерения концентраций цитокинов в кондиционированных средах методом мультиплексного иммунного анализа, представленные на рис. 2, а в виде тепловых карт, свидетельствуют о том, что МК, полученные из клеток эпикарда, и МСК ЖТ существенно изменяют свой се-

креторный профиль в условиях предполагаемого провоспалительного (LPS и TNFα) и противовоспалительного (IL4 и p(I:C)) микроокружения. Эти факторы выбирались на основе группы А. Betancourt и соавт. [14], которые показали, что агонист TLR4 — LPS — и агонист TLR3 — p(I:C) — «поляризуют» МСК по аналогии с макрофагами в про- и противовоспалительный фенотипы. IL4 вошел в исследование, также ориентируясь на его поляризующее действие на макрофаги, а TNFα — основываясь на наших предыдущих наблюдениях [20].

Сопоставление наблюдаемых изменений спектра секретируемых факторов в процессе поляризации выявило существенные различия между МК эпикарда и МСК ЖТ (рис. 2, б). Так, EGF секретируется на одинаковом уровне в обоих типах клеток. Секретия этого фактора усиливается в МК эпикарда после поляризации IL4, в МСК ЖТ — под

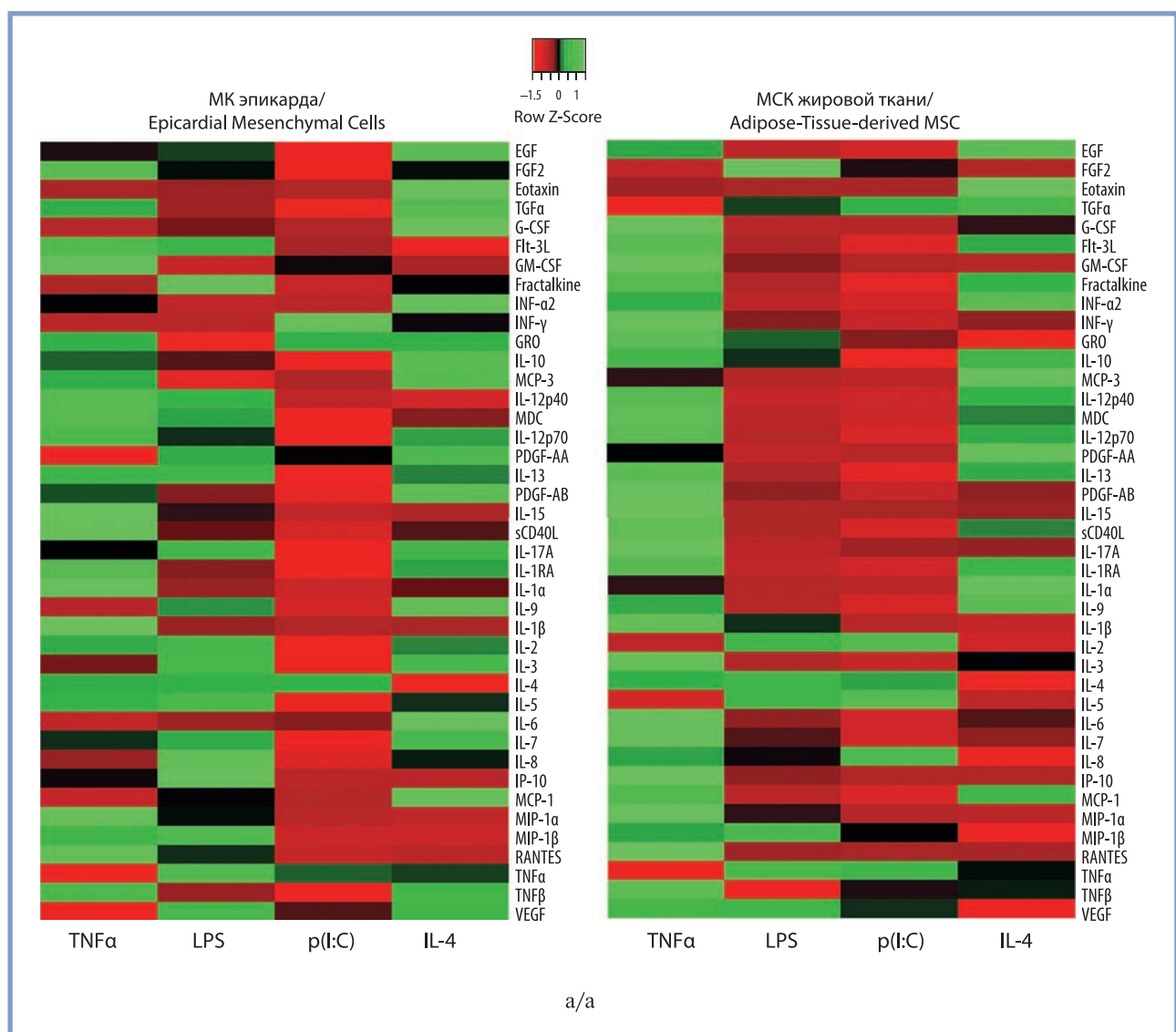


Рис. 2, а. Тепловые карты и гистограммы.

а — тепловые карты средних изменений величин секреции цитокинов и ростовых факторов в условиях стимуляции цитокинами TNFα, интерлейкином-4 или микробными факторами — LPS и p(I:C) — относительно интактного контроля в МК эпикарда и жировой ткани.

Fig. 2, a. Heatmaps and histograms.

а — heatmaps showing average changes in release of cytokines and growth factors under stimulation by cytokines TNFα, IL4 and microbial stimuli (LPS or p(I:C)) compared to intact control in epicardium-derived and adipose tissue-derived mesenchymal cell.

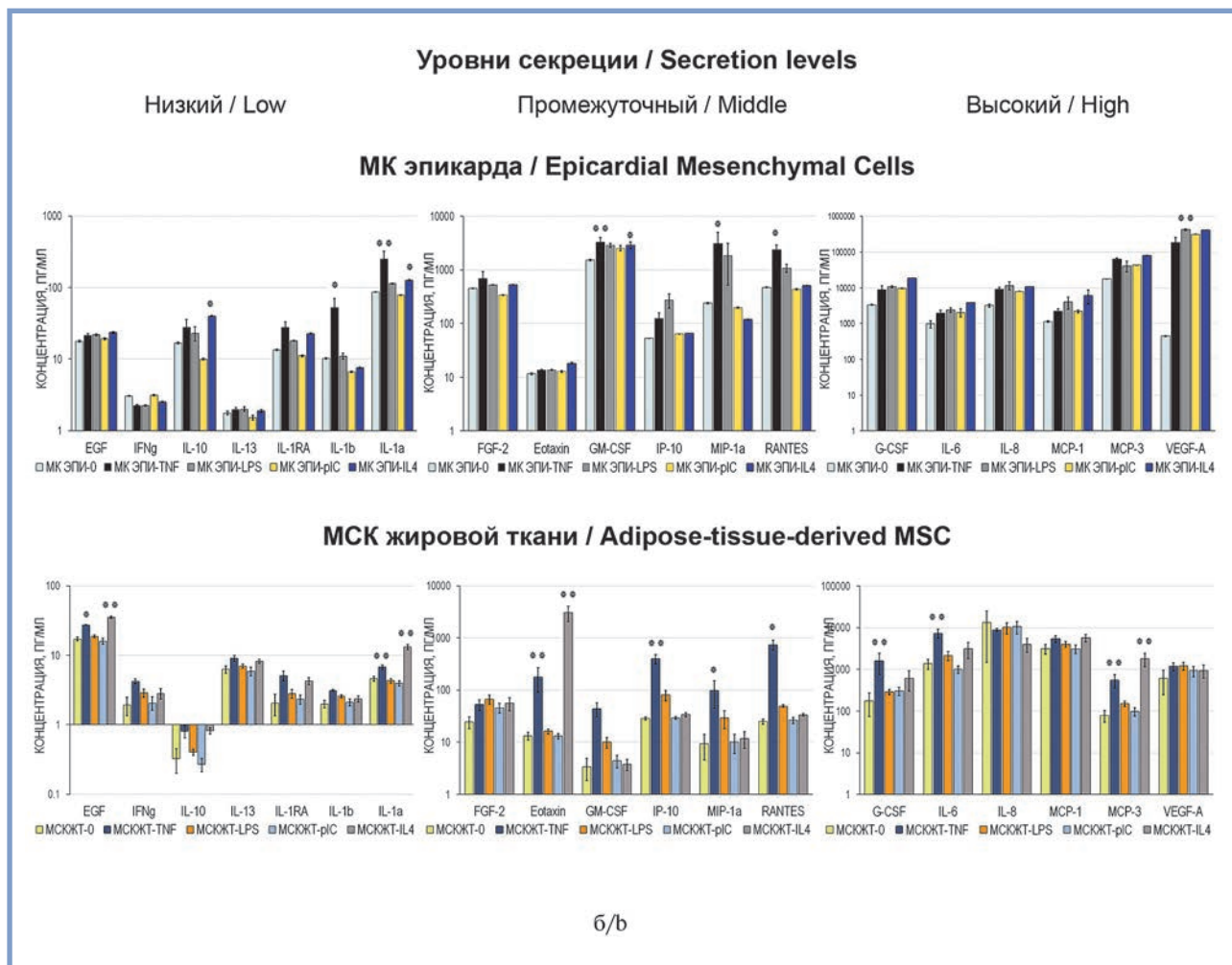


Рис. 2, б. Тепловые карты и гистограммы.

б — гистограммы, характеризующие влияние поляризирующих агентов на секрецию цитокинов низкого, промежуточного и высокого уровня. МСК ЭПИ — МСК эпикарда; МСК ЖТ — МСК жировой ткани. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Fig. 2, b. Heatmaps and histograms.

b — histograms characterizing the effect of polarizing agents on low, intermediate and high cytokine secretion.

влиянием TNF α и IL4. INFg также секретируется обоими типами клеток на одинаковом уровне. В МСК ЖТ секреция этого цитокина усиливается после инкубации с TNF α .

Секреция противовоспалительных цитокинов также имеет свои особенности в обоих типах клеток. IL10 секретируется в высокой степени в МК эпикарда, при этом поляризация IL4 вызывает дополнительное усиление секреции этого цитокина. В МСК ЖТ его содержание близко к следовым количествам. Уровень секреции IL13 существенно выше в МСК ЖТ, чем в МК эпикарда, и не изменяется при поляризации клеток. Уровень секреции IL-1RA выше в МК эпикарда. В обоих типах клеток она усиливается при добавлении TNF α и IL4.

Провоспалительные цитокины, IL1 β и IL1 α , имеют более высокий уровень секреции в МК эпикарда, усиливающийся в присутствии TNF α и IL4. Секреция FGF2 выше в МК эпикарда, чем в МСК ЖТ.

Уровень секреции эотаксина, фактора привлечения эозинофилов, участвующего в развитии аллергических реакций, примерно одинаков в обоих клеточных типах, однако в МСК ЖТ наблюдается его значительное усиление

в присутствии TNF α и драматичное — в присутствии IL4. Эти данные косвенно могут указывать на то, что кондиционированные среды МК эпикарда менее иммуногенны, чем среды МСК ЖТ.

МК эпикарда секретируют большие количества GM-CSF и его экспрессия усиливается при всех видах поляризации, в МСК ЖТ она менее выражена и усиливается только при действии TNF α .

IP10 секретируется на сравнимом уровне в обоих типах клеток, однако в МСК ЖТ его секреция усиливается при добавлении TNF α . Секреция MIP1a более высока в МК эпикарда, в обоих типах клеток наблюдается ее усиление в присутствии TNF α , и в меньшей степени — в присутствии LPS. Секреция RANTES, исходно более высокая в МК эпикарда, в обоих клеточных популяциях увеличивается в присутствии TNF α .

Цитокины, имеющие высокий уровень секреции, сохраняют его в различных условиях поляризации. При этом секреция G-CSF, IL6, MCP3 в МСК ЖТ потенцируется TNF α , однако имеет тенденцию к усилению и в присутствии противовоспалительного цитокина IL-4. В МК эпикарда

секреция ангиогенного фактора VEGF усиливается на несколько порядков при всех видах воздействия, что, видимо, свидетельствует о драматичном усилении ангиогенно-потенциала этих клеток.

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что МК эпикарда и жировой ткани имеют ряд различий как в уровне секретируемых цитокинов, так и в характере их регуляции про- и противовоспалительными факторами. Среди выявляемых факторов секреции можно выделить те, секреция которых усиливается TNF α : IL1 β , GM-CSF, G-CSF, IP10, MIP1A, RANTES, IL6. К цитокинам, секреция которых потенцируется воспалительным фактором (TNF α) и противовоспалительным цитокином IL4, относятся IL1 α , eotaxin, MCP3, и EGF. В то же время секреция ростовых факторов FGF2 и VEGF стимулируется при всех выбранных нами условиях поляризации МСК.

МК эпикарда в целом характеризуются значительно более высоким, чем МСК ЖТ, уровнем секреции цитокинов. С другой стороны, усиление секреции цитокинов клетками жировой ткани под влиянием микроокружения носит более выраженный характер, чем в случае МСК эпикарда. Таким образом, МК эпикарда более активны в секреторном отношении, чем МСК ЖТ, в меньшей степени подвержены воздействию внеклеточного окружения и обладают выраженным ангиогенным потенциалом. Кроме того, подверженность МСК ЖТ воздействию про- и противовоспалительных факторов свидетельствует о высокой адаптивности их паракринной активности в условиях протекания репаративных процессов.

Заключение

Процессы репаративной регенерации сердца, наблюдаемые у низших позвоночных, крайне слабо представлены в сердце млекопитающих. Современная медицина не имеет в своем арсенале средств, позволяющих восстановить утраченные при повреждении клетки сердца. Решить эту проблему можно как с помощью стимуляции эндогенных регенеративных процессов, так и путем замещения утраченных клеток сердца трансплантированными клетками.

Проведенное исследование показало, что МК, образующиеся из эпикарда, обладают высокой секреторной активностью, что, вероятно, может способствовать протекающим репаративным процессам в миокарде. С другой стороны, под влиянием микроокружения МК эпикарда изменяют паракринную активность менее выражено, чем МСК, и между этими типами клеток нельзя ставить знак равенства. В то же время МК эпикарда могут быть перспективным клеточным типом для использования в регенеративной медицине. Таким образом, полученные данные могут способствовать развитию подходов к клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГЗ НИР (№НИОКТР 121031300093-3) и Российского научного фонда (грант РНФ №19-15-00384-П).

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tonk CH, Witzler M, Schulze M, Tobiasch E. Mesenchymal Stem Cells. In: Brand-Saberi, B. (eds) Essential Current Concepts in Stem Cell Biology. Learning Materials in Biosciences. Springer, Cham. 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-33923-4>
2. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badyrak S, Buhring HJ, Giacobino JP, Lazzari L, Huard J, Péault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301-313. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003>
3. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Translational Medicine*. 2017;6(6):1445-1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>
4. Smits AM, Dronkers E, Goumans MJ. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacological Research*. 2018;127:129-140. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.020>
5. Moerkamp AT, Lodder K, van Herwaarden T, Dronkers E, Dingenouts CK, Tengström FC, van Brakel TJ, Goumans MJ, Smits AM. Human fetal and adult epicardial-derived cells: a novel model to study their activation. *Stem Cell Research and Therapy*. 2016;7(1):174. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0434-9>
6. van Tuyn J, Atsma DE, Winter EM, van der Velde-van Dijke I, Pijnappels DA, Bax NA, Knaän-Shanzer S, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, van der Laarse A, van der Wall EE, Schalij MJ, de Vries AA. Epicardial cells of human adults can undergo an epithelial-to-mesenchymal transition and obtain characteristics of smooth muscle cells in vitro. *Stem Cells*. 2007;25(2):271-278. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0366>
7. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, Shen H, Xu J, Kumar SR, Sucov HM. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR γ activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(7):2070-2075. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417232112>
8. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, Rücker-Martin C, Dilanian G, Fradet M, Sawaki D, Derumeaux G, LePrince P, Clément K, Dugail I, Puceat M, Hatem SN. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(5):771-780. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610968114>
9. Zangi L, Oliveira MS, Ye LY, Ma Q, Sultana N, Hadas Y, Chepurko E, Später D, Zhou B, Chew WL, Ebina W, Abrial M, Wang QD, Pu WT, Chien KR. Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor-Dependent Pathway Drives Epicardial Adipose Tissue Formation After Myocardial Injury. *Circulation*. 2017;135(1):59-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022064>
10. Qureshi R, Kindo M, Boulberdaa M, von Hunolstein JJ, Steenman M, Nebigil CG. A Prokineticin-Driven Epigenetic Switch Regulates Human Epicardial Cell Stemness and Fate. *Stem Cells*. 2018;36(10):1589-1602. <https://doi.org/10.1002/stem.2866>
11. Liu B, Wang D, Xiong T, Liu Y, Jing X, Du J, She Q. Inhibition of Notch Signaling Promotes the Differentiation of Epicardial Progenitor Cells into Adipocytes. *Stem Cells International*. 2021;2021:8859071. <https://doi.org/10.1155/2021/8859071>
12. Bhaumik S, Basu R. Cellular and Molecular Dynamics of Th17 Differentiation and its Developmental Plasticity in the Intestinal Immune Response. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:254. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00254>
13. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*. 2020;877:173090. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090>
14. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One*. 2010;5(4):e10088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010088>

15. Babicki S, Arndt D, Marcu A, Liang Y, Grant JR, Maciejewski A, Wishart DS. Heatmapper: web-enabled heat mapping for all. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(W1):147-153. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw419>
16. Cao J, Poss KD. The epicardium as a hub for heart regeneration. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(10):631-647. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0046-4>
17. Moustakas A, Heldin CH. Mechanisms of TGF β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(7):63. <https://doi.org/10.3390/jcm5070063>
18. Suzuki A, Sekiya S, Gunshima E, Fujii S, Taniguchi H. EGF signaling activates proliferation and blocks apoptosis of mouse and human intestinal stem/progenitor cells in long-term monolayer cell culture. *Laboratory Investigation*. 2010;90(10):1425-1436. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.150>
19. Cheaito K, Bahmad HF, Jalloul H, Hadadeh O, Msheik H, El-Hajj A, Mukherji D, Al-Sayegh M, Abou-Kheir W. Epidermal Growth Factor Is Essential for the Maintenance of Novel Prostate Epithelial Cells Isolated From Patient-Derived Organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:571677. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.571677>
20. Zubkova ES, Beloglazova IB, Makarevich PI, Boldyreva MA, Sukhareva OY, Shestakova MV, Dergilev KV, Parfyonova YV, Menshikov MY. Regulation of Adipose Tissue Stem Cells Angiogenic Potential by Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2016;117(1):180-196. <https://doi.org/10.1002/jcb.25263>

Поступила 11.10.2022
Received 11.10.2022
Принята к печати 19.10.2022
Accepted 19.10.2022

Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана

© А.И. СТАРОВЕРОВА, Е.С. КРОПАЧЕВА, Е.П. ПАНЧЕНКО, А.Е. КОМЛЕВ, Т.Э. ИМАЕВ

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

Резюме

Цель исследования. Оценить частоту смерти от всех причин и выявить клинические предикторы неблагоприятного прогноза на основании проспективного наблюдения за больными фибрилляцией предсердий (ФП), подвергнутыми транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК).

Материал и методы. Исследование представляет собой анализ когорты больных ФП, подвергнутых операции ТИАК в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова за 2020—2022 гг. В работу включены 130 пациентов с ФП (61 мужчина), медиана возраста 79 лет. Подавляющее большинство больных относилось к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений, медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5.

Результаты. Летальность в течение 1,5 года среди больных ФП, перенесших успешную ТИАК, составила 8,4/100 пациенто-лет. В структуре летальности преобладала (73,3%) смерть от сердечно-сосудистых причин. Предикторами ее развития от всех причин среди исследуемой группы пациентов оказались 2 признака: наличие старческой астении и хронической болезни почек ≥III стадии. У больных ФП, переживших операцию ТИАК, предиктором развития всех нежелательных событий в течение 1,5 года наблюдения оказалась онкологическая патология.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, транскатетерная имплантация аортального клапана, хрупкость, старческая астения, хроническая болезнь почек, неблагоприятный прогноз, смерть от всех причин.

Информация об авторах:

Староверова А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>

Кропачева Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>

Панченко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Автор, ответственный за переписку: Староверова А.И. — e-mail: adiy-sun@mail.ru

Как цитировать:

Староверова А.И., Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Комлев А.Е., Имаев Т.Э. Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз у больных фибрилляцией предсердий после успешной транскатетерной имплантации аортального клапана. *Кардиологический вестник.* 2022;17(4):46–54. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704146>

Unfavorable prognostic factors in patients with atrial fibrillation after successful transcatheter aortic valve implantation

© A.I. STAROVEROVA, E.S. KROPACHEVA, E.P. PANCHENKO, A.E. KOMLEV, T.E. IMAEV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To assess all-cause mortality and identify unfavorable clinical prognostic factors.

Material and methods. We analyzed 130 patients (61 men, median age 79 years) with atrial fibrillation who underwent transcatheter aortic valve implantation at the National Medical Research Center of Cardiology between 2020 and 2022. Most patients had high risk of thromboembolic complications (median CHA₂DS₂-VASc score 5).

Results. Mortality within 1.5 years after successful transcatheter aortic valve implantation was 8.4/100 patient-years. Cardiovascular mortality prevailed (73.3%). Predictors of all-cause mortality were senile asthenia and chronic kidney disease stage ≥3. In patients with atrial fibrillation who survived transcatheter aortic valve implantation, the predictor of all adverse events throughout 1.5-year follow-up was cancer.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation, transcatheter aortic valve implantation, fragility, frailty, chronic kidney disease, poor prognosis, all-cause mortality.

Information about the authors:Staroverova A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>Kropacheva E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>Panchenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>**Corresponding author:** Staroverova A.I. — e-mail: adiy-sun@mail.ru**To cite this article:**Staroverova AI, Kropacheva ES, Panchenko EP, Komlev AE, Imaev TE Unfavorable prognostic factors in patients with atrial fibrillation after successful transcatheter aortic valve implantation. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704146>

Введение

Аортальный стеноз является наиболее распространенным клапанным пороком среди лиц пожилого возраста [1]. Исторически основным методом лечения этого порока была открытая операция замены аортального клапана — вмешательство, связанное с высоким хирургическим риском. В связи с этим для большинства пациентов пожилого возраста или больных с наличием тяжелой сопутствующей патологии операция как метод лечения не рассматривалась, а их лечение фактически было симптоматическим. Появление транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) обеспечило альтернативу подобным пациентам.

Хотя преимущества ТИАК по сравнению с консервативной тактикой ведения очевидны, прогноз для части больных остается неблагоприятным, несмотря на проведенную операцию. Так, по данным регистров [2–4], летальность среди пациентов после успешной ТИАК в течение года составляет 11,8–31%. Основной контингент больных, подвергаемых ТИАК, — это больные старшей возрастной группы, имеющие серьезные ограничения, обусловленные не только пороком сердца, но и специфическими гериатрическими синдромами (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения). Одним из общепризнанных факторов, увеличивающих частоту неблагоприятных событий после ТИАК, является фибрилляция предсердий (ФП) — заболевание, связанное как с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска и высокой степенью коморбидности, так и с повышенным риском кровотечений в связи с потребностью в антикоагулянтной терапии [5–8].

Важно понимать, что для пациента старческого возраста факт госпитализации может вызывать ухудшение его функций, усугубляя инвалидизацию и зависимость от посторонней помощи. Большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обычно ориентированы на показатели заболеваемости, госпитализации и сердечно-сосудистой смертности. Для больных пожилого возраста, переживших ТИАК, в подавляющем большинстве исследований конечной точкой становится смерть от всех причин [2–4, 9–12], подчеркивая тем самым, что, обсуждая продление жизни, важны все составляющие, а не только развитие сердечно-сосудистых

осложнений (ССО). Вторым важным аспектом является потенциальная возможность потери функциональных резервов пациента пожилого возраста, которые могут возникнуть, даже если первоначальные методы лечения кажутся успешными.

Традиционные шкалы оценки риска, такие как STS и EuroSCORE, разработаны для анализа интраоперационной и ранней постоперационной летальности, которые не столь чувствительны к долгосрочному прогнозированию риска для пациентов, перенесших ТИАК [13–15]. Одна из причин сохранения низкого функционального класса после операции ТИАК, которая обычно не учитывается в этих шкалах, — хрупкость или старческая астения. В настоящее время нет единого определения старческой астении. Принято говорить о комплексе так называемых дефицитарных синдромов (снижение двигательной активности, недостаток питания, психоэмоциональные нарушения и т.д.), характеризующемся потерей физиологического резерва, приводящем к повышенной уязвимости больных, развитию неблагоприятных событий и к смерти. По данным различных регистров [16–18], встречаемость старческой астении среди пациентов, подвергаемых ТИАК, составляет от 29,3 до 63%.

Цель исследования — оценить частоту смерти от всех причин и выявить клинические предикторы неблагоприятного прогноза на основании проспективного наблюдения за больными ФП, подвергнутыми ТИАК.

Материал и методы

В исследование были включены больные ФП, подвергнутые успешной операции ТИАК в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова в период за 2019–2021 гг.

Всем пациентам был рассчитан тромбоемболический риск по шкале CHA₂DS₂-Vasc, геморрагический риск по шкале HASBLED и оценены признаки старческой астении с использованием шкалы FRAIL (табл. 1). Наличие 3 и более положительных ответов свидетельствует о старческой астении, 1 или 2 — о преастении.

Конечные точки: первичная конечная точка — смерть от всех причин, вторичная конечная точка — сумма всех нежелательных событий (фатальные и нефатальные тромботические осложнения, геморрагические осложнения, классифицируемые по шкале BARC 2–5 и смерть от любых причин).

Таблица 1. Шкала FRAIL

Table 1. FRAIL scale

Акроним	Характеристика
Fatigue	Усталость (ощущение усталости большую часть времени в последние 4 нед)
Resistance	Выносливость (затруднение или неспособность пройти лестничный пролет)
Ambulation	Движение (затруднение или неспособность пройти квартал)
Illness	Болезни (имеется более 5 заболеваний)
Loss of weight	Потеря массы тела (потеря более 5% от прежней массы в последние 6 мес)

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ФП, подвергнутых успешной операции ТИАК, n=130

Table 2. Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation who underwent successful TAVI, n=130

Показатель	n (%) или Ме [ИКР 25%; 75%]
Мужской пол, n (%)	61 (46,9)
Возраст, лет, медиана [ИКР]	79 [73; 82,75]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана [ИКР]	5 [5; 6]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥5, n (%)	103 (79,3)
Сумма баллов по шкале HASBLED, медиана [ИКР]	2 [2; 3]
Признаки старческой астении, n (%)	68 (52,3)
Сумма баллов по шкале FRAIL, медиана [ИКР]	3 [2; 3]
Артериальная гипертензия, n (%)	116 (89,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	16 (12,3)
ХСН, n (%), в том числе ХСН со сниженной ФВ, n (%)	104 (80) 23 (17,7)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	74 (56,9)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	55 (42,3)
Периферический атеросклероз*, n (%)	53 (40,8)
Сахарный диабет, n (%), в том числе инсулинопотребный, n (%)	45 (34,6) 11 (8,5)
Известное онкологическое заболевание в анамнезе или на момент госпитализации, n (%)	25 (19,2)
ХБП со снижением СКФ менее 60 мл/мин, n (%)	72 (55,4)
Нарушение функции печени, n (%)	29 (22,3)
Гипопротеинемия при поступлении**, n (%)	26 (20)
Анемия по критериям ВОЗ*** перед операцией, n (%)	57 (43,8)
Терапия варфарином до госпитализации, n (%)	9 (6,9)
Применяемый ПОАК после выписки вследствие успешной ТИАК, n (%):	
ривароксабан	62 (47,7)
апиксабан	45 (34,6)
дабигатран	14 (10,8)
потребность в многокомпонентной терапии	36 (27,7)

Примечание. Здесь и в таблице 3–5: ИКР — интерквартильный разброс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; * — перемежающаяся хромота/стеноз магистральных артерий нижних конечностей, сонных артерий (≥50%)/предшествующая реваскуляризация периферических артерий; ** — снижение уровня общего белка <64 г/л; *** — уровень гемоглобина <130 г/л или содержание гематокрита <39% для мужчин, уровень гемоглобина <120 г/л или содержание гематокрита <36% для женщин.

Клиническая характеристика больных

В исследование включены 130 больных ФП (61 мужчина), переживших операцию ТИАК в 2020–2022 гг., в возрасте от 52 до 91 года (медиана — 79 лет). Медиана периода наблюдения составила 1,5 года. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Подлежащее большинство пациентов относилось к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5, по шкале CHA₂DS₂-VASc — 5 и более баллов. Среди факторов риска ССО наиболее часто встречались артериальная гипертензия (практически у всех пациентов) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), отмеченная у половины больных. Хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдали 80%, у каждого 3-го был сахарный диабет, а половина имела нарушение функции почек III и более высокой стадии. У каждого 5-го больного — онкологическое заболевание как в анамнезе,

Таблица 3. Частота смерти и неблагоприятных событий у больных ФП, подвергнутых ТИАК, в отдаленном периоде наблюдения
Table 3. Long-term mortality and incidence of adverse events in patients with atrial fibrillation subjected to TAVI

Неблагоприятное событие	Число (n), %	Частота событий/ 100 пациенто-лет
Первичная конечная точка — смерть от всех причин	15 (11,5)	8,44
Сердечно-сосудистая смерть, всего	11 (8,5)	6,75
Фатальный ишемический инсульт	3 (2,3)	1,59
Острая декомпенсация ХСН	4 (3,1)	2,25
Фатальные кровотечения	4 (3,1)	2,5
Несердечно-сосудистая смерть	4 (3,1)	1,69
Вторичная конечная точка — сумма всех неблагоприятных событий (смерть от всех причин + нефатальные тромботические осложнения + большие и клинически значимые кровотечения)	34 (26,2)	20,1
Смерть от всех причин	15 (11,5)	8,44
Нефатальный инсульт	6 (4,6)	3,53
BARC 3 (большие кровотечения)	8 (6,1)	5,0
BARC 2 (клинически значимые кровотечения)	5 (3,8)	3,13

Примечание. BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

так и на момент госпитализации для проведения ТИАК. Признаки старческой астении наблюдались у 52,3% пациентов.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Excel 2010 (Microsoft, США). Оценка частоты неблагоприятных событий проводилась из расчета показателя на 100 пациенто-лет. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха, среднего арифметического, стандартной ошибки. В зависимости от закона распределения анализируемых параметров для сравнения групп по количественному признаку применяли *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна—Уитни, при сравнении качественных признаков — точный критерий Фишера. Для выявления потенциальных факторов, влияющих на развитие первичной и вторичной конечных точек, использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (результат представлен в виде отношения шансов и доверительного интервала). Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана—Мейера; для их сравнения применяли логарифмический ранговый критерий. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Частота смерти и неблагоприятных событий у больных ФП, подвергнутых ТИАК, в отдаленном периоде наблюдения

Всего за время наблюдения, медиана которого составила 1,5 года, умерли 15 пациентов, что составило 8,44 на 100 пациенто-лет.

В структуре смерти преобладала сердечно-сосудистая смерть, зарегистрированная в 12 (73,3%) из 15 случаев: 3 фатальных ишемических инсульта, 4 декомпенсации ХСН, 3 геморрагических инсульта и 1 субарахноидальное крово-

излияние. Смерть от несердечно-сосудистых причин составила $1/4$ от всех смертей (табл. 3).

За период наблюдения отмечалось развитие 9 ишемических инсультов (частота составила 5,3 на 100 пациенто-лет), из которых 3 были фатальными и 6 нефатальными. Системных тромбоэмболий, инфарктов миокарда не зафиксировано (см. табл. 3).

Всего произошло 17 геморрагических осложнений: BARC 5 ($n=4$), BARC 3 ($n=8$), BARC 2 ($n=5$). Общая частота кровотечений BARC 2—5 составила 10,0 на 100 пациенто-лет. В общей структуре больших и клинически значимых кровотечений наиболее частой локализацией были носовые ($n=6$) и внутричерепные ($n=5$), а за время наблюдения развилось 3 желудочно-кишечных и 2 уретральных. Фатальными оказались 3 геморрагических инсульта и 1 субарахноидальное посттравматическое кровоизлияние.

Определение клинических предикторов смерти от всех причин

По данным однофакторного анализа, возраст, пол и «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска не ухудшали прогноз, а факторами, ассоциированными с развитием смерти от всех причин, оказались ХБП и явления старческой астении. Среди умерших каждый 4-й пациент перенес инсульт в анамнезе, что было чаще, чем 10,4% среди выживших пациентов, однако разница не достигла статистической значимости. Сравнительная характеристика умерших и выживших больных представлена в табл. 4.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, факторами, ассоциированными с развитием смерти от всех причин, оказались старческая астения, при которой ОШ составило 2,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,05056—0,2673, $p=0,0044$), ХБП III и более стадии — ОШ 2,6 (95% ДИ 0,03661—0,2555, $p=0,0093$).

Построение кривых выживаемости Каплана—Мейера (рис. 1) показало, что доля пациентов, переживших весь период наблюдения, была достоверно ниже среди больных, имевших проявления старческой астении (0,767 против 0,956, критерий log-rank=0,0029). При анализе влияния

Таблица 4. Клинические факторы, связанные с риском развития смерти от всех причин

Table 4. Clinical factors associated with all-cause mortality

Показатель	Больные, перенесшие успешную ТИАК и умершие в течение наблюдения после выписки, n=15	Больные, перенесшие успешную ТИАК и выжившие в течение наблюдения после выписки, n=115	p
Женский пол, n (%)	8 (53,3)	60 (52,2)	1,0000
Возраст, лет, медиана [ИКР]	79 [73, 82,75]	79 [73, 82,75]	0,4312
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	8 (53,3)	66 (57,4)	1,0000
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	7 (46,6)	48 (41,7)	0,7846
Периферический атеросклероз*, n (%)	6 (40)	47 (40,8)	1,0000
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (93,3)	102 (88,7)	1,0000
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (26,7)	12 (10,4)	0,0903
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	14 (93,3)	90 (78,3)	0,3018
ХСН со сниженной ФВ, n (%)	5 (33,3)	18 (15,6)	0,1415
Сахарный диабет, n (%)	6 (40)	39 (33,9)	0,7739
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана [ИКР]	5 [5,6]	5 [5,6]	0,1982
Известное онкологическое заболевание в анамнезе или на момент госпитализации, n (%)	4 (26,7)	21 (18,3)	0,4867
Гипопротеинемия при поступлении**, n (%)	4 (26,6)	22 (19,1)	0,4990
Анемия по критериям ВОЗ*** перед операцией, n (%)	8 (53,3)	49 (42,6)	0,5814
ХБП со снижением СКФ менее 60 мл/мин, n (%)	13 (86,7)	59 (51,3)	0,0117
Нарушение функции печени, n (%)	5 (33,3)	24 (20,9)	0,3231
Астения, n (%)	13 (86,7)	55 (47,8)	0,0052

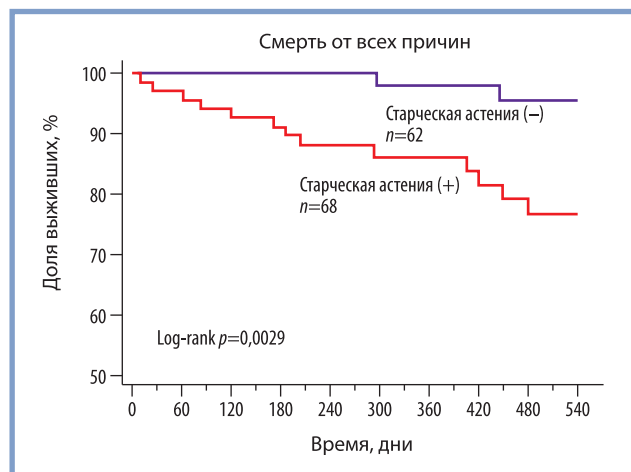


Рис. 1. Доля больных, переживших период наблюдения в зависимости от наличия старческой астении. Кривые Каплана—Мейера.
Fig. 1. Kaplan—Meier all-cause mortality depending on senile asthenia.

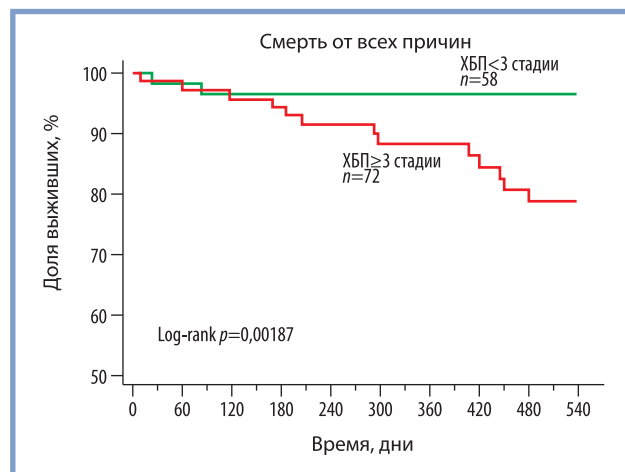


Рис. 2. Доля больных, переживших период наблюдения в зависимости от наличия ХБП. Кривые Каплана—Мейера.
Fig. 2. Kaplan—Meier all-cause mortality depending on chronic kidney disease.

ХБП на выживаемость выявлено (рис. 2), что доля пациентов, переживших период наблюдения, достоверно ниже среди больных, имевших ХБП III и более стадии (0,788 против 0,966, критерий log-rank=0,00187).

Старческая астения и ХБП сохраняли свое неблагоприятное прогностическое значение и по данным многофакторного регрессорного анализа: для старческой астении ОШ составило 6,9 [95% ДИ 1,46—32,71, p=0,0147] и для ХБП — 6,1 [95% ДИ 1,26—28,51, p=0,0241].

Предикторами развития смерти от всех причин по данным множественной регрессии показали себя признаки

старческой астении ($\beta=2,586, p=0,0108$) и хроническая болезнь почек III и более стадии ($\beta=2,308, p=0,0226$).

Определение клинических предикторов развития вторичной конечной точки (всех неблагоприятных событий)

За время наблюдения у 32 больных развилось 34 неблагоприятных события. Сравнительная характеристика пациентов с и без развития вторичной конечной точки

Таблица 5. Клинические факторы, связанные с риском развития всех неблагоприятных событий у больных ФП, переживших успешную ТИАК

Table 5. Clinical risk factors of all adverse events in patients with atrial fibrillation who survived successful TAVI

Показатель	Больные, перенесшие успешную ТИАК, у которых отмечалось развитие любого неблагоприятного события в течение наблюдения после выписки, n=32	Больные, перенесшие успешную ТИАК, пережившие период наблюдения после выписки без развития неблагоприятных событий, n=98	p
Женский пол, n (%)	14 (43,8)	54 (55,1)	0,3107
Возраст, лет, медиана [ИКР]	79 [73; 83]	79 [73; 83]	0,5319
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (62,5)	54 (55,1)	0,5399
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	17 (53,1)	38 (38,8)	0,2160
Периферический атеросклероз, n (%)	13 (40,6)	40 (40,8)	1
Артериальная гипертония, n (%)	29 (90,6)	87 (88,8)	1
Инсульт в анамнезе, n (%)	5 (15,63)	11 (11,2)	0,5403
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	29 (90,6)	75 (76,5)	0,1251
Сахарный диабет, n (%)	12 (37,5)	33 (33,7)	0,8308
Анемия по критериям ВОЗ, n (%)	17 (53,1)	40 (40,8)	0,305
ХБП со снижением СКФ <60 мл/мин, n (%)	22 (68,8)	50 (51)	0,1019
Нарушение функции печени, n (%)	10 (31,3)	19 (19,4)	0,2202
Старческая астения, n (%)	23 (71,9)	44 (44,9)	0,0087
Известное онкологическое заболевание в анамнезе или на момент госпитализации, n (%)	11 (34,4)	14 (14,3)	0,0191

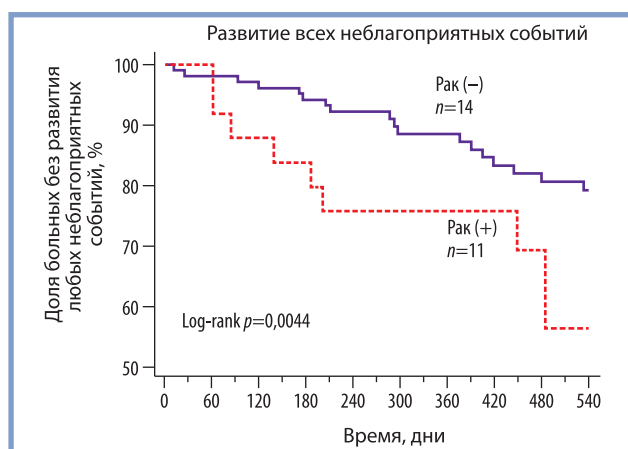


Рис. 3. Доля больных, переживших период наблюдения без развития любого из неблагоприятных событий в зависимости от наличия онкологической патологии. Кривые Каплана—Мейера.

Fig. 3. Kaplan—Meier freedom from all adverse events depending on cancer.

представлена в табл. 5. По данным однофакторного анализа, возраст, пол и «традиционные» сердечно-сосудистые факторы риска не были связаны с риском развития неблагоприятных событий. Факторами, ассоциированными с развитием вторичной конечной точки, являлись признаки старческой астении, онкологическое заболевание как в анамнезе, так и на момент госпитализации для проведения ТИАК, а также ХСН и ХБП III и более стадии.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа фактором, ассоциированным со всеми неблагоприятными событиями, оказалось наличие онкологической патологии: ОШ 2,6 (95% ДИ 0,05351—0,4265, $p=0,0121$).

Построение кривых выживаемости Каплана—Мейера подтверждают данные множественной регрессии о влиянии онкологической патологии на прогноз. Как видно на рис. 3, доля пациентов, переживших период наблюдения без развития любого неблагоприятного события, была достоверно ниже среди больных, имевших онкологическую патологию (0,39 против 0,7, критерий log-rank=0,0044).

Онкологический процесс сохранил свое неблагоприятное прогностическое значение и, по данным многофакторного регрессионного анализа ОШ, составило 2,7 (95% ДИ 1,16202—7,0625, $p=0,0374$).

Предиктором развития суммы всех неблагоприятных событий, по данным множественной регрессии, также оказалось наличие онкологического заболевания ($\beta=2,206$, $p=0,0293$).

Обсуждение

Современная медицина расширяет возможности оказания кардиологической помощи больным. Так, ТИАК стала альтернативой симптоматическому консервативному лечению у пациентов со стенозом устья аорты пожилого и старческого возрастов. При этом прогноз у части больных, несмотря на проведенную операцию, остается неблагоприятным. В НИИЦ Кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (лаборатория гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний) имеется наибольший в нашей стране опыт проведения операций ТИАК: с 2010 г. осуществлено около 2000 операций ТИАК. В среднем, по данным НИИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, частота встречаемости ФП у пациентов, которым проводится ТИАК, составляет около 27%. Наличие ФП у четверти больных с критическим аортальным стенозом, подвергаемых операции ТИАК, определяет

актуальность изучаемой проблемы. ФП несомненно утяжеляет прогноз у больных аортальным стенозом, ее распространенность у этой категории может достигать 51,1%.

Метаанализ 2015 г., включивший 14078 пациентов из 26 исследований, подвергнутых ТИАК, показал, что ранее существовавшая ФП является предиктором смерти от всех причин [19]. Эти данные были подтверждены и в более позднем метаанализе 2017 г., доказавшим, что наличие ФП ассоциировалось с двухкратным увеличением годовой летальности [20]. Причина отрицательного влияния ФП на прогноз в первую очередь кроется в повышенном тромботическом риске. Так, среди наших пациентов медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5, имели симптомы ХСН 80% пациентов, 60% — ИБС, половина — ХБП со снижением СКФ <60 мл/мин. Помимо «традиционных» факторов риска важным аспектом, зачастую остающимся за рамками изучения, является старческая астения или хрупкость — совокупность специфических гериатрических синдромов (саркопения, мультиморбидность, когнитивные и сенсорные нарушения, высокий риск падения), которые не только повышают частоту истинно ССО, но и ухудшают так называемый функциональный статус и приводят к зависимости от постоянной помощи.

По нашим данным, симптомы старческой астении отмечены у 52,3% больных, что согласуется с показателями других авторов [16—18].

Для хрупкого пациента при принятии решения об оперативном лечении важным является сохранение адекватного функционального статуса, независимости от посторонней помощи, для чего необходимо предотвратить не только ССО и кровотечения, но и любые другие соматические осложнения, которые могут привести к смерти и ухудшению состояния, даже если операция была выполнена успешно. Именно поэтому в отличие от привычных всем отдельных показателей заболеваемости, госпитализации и сердечно-сосудистой смертности для пациентов пожилого возраста, переживших ТИАК, в подавляющем большинстве исследований конечной точкой является смерть от всех причин [2—4, 9—12].

Анализ когорты больных ФП, подвергнутых успешной ТИАК в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, свидетельствует о частоте смерти от всех причин в течение 1,5 года наблюдения равной 8,44/100 пациенто-лет. Наши результаты согласуются с данными других работ. Так, в исследовании А. Sannino и соавт. [21] летальность в течение 1 года наблюдения составила 14,6%, а наличие ФП увеличивало риск летального исхода в два раза.

В структуре причин преобладала сердечно-сосудистая смерть, при этом частота фатальных ишемического инсульта и кровотечения была сопоставима — 1,59 и 2,5 на 100 пациенто-лет. Анализируя все прогноз-определяющие события, важно учитывать, что частота всех ишемических инсультов (фатальных и нефатальных) составила 5,12 на 100 пациенто-лет, а частота суммы больших и фатальных кровотечений после выписки из стационара составила 7,5 на 100 пациенто-лет.

Предикторами смерти от всех причин, по данным множественного регрессионного анализа, показали себя старческая астения и ХБП.

ХБП — известный фактор риска как тромботических, так и геморрагических осложнений у больных ФП. По нашим данным, ХБП повышала риск смерти от всех причин, что согласуется с данными других исследований, продемонстрировавших, что наличие ХБП III и более стадии перед операцией

значительно увеличивает количество смертей от всех причин и от ССО в течение 1 года наблюдения [20, 22—24].

При этом плохой прогноз больных с терминальной ХБП клинически очевиден и достаточно хорошо изучен. Так, в исследовании R. Allende и соавт. [25], включившим 2075 больных, перенесших ТИАК, как с синусовым ритмом, так и с ФП, было показано, что терминальная ХБП была независимым предиктором 30-дневного массивного/опасного для жизни кровотечения, сердечно-сосудистой смерти и смерти от несердечных причин в течение года наблюдения. Авторами выявлена наиболее неблагоприятная категория больных — это пациенты, имеющие сочетание ФП и хронического диализа, годовая летальность у этой категории больных достигала 71%.

В нашем исследовании было крайне мало (3,8%) больных с СКФ менее 30 мл/мин, однако снижение ниже 60 мл/мин отмечалось у половины пациентов, что повышает актуальность изучения не только терминальной, но и умеренной дисфункции почек у больных, подвергаемых ТИАК. Наши данные согласуются с результатами японских авторов [26], показавших, что не только терминальная, но и умеренная ХБП достоверно связана с повышением риска смерти в отдаленном периоде после ТИАК [27].

Вторым неблагоприятным предиктором в нашем исследовании показала себя старческая астения — возраст-ассоциированное снижение физиологического резерва организма, приводящее к повышенной уязвимости, высокому риску развития неблагоприятных событий, потери автономности и смерти. Существует много шкал оценки старческой астении, часть из тестов могут быть выполнены врачами всех специальностей, а часть исследований доступны только врачам-гериатрам, так как требуют специального оборудования. Мы использовали удобную для скрининга шкалу FRAIL, которая была валидизирована на больных различных нозологий [28]. В нашей когорте больных половина (52,3%) имела проявления старческой астении, которая показала себя независимым предиктором развития как смерти от всех причин, так и вторичной конечной точки (включившей в себя нефатальные осложнения).

В метаанализе А. Anand и соавт. [29], состоявшем из 54 статей и 4592 пациентов, частота развития смерти от всех причин в течение 1 года наблюдения среди больных с признаками старческой астении, перенесших ТИАК, была значительно выше и составила 34 на 100 пациенто-лет, по сравнению с 19 на 100 пациенто-лет среди пациентов без признаков старческой астении.

Значимость оценки хрупкости в качестве параметра, определяющего общий хирургический риск, иллюстрируют рекомендации АНА/АСС по ведению пациентов с пороками клапанов сердца. В дополнение к общему показателю риска при оценке процедурного рекомендуется оценка старческой астении с использованием простого опросника, включающего 6 действий в повседневной жизни (самостоятельность в кормлении, купании, одевании, перемещении, туалете и удержании мочи). Те пациенты, у которых есть, по крайней мере, 2 пункта из 6, считаются подверженными риску хирургического вмешательства на клапане от умеренного до высокого. Однако вопрос об оптимальном методе оценки старческой астении в настоящее время остается открытым. FRAILTY-AVR (NCT 01845207) — это продолжающееся проспективное когортное исследование ($n=800$ пациентов, набранных из 16 центров в Канаде, США и Франции), предназначенное для определения оценки старческой астении перед кардиохирургическими

и транскатетерными вмешательствами, которое, вероятно, может рассчитать риски смерти и неблагоприятных осложнений у пожилых пациентов, перенесших открытую операцию по замене клапана или ТИАК [30].

При анализе всех неблагоприятных событий нами было получено, что анамнез или существующее на момент госпитализации онкологическое заболевание является предиктором развития вторичной конечной точки (суммы всех неблагоприятных событий). Онкологический процесс не включает в себе причину отказа от проведения ТИАК в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, но, несомненно, влияет на дальнейший прогноз. Учитывая гетерогенность группы, полученные данные требуют дальнейшего изучения в рамках проспективного наблюдения и согласуются с опубликованным метаанализом, включившем 182 645 пациентов, подвергнутых операции ТИАК, из 11 когортных исследований и показавшем, что однолетняя и отдаленная летальность была выше среди больных с онкологическими заболеваниями [OR=1,49, 95% ДИ (1,19, 1,88), $p=0,0006$ и [OR=1,52, 95% ДИ (1,26, 1,84), $p<0,0001$ соответственно].

Помимо выявления больных, требующих более тщательного наблюдения в связи с повышенным риском периоперационных и ранних постоперационных исследований, в последнее время поднимается вопрос о целесообразности инвазивных вмешательств у особо «хрупких» пациентов. Для них основным является сохранение функциональных резервов, независимости, угроза которым может возникнуть, даже если первоначальные методы лечения кажутся успешными. Этому аспекту посвящен фрагмент французского национального регистра больных, подвергнутых ТИАК в период с 2010 по 2018 г. [31]. Анализ 20 443 пациентов (средний возраст 83 ± 7 лет) показал, что годовая летальность составила 15,5%. Авторами исследования была разработана шкала, названная Futile TAVI Simple score (FTS), для прогнозирования смерти от всех причин в течение 1 года после ТИАК, включившая мужской пол, анамнез сердечной недостаточности, отек легких в анамнезе, ФП, предшествующий инсульт, сосудистые заболевания, заболевания почек, печени, легких, анемию, рак в анамнезе, метастазы, депрессию и отказ от питания. Данная шкала превзошла EuroSCORE II, индекс коморбидности Чарльсона и индекс хрупкости для выявления годовой летальности, что позволило авторам ввести термин «терапевтическая бесполезность» — это общий термин, обозначающий отсутствие медицинской

эффективности, то есть наступление смерти и/или отсутствие функционального улучшения в краткосрочный и отдаленный период наблюдения после процедуры.

Прогностические модели и шкалы оценки риска, сочетающие в себе клинические факторы и оценку хрупкости, могут оптимизировать выбор кандидатов для ТИАК, которые с наибольшей вероятностью получат максимальную пользу [32].

Выводы

1. Когорта пациентов ФП, переживших операцию ТИАК в НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова в 2020—2022 гг., характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений (медиана индекса $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=5$) и частым (52,3%) проявлением старческой астении.

2. У больных ФП, переживших операцию ТИАК, в течение 1,5 года наблюдения после выписки из стационара были зарегистрированы следующие исходы:

а) летальность составила 8,4/100 пациенто-лет. В структуре летальности преобладала (73,3%) смерть от сердечно-сосудистых причин;

б) частоты фатальных ишемических инсультов и смертельных кровотечений за 1,5 года наблюдения достоверно не отличались, соответственно 1,59 и 2,5/100 пациенто-лет;

в) суммарная частота больших и фатальных кровотечений составила 7,5 на 100 пациенто-лет.

3. У больных ФП, переживших операцию ТИАК, предикторами развития смерти от всех причин оказались 2 признака: наличие старческой астении и хронической болезни почек \geq III стадии, повышающие отношение шансов умереть соответственно в 6,9 [95% ДИ 1,46—32,71, $p=0,0147$] раз и 6,1 [95% ДИ 1,26—28,51, $p=0,0241$] раза.

4. У больных ФП, переживших операцию ТИАК, предиктором прогрессирования всех нежелательных событий (фатальные и нефатальные тромботические осложнения, BARC 2—5 кровотечения и смерть от всех причин) в течение 1,5 лет наблюдения оказалось наличие онкологической патологии, повышающее ОШ развития нежелательного события в 2,7 раза [95% ДИ 1,16—7,06, $p=0,0374$].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Le-Reun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002-1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015>
- Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Sack S, Abdel-Wahab M, Hoffmann E, Schiele R, Schneider S, Senges J. German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *American Journal of Cardiology*. 2013;112(2):272-279. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.03.024>
- Abdel-Wahab M, Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Schäfer U, Kahlert P, Hambrecht R, Sack S, Hoffmann E, Senges J, Schneider S, Richardt G. German TAVI Registry Investigators. Predictors of 1-year mortality in patients with aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: an analysis from the multicentre German TAVI registry. *Heart*. 2014;100(16):1250-1256. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305385>
- Quintana RA, Monlezun DJ, DaSilva-DeAbreu A, Sandhu UG, Okwan-Duodu D, Ramirez J, Denktas AE, Jneid H, Paniagua D. One-Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement for Stenotic Bicuspid versus Tricuspid Aortic Valves: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019;2019:8947204. <https://doi.org/10.1155/2019/8947204>
- Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013;35(3):312-319. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0899-7>
- Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *American Journal of Cardiology*. 2015;115(2):220-226. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.10.027>

7. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA, Gloekler S, Huber C, Nietlispach F, Meier B, Jüni P, Windecker S. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(1):77-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000124>
8. Tarantini G, Mojoli M, Windecker S, Wendler O, Lefèvre T, Saia F, Walther T, Rubino P, Bartorelli AL, Napodano M, D'Onofrio A, Gerosa G, Illiceto S, Vahanian A. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(9):937-946. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.037>
9. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01368250. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01368250>
10. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03192774. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192774>
11. Okuno T, Heg D, Lanz J, Praz F, Brugger N, Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T. Refined staging classification of cardiac damage associated with aortic stenosis and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2021;7(6):532-541. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab041>
12. Barili F, Freemantle N, Casado AP, Rinaldi M, Folliguet T, Musumeci F, Gerosa G, Parolari A. Corrigendum to «Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data». *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58:221-229. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;58(2):409. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa157>
13. Arangalage D, Cimadevilla C, Alkholder S, Chiampan A, Himbert D, Brochet E, Iung B, Nataf P, Depoix JP, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(6-7):353-360. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.05.002>
14. Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Morice MC. Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;81(6):1053-1060. <https://doi.org/10.1002/ccd.24702>
15. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, Dacher JN, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *American Journal of Cardiology*. 2013;111(6):891-897. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.056>
16. Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, van Hoorn FED, Kwekkeboom EHC, Lenzen MJ, van Wiechen MPH, Ooms JFW, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Daemen J, de Jaegere PPT, Mattace-Raso FUS. Impact of frailty on health-related quality of life 1 year after transcatheter aortic valve implantation. *Age Ageing*. 2020;49(6):989-994. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa071>
17. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):747-762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
18. Green P, Russo M, Arnold S, Doshi D, Pichard AD, Szeto WY, Makkar RR, Babaliaros VC, Fearon WF, Svensson LG, Webb JG, Nazif, Zajarías A, Quader N, Parvataneni R, Kirtane AJ, Cohen DJ, Mack MJ, Leon MB. TCT-36 Frailty in Intermediate Risk Patients Undergoing Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement, Cut Points and Relationship With Outcomes: An Analysis of the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) 2 Cohort A Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(18S):B15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.058>
19. Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, Perrino C, Stabile E, Losi MA, Galderisi M, Izzo R, de Simone G, Trimarco B, Esposito G. A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;12(8):1047-1056. https://doi.org/10.4244/EIJY15M11_12
20. Mojoli M, Gersh BJ, Barioli A, Masiero G, Tellaroli P, D'Amico G, Tarantini G. Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients treated by transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*. 2017;192:64-75. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.07.005>
21. Sannino A, Stoler RC, Lima B, Szerlip M, Henry AC, Vallabhan R, Kowal RC, Brown DL, Mack MJ, Grayburn PA. Frequency of and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2016;118(10):1527-1532. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.017>
22. Gargiulo G, Capodanno D, Sannino A, Perrino C, Capranzano P, Stabile E, Trimarco B, Tamburino C, Esposito G. Moderate and severe preoperative chronic kidney disease worsen clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: meta-analysis of 4992 patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(2):e002220. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002220>
23. Rattanawong P, Kanitsoraphan C, Kewcharoen J, Rianguiwat T, Chong-yangyuenvong P, Vuttthikraivit W, Mannem SR, Chung EH. Chronic kidney disease is associated with increased mortality and procedural complications in transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;94(3):116-127. <https://doi.org/10.1002/ccd.28102>
24. Dumontel N, van der Boon RM, Tchetché D, Chieffo A, Van Mieghem NM, Marcheix B, Buchanan GL, Vahdat O, Serruys PW, Fajadet J, Colombo A, de Jaegere PP, Carrié D. Impact of preoperative chronic kidney disease on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC-Plus) initiative substudy. *American Heart Journal*. 2013;165(5):752-760. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.12.013>
25. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, Cheema A, Serra V, Amat-Santos I, Velianou JL, Barbanti M, Dvir D, Alonso-Briales JH, Nuis RJ, Faqiri E, Imme S, Benitez LM, Cucalon AM, Al Lawati H, Garcia del Blanco B, Lopez J, Natarajan MK, DeLarochelière R, Urena M, Ribeiro HB, Dumont E, Nombela-Franco L, Rodés-Cabau J. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *European Heart Journal*. 2014;35(38):2685-2696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu175>
26. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, Hovasse T, Chevalier B, Oguri A, Watanabe Y, Dubois-Randé JL, Morice MC, Lefèvre T, Teiger E. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(10):869-877. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.057>
27. Wang J, Liu S, Han X, Chen Y, Chen H, Dong S, Song B. Impact of Chronic Kidney Disease on the Prognosis of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Aortic Stenosis: A Meta-Analysis of 133624 Patients. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;28(2):83-95. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.21-00187>
28. Thompson MQ, Theou O, Tucker GR, Adams RJ, Visvanathan R. FRAIL scale: Predictive validity and diagnostic test accuracy. *Australasian Journal on Ageing*. 2020;39(4):529-536. <https://doi.org/10.1111/ajag.12829>
29. Anand A, Harley C, Visvanathan A, Shah ASV, Cowell J, MacLulich A, Shenkin S, Mills NL. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2017;3(2):123-132. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw030>
30. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01845207. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01845207>
31. Lantelme P, Lacour T, Bisson A, Herbert J, Ivanès F, Bourguignon T, Quilliet L, Angoulvant D, Harbaoui B, Babuty D, Etienne CS, Deharo P, Bernard A, Fauchier L. Futility Risk Model for Predicting Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2020;130:100-107. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.043>
32. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2438-2488. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.537>

Поступила 04.09.2022

Received 04.09.2022

Принята к печати 09.09.2022

Accepted 09.09.2022

Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах

© Ю.А. ЮРИЧЕВА¹, Н.Ю. МИРОНОВ¹, Х.М. ДЗАУРОВА¹, С.Ф. СОКОЛОВ¹, И.Р. АХМЕТОВ², А.Г. СУБОЧЕВ², С.П. ГОЛИЦЫН¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Одинцово, Россия

Резюме

Цель исследования. Установить безопасность и переносимость отечественного антиаритмического препарата III класса в таблетированной форме при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами.

Материал и методы. Здоровые добровольцы мужского пола 18–45 лет были включены в 1 из 6 когорт: 1, 2, 4 и 6 мг однократного перорального приема препарата, 1 мг внутривенного введения (эти когорты состояли из 6 человек каждая) и 1 когорту из 11 добровольцев, принимавших 2 мг препарата ежедневно в течение 5 дней. В условиях стационара проводились прием/введение препарата, контроль анализов крови и мочи, отбор проб крови для фармакокинетического анализа, оценка жизненно-важных функций, регистрация электрокардиографии (ЭКГ) в установленные точки, мониторинг ЭКГ по Холтеру.

Результаты. В исследование был включен 41 мужчина 32±7,6 года со средним весом 74,6±4,7 кг. Не отмечалось значимого изменения жизненно-важных показателей и анализов крови и мочи ни в одной из когорт. При однократном приеме исследуемого препарата стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc отмечается только при использовании максимальной дозы 6 мг. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг зафиксировано достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc с максимальным приростом к 4–5-м суткам наблюдения.

Выводы. При пероральном однократном приеме всех исследуемых доз рефралона и многократном его приеме в дозе 2 мг в сутки величина интервалов QT/QTc остается в пределах референтных значений весь период наблюдения. Достоверное стойкое увеличение продолжительности интервалов QT/QTc отмечается только при приеме максимальной исследуемой дозы 6 мг однократно и при многократном дозировании 2 мг препарата.

Ключевые слова: антиаритмический препарат III класса, рефралон, I фаза клинических испытаний, интервал QT.

Информация об авторах:

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

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

Дзаурова Х.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>

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

Ахметов И.Р. — e-mail: air42007@yandex.ru

Субочев А.Г. — e-mail: subochev-aleksejj@rambler.ru

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

Автор, ответственный за переписку: Юричева Ю.А. — e-mail: yu-minkova@yandex.ru

Как цитировать:

Юричева Ю.А., Мионов Н.Ю., Дзаурова Х.М., Соколов С.Ф., Ахметов И.Р., Субочев А.Г., Голицын С.П. Первые результаты клинического исследования таблетированной формы отечественного антиаритмического препарата III класса на здоровых добровольцах. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):55–62. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704155>

Clinical study of tablet form of domestic antiarrhythmic drug class III on healthy volunteers

© Y.A. YURICHEVA¹, N.Y. MIRONOV¹, K.M. DZAUROVA¹, S.F. SOKOLOV¹, I.R. AHMETOV², A.G. SUBOCHEV², S.P. GOLITSYN¹

¹Chazova National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine Federal Medical Biological Agency

Abstract

Objective. To evaluate safety and tolerance of single or repeated doses of domestic antiarrhythmic agent class III tablets in healthy volunteers.

Material and methods. Healthy men aged 18—45 years were divided into 6 cohorts: single oral dose 1, 2, 4 and 6 mg, 1 mg IV (6 ones in each cohort), 2 mg daily for 5 days (11 patients). Drug intake/injection, blood and urine tests, blood sampling for pharmacokinetic analysis, assessment of vital signs, ECG registration and 24-hour ECG monitoring were performed in a hospital.

Results. The study included 41 patients aged 32 ± 7.6 years (mean weight 74.6 ± 4.7 kg). No significant changes of blood and urine tests, as well as vital signs were registered in any cohort. Single oral dose 6 mg significantly increased QT and QTc intervals. Multiple intake of 2 mg significantly increased QT/QTc intervals with maximum increment after 4—5 days.

Conclusion. Single oral intake of various doses of Refralon and multiple intakes of 2 mg daily maintain QT/QTc intervals within the reference values throughout the entire follow-up period. Significant persistent prolongation of QT/QTc intervals is noted only when taking the maximum dose of 6 mg once and repeated doses of 2 mg.

Keywords: class III antiarrhythmic drug, Refralon, I phase trial, QT interval.

Information about the authors:

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

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

Dzaurova Kh.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4291-1040>

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

Akhmetov I.R. — e-mail: air42007@yandex.ru

Subochev A.G. — e-mail: subochev-aleksejj@rambler.ru

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

Corresponding author: Yuricheva Y.A. — e-mail: yu-minkova@yandex.ru

To cite this article:

Yuricheva YA, Mironov NY, Dzaurova KM, Sokolov SF, Ahmetov IR, Subochev AG, Golitsyn SP. Clinical study of tablet form of domestic antiarrhythmic drug class III on healthy volunteers. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):55–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704155>

Введение

Производное пиперидина 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорид представляет собой лекарственное средство — оригинальный антиаритмический препарат III класса, разработанный в ФГУП «Центр по химии лекарственных средств», зарегистрированный для медицинского применения в России в 2014 г., торговое название препарата рефралон. Препарат в виде концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения применяется в клинике как антиаритмическое и антифибрилляторное средство для купирования пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП).

Основным механизмом действия препарата рефралон является подавление выходящего калиевого тока задержанного выпрямления, что приводит к удлинению фазы реполяризации потенциала действия и к удлинению рефрактерных периодов волокон сердца. Этот механизм антиаритмического действия характерен для препаратов III класса. Рефралон не оказывает существенного влияния на автоматизм синусового узла, не замедляет скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца, в том числе в атриовентрикулярном узле [1].

На электрокардиограмме (ЭКГ) действие рефралона проявляется умеренным удлинением интервалов QT/QTc без значимого влияния на другие параметры.

Препарат рефралон при внутривенном введении с использованием трехэтапной схемы увеличения дозы от 10 до 30 мкг/кг демонстрирует беспрецедентно высокую антиаритмическую активность (до 91,6%) в восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП/ТП при умеренном риске аритмогенного действия (до 1,7%) [2, 3]. В настоящее время рефралон внесен

в Клинические рекомендации Минздрава России по фибрилляции и ФП/ТП, Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению ФП/ТП и в стандарт оказания медицинской помощи. Препарат широко используется для купирования данных аритмий, в том числе персистирующей и длительно персистирующей их форм [4, 5].

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России разработана и планируется к внедрению новая фармацевтическая форма (таблетки) этого оригинального лекарственного препарата.

В ходе доклинических испытаний препарата выявлено, что при многократном пероральном введении рефралона наблюдается статистически значимое дозозависимое увеличение длительности потенциалов действия в предсердной ткани и интервала QT на ЭКГ. Возникает накопление препарата, которое приводит к стабилизации его эффекта, но не к функциональной кумуляции и изменению электрофизиологических параметров. Не выявлено потенциальных проаритмических эффектов, связанных с влиянием на проведение возбуждения (Отчет о результатах доклинического исследования, 2011). Эффекты рефралона при пероральном введении развиваются медленнее, чем при внутривенном, продолжительность эффектов при пероральном введении больше, чем при внутривенном.

Показано, что в терапевтических дозах препарат не влияет на артериальное давление, не оказывает неблагоприятного воздействия на основные системы и функции организма. Он не вызывает аллергических реакций, не имеет мутагенных и тератогенных свойств, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием. По острой токсичности препарат относится к умеренно токсичным соединениям. При хроническом введении рефралона в течение 2 нед не выявлено существенных изменений в гематологических, биохимических показателях крови.

Исследования терапевтического действия препарата на экспериментальных животных, приводящего к достаточным изменениям биоэлектрической активности предсердной ткани, способствующим предотвращению и/или прекращению ФП, позволяющим в соответствии с пересчетом его клинических доз на человека обосновать минимальную терапевтическую дозу, равную 1 мг на пациента весом 70 кг, и предположить, что исследование максимальной дозы 6 мг будет проведено с минимальным риском для добровольцев.

Полученные в ходе доклинических испытаний данные позволили запланировать I фазу клинических испытаний препарата в таблетированной форме. Проведение исследования одобрено Минздравом России 09.08.21 (номер разрешения 435).

Цель исследования — установить безопасность и переносимость отечественного антиаритмического препарата III класса в таблетированной форме, при его однократном и многократном приеме здоровыми добровольцами натощак. Дополнительной целью исследования было изучение фармакокинетических (ФК) параметров и абсолютной биодоступности препарата.

Материал и методы

Исследование проведено на здоровых добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет, некурящих, имеющих верифицированный диагноз: «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, индекс массы тела не выходил за пределы 18,5—30 кг/м², весом от 60 до 80 кг включительно, подписавших форму информированного согласия.

Данная работа — открытое одноцентровое проспективное исследование I фазы с последовательным включением добровольцев и эскалацией дозы, изучением ФК параметров и абсолютной биодоступности при однократном и многократном применении. Представляет собой класси-

ческий дизайн для оценки безопасности и переносимости препарата, впервые применяющегося у человека.

Исследование состояло из двух этапов: — этап 1: однократный прием препарата рефралон (таблетки) в повышающихся дозах, натощак; оценка ФК параметров и абсолютной биодоступности препарата рефралон (таблетки); — этап 2: многократный (5 дней) прием препарата Рефралон (таблетки).

Пациенты были включены в 1 из 6 когорт (рис. 1): когорта А: 1 мг препарата перорально однократно; когорта В1: 2 мг препарата перорально однократно; когорта В2: 1 мг препарата внутривенно однократно (для расчета абсолютной биодоступности препарата); когорта С: 4 мг препарата перорально однократно; когорта D: 6 мг препарата перорально однократно; когорта Е: 2 мг препарата перорально ежедневно.

Когорты однократного приема препарата А—D состояли из 6 человек каждая. Когорта Е состояла из 12 добровольцев, которые принимали препарат ежедневно перорально натощак в дозе 2 мг в течение 5 дней.

Добровольцам в условиях стационара (палаты интенсивной терапии) проводились прием/введение препарата, общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, отбор проб крови для ФК-анализа, оценка жизненно-важных функций, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях в установленные точки в течение 24 ч для когорт однократного приема и 5 сут для когорты многократного приема, а также суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) все сутки наблюдения для когорт А—D и на 5-е сут для когорты Е. Через 7 сут после выписки из стационара был выполнен контрольный визит, в рамках которого проводились ЭКГ в 12 стандартных отведениях, клиническая оценка состояния здоровья, общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Добровольцам при скрининге проводилось серологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С, при скрининге и госпитализации: тест на наличие паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, исследование

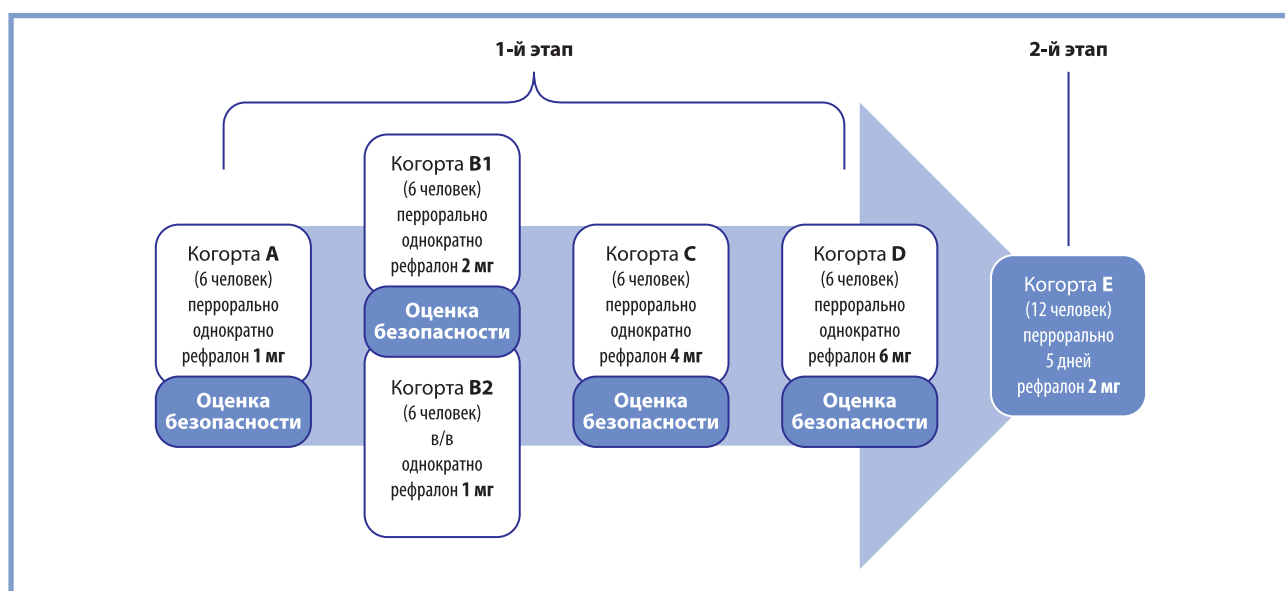


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

мочи на запрещенные препараты (кокаин, опиаты, марихуану, барбитураты, амфетамины), анализ мочи на котинин, тест на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР.

ЭКГ в 12 отведениях и измерение показателей жизненно важных функций на этапе 1 (когорты А—D) проводились в день дозирования перед установкой катетера до приема препарата и через 10 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 и 24 ч после дозирования, на этапе 2 (когорты Е) — через 10 мин, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 ч после каждого применения препарата, а также в День 6. Указанные фрагменты ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях при скорости движения бумаги 25 мм/с. По данным ЭКГ оценивались продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, QTc и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также частота развития атриовентрикулярной блокады II—III степени (в случае ее возникновения), потенциально возможного прироста длительности комплексов QRS синусового происхождения на 25%, потенциально возможного увеличения длительности интервала QTc до 500 мс и более, потенциально возможного снижения ЧСС ниже 50 уд/мин, потенциально возможного развития желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes. Оценка длительности интервала QT проводилась по методу E. Lepeschkin и B. Surawicz [6] в отведении, где данный интервал имел максимальное значение. Корригированный интервал QT (QTc) рассчитывался по формуле Bazett's при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [7], если ЧСС была ниже 60 или выше 100 уд/мин, расчет QTc производился по формуле Framingham.

Статистический расчет числа добровольцев не осуществлялся. При определении размера выборки для этого экспериментального исследования количество 42 здоровых добровольцев было признано допустимым вследствие того, что это исследование носит описательный характер. Определение размера выборки не было основано на каких-либо формальных статистических допущениях. Включение добровольцев по 6 человек в когорту с последовательным повышением дозы является общепринятой практикой в оценке переносимости новых медицинских препаратов.

Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v.2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия), Jamovi v.2.2 (The Jamovi project, Австралия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Результаты

В исследование были включены 42 добровольца мужского пола: 30 человек в когорты А—D однократного приема рефралона в дозах 1—6 мг и 12 человек в когорту Е многократного приема препарата в дозе 2 мг. Однако 1 доброволец из когорты Е завершил исследование преждевременно в связи с семейными обстоятельствами. Средний возраст добровольцев составил $32 \pm 7,6$ года, средний вес — $74,6 \pm 4,7$ кг.

При оценке параметров безопасности не отмечалось значимого изменения жизненно-важных показателей и анализов крови и мочи после однократного приема препарата в дозах 1—6 мг, внутривенного введения 1 мг рефралона и многократного его приема в дозе 2 мг в течение 5 дней, а также на визите амбулаторного наблюдения.

При приеме препарата в дозе 1 мг однократно (когорты А) в течение 24 ч наблюдения не отмечено значимого изменения продолжительности интервалов QT и QTc. При однократном приеме 2 мг препарата (когорты В1) отмечалось достоверное увеличение продолжительности интервала QT к 3 ч наблюдения, при этом средняя разница с исходным значением составила 12,7 мс ($p=0,025$), а к 16 ч она достигла 22 мс ($p=0,006$). Достоверного увеличения длительности интервала QTc за весь период наблюдения не отмечено. При однократном приеме препарата в дозе 4 мг (когорты С) достоверного увеличения продолжительности QT не зарегистрировано. Отмечалось достоверное удлинение QTc. Средняя разница с исходным значением этого показателя составила 22 мс к 8 ч наблюдения ($p=0,039$). Увеличение продолжительности интервала QTc в остальные временные точки не достигло критериев достоверности (рис. 2, 3).

При однократном приеме рефралона в дозе 6 мг достоверное увеличение продолжительности интервала QT со средней разницей с исходным значением (377 ± 7 мс) в 13 мс ($p=0,021$) отмечается с 1 ч после приема, далее прирост остается достоверным до конца наблюдения, достигая 39 и 36 мс к 16 и 24 ч соответственно (в обоих случаях $p<0,001$). Продолжительность QT при этом составляет 416 ± 11 и 413 ± 17 мс соответственно. Достоверное удлинение продолжительности интервала QTc на 22,5 мс ($p=0,042$) по сравнению с исходным показателем (398 ± 15 мс) отмечается с 3-го часа наблюдения, достигая 33 мс к 24 ч ($p<0,001$). Средняя продолжительность QTc при этом составляет 432 ± 10 мс (см. рис. 2, 3).

В когорте В2 внутривенного введения рефралона (1 мг) отмечается достоверное удлинение интервалов QT и QTc по сравнению с исходными в первые 10 мин после введения препарата. И это максимальные значения за сутки (483 ± 30 и 497 ± 29 мс соответственно), достоверно отличающиеся от исходных показателей (390 ± 12 и 405 ± 7 мс соответственно), средняя разница с которыми составляет 93 и 92 мс соответственно. Уже к первым 30 мин после введения препарата отмечается значимое снижение продолжительности интервалов QT и QTc по сравнению с максимальными значениями. Однако величина интервала QT вплоть до 8 ч, а продолжительность интервала QTc вплоть до 24 ч после введения препарата значимо превышают таковые до введения рефралона.

Значения QT превысили потенциально опасную величину 500 мс у двух человек когорты В2 через 10 мин после в/в введения препарата, составив 512 и 528 мс. В точке 30 мин QT продолжительностью 500 мс зарегистрирован у одного из них. Величина QTc превысила 500 мс у трех добровольцев когорты В2, составив 501, 517 и 539 мс. В точке 30 мин QTc у одного из них составил 515 мс, у остальных его величина была меньше 500 мс. К первому часу наблюдения значения QT и QTc у всех 6 пациентов имели показатель менее 480 мс, отмечалось их дальнейшее снижение до конца наблюдения (рис. 4).

В когорте Е многократного приема рефралона 2 мг исходное значение продолжительности интервала QT составило 379 ± 10 мс, в течение первых 10 и 30 мин после его приема изменения продолжительности интервала не отмечено,

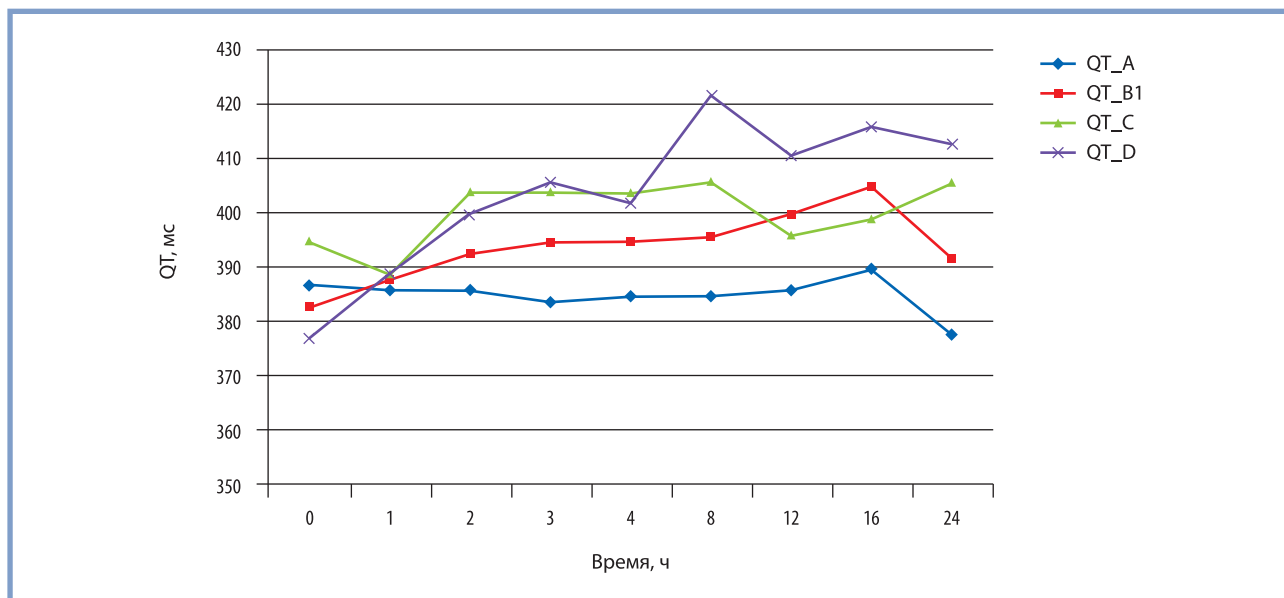


Рис. 2. Динамика средних значений интервала QT в когортах А, В1, С и D.

Когорта А — 1 мг рефралона; когорта В1 — 2 мг рефралона; когорта С — 4 мг рефралона; когорта D — 6 мг рефралона.

Fig. 2. Mean QT interval in cohorts A, B1, C and D.

Cohort A — Refralon 1 mg, cohort B1 — Refralon 2 mg, Cohort C — Refralon 4 mg, cohort D — Refralon 6 mg.

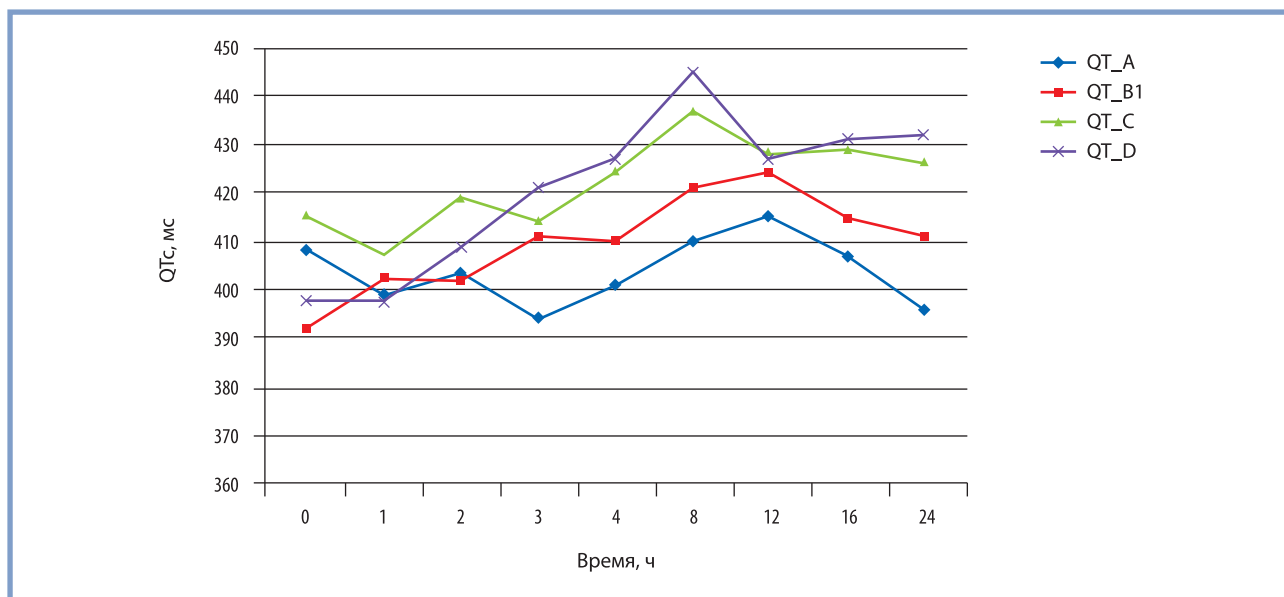


Рис. 3. Динамика средних значений интервала QTc в когортах А, В1, С и D.

Когорта А — 1 мг рефралона; когорта В1 — 2 мг рефралона; когорта С — 4 мг рефралона; когорта D — 6 мг рефралона.

Fig. 3. Mean QTc interval in cohorts A, B1, C and D.

Cohort A — Refralon 1 mg, cohort B1 — Refralon 2 mg, Cohort C — Refralon 4 mg, cohort D — Refralon 6 mg.

однако уже с 1 ч после приема регистрируется небольшое, но достоверное увеличение длительности интервала QT на 5 мс ($p=0,011$). Далее на протяжении всего периода наблюдения средняя разница увеличивается, достигая 24 мс через 1 сут после приема ($p<0,001$), продолжительность QT при этом составляет 403 ± 15 мс. Максимальный средний прирост продолжительности QT регистрируется на 4 сут, достигая 40 мс ($p<0,001$), средняя продолжительность QT при этом составляет 419 ± 12 мс.

Что касается динамики интервала QTc, то его исходное значение составляет 397 ± 8 мс. Постепенное увеличение его продолжительности образует достоверные различия с исходным значением к 3 ч после приема 2 мг рефралона, средняя разница различий при этом составляет 11 мс ($p=0,001$). Далее на протяжении всего периода наблюдения средняя разница увеличивается, достигая 25 мс через 2 сут после приема ($p=0,004$), продолжительность QTc при этом составляет 422 ± 22 мс. Максимальный средний прирост

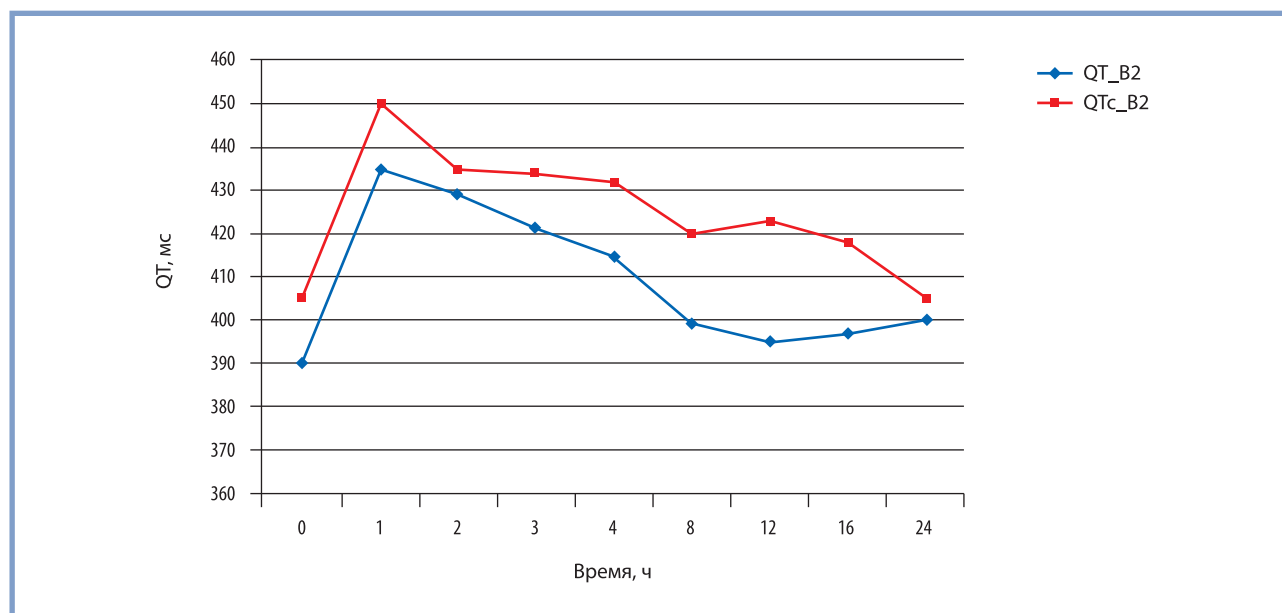


Рис. 4. Динамика средних значений интервалов QT и QTc в когорте B2 — 1 мг рефралона внутривенно.

Fig. 4. Mean QT and QTc intervals in the B2 cohort — Refralon 1 mg IV.

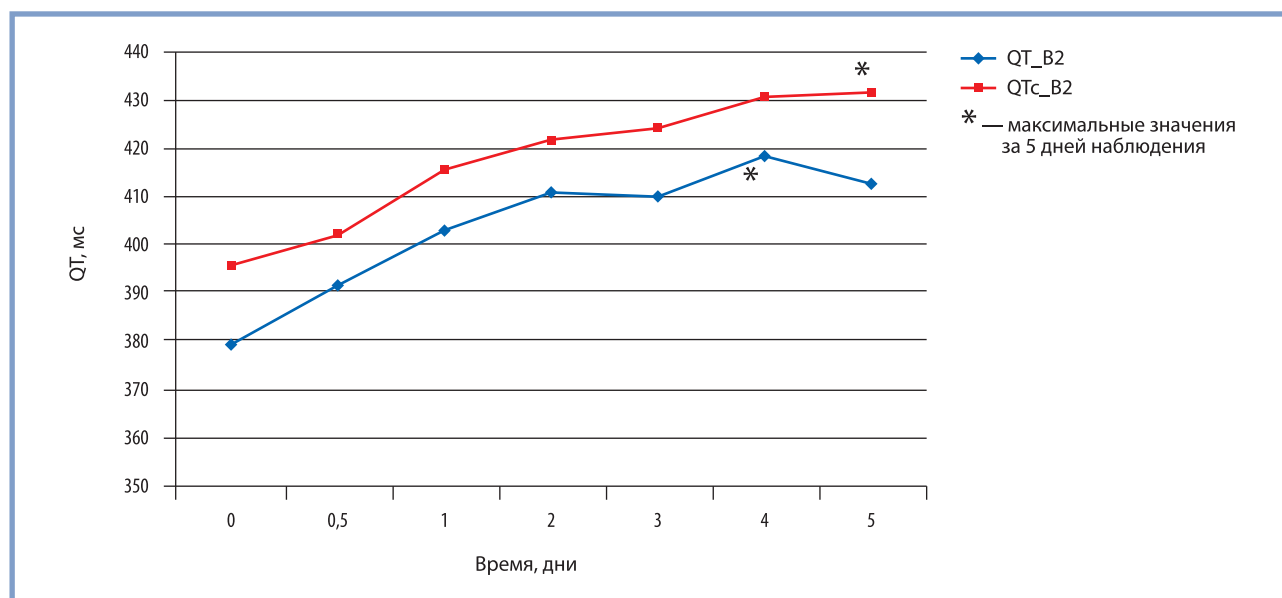


Рис. 5. Динамика средних значений интервалов QT и QTc в когорте E.

Когорта E — многократный прием рефралона в дозе 2 мг.

Fig. 5. Mean QT and QTc intervals in the cohort E.

Cohort E — multiple doses of Refralon 2 mg.

продолжительности QTc регистрируется на 5-е сут, достигая 35 мс ($p < 0,01$), средняя длительность QTc при этом — 432 ± 16 мс (рис. 5).

Значения ЧСС во всех точках наблюдения в когорте E существенно не отличались от исходного.

Во всех когортах перорального приема рефралона величина интервалов QT и QTc оставалась в пределах референтных значений в течение всего периода наблюдения.

Ни у одного из пациентов, принимавших участие в исследовании в одной из 6 когорт, не было зарегистрировано

эпизодов развития атриовентрикулярной блокады II—III степени, расширения комплексов QRS на 25% и более, патологической синусовой брадикардии, желудочковой тахикардии типа *Torsade de pointes*.

Обсуждение

Препарат рефралон при внутривенном введении с использованием трехэтапной (или при использовании

модифицированного протокола — четырехэтапной) схемы увеличения дозы от 5–10 до 30 мкг/кг показал крайне высокую эффективность при купировании персистирующей формы ФП/ТП, сопоставимую с электроимпульсной терапией при хорошем профиле безопасности [8, 9]. Таких показателей эффективности у данной категории больных не демонстрирует ни один другой доступный антиаритмический препарат. Помимо купирования ФП/ТП необходимость предотвращения ее эпизодов составляет второй ключевой момент лечения пациента в рамках стратегии «контроля ритма». Назначение профилактической антиаритмической терапии актуально и при интервенционном лечении ФП/ТП. Эффективность доступных антиаритмических препаратов в отношении предотвращения рецидивов мерцательной аритмии, в том числе после кардиоверсии, весьма невелика. Так, по данным мета-анализа Cochrane 2021 г., рецидив аритмии после купирования ее персистирующей формы на фоне приема антиаритмических препаратов возникает в 44–67% случаев [10]. Антиаритмические препараты I класса при этом имеют достаточно высокий риск проаритмических побочных эффектов, их прием противопоказан пациентам с органической патологией сердца. Самый эффективный из антиаритмических препаратов амиодарон, разрешенный к приему у пациентов с органической патологией сердца, имеет высокий риск экстракардиальных, в том числе необратимых побочных эффектов, что делает его препаратом 2 линии для большинства пациентов с мерцательной аритмией. В связи с этим сложно переоценить актуальность разработки таблетированной формы антиаритмического препарата с перспективным профилем эффективности и безопасности.

В ходе проведенных доклинических исследований получены данные, свидетельствующие об эффективности рефралона при внутрижелудочном введении. На основании результатов фармакологического изучения можно считать, что он имеет существенные преимущества перед другими препаратами III класса.

Разовое пероральное введение препарата крысам в дозе 0,1 мг/кг приводило к незначительному увеличению длительности потенциалов действия, при этом отмечалось быстрое снижение концентрации рефралона в крови. При его многократном пероральном введении (пятикратно с интервалами 12 ч) наблюдалось статистически значимое дозозависимое увеличение длительности потенциалов действия на уровне 90% в предсердной ткани, что говорит в пользу накопления препарата в тканях. Вызванное рефралоном изменение рефрактерности и параметров ЭКГ наблюдалось в течение 3–3,5 ч, при этом увеличение функциональных рефрактерных периодов развивается до максимального в течение 1–2,5 ч. [11]. Эти данные подтверждаются динамикой интервалов QT/QTc, основных клинических показателей электрофизиологического эффекта антиаритмических препаратов III класса на ЭКГ здоровых добровольцев. При однократном приеме исследуемого препарата в дозах 1, 2, 4 и 6 мг стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc отмечается только при использовании максимальной дозы 6 мг, начиная с 1 и 3 ч исследования соответственно. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг в течение 5 дней фиксируется достоверное увеличение интервалов QT и QTc, начиная с 1–3 ч после приема, максимальный прирост отмечается к 5–6 сут наблюдения.

В результате экспериментов с дополнительной перфузией препаратом в концентрации 30 мкг/л установлено, что

для рефралона при многократном пероральном введении свойственно «насыщение», то есть дополнительное увеличение концентрации препарата не приводит к дополнительному росту эффекта [11]. При многократном приеме рефралона здоровыми добровольцами в течение 5 дней максимальные значения продолжительности интервалов QT/QTc отмечаются в последние 1–2 сут его приема, что, однако, не позволяет сделать вывод о достижении стадии устойчивого состояния (плато), при которой не будет наблюдаться дальнейшего увеличения рефрактерности миокарда и сопутствующего увеличения длительности QT/QTc при сохранении прежнего режима приема препарата. Максимальный средний прирост продолжительности QT составляет 40 мс на 4-е сут, а QTc — 35 мс на 5-е сут наблюдения. Эти изменения уже можно считать клинически значимыми. При этом указанные параметры остаются в пределах референтных значений весь период наблюдения. Превышение референтных параметров отмечалось только в когорте B2 внутривенного введения рефралона 1 мг в первые 10–30 мин после введения. Ожидаются результаты исследования ФК параметров препарата рефралон — таблетки в когортах однократного и многократного приема, которые в сочетании с динамикой показателей ЭКГ позволят выбрать его дозы, оптимальные с точки зрения переносимости, удобства приема и возможности достижения максимального клинического результата при проведении II фазы клинического исследования.

Выводы

1. Пероральный прием рефралона в дозах 1, 2, 4 и 6 мг однократно, в/в введение 1 мг препарата однократно и его прием в дозе 2 мг один раз в сутки в течение 5 дней не приводит к значимому изменению жизненно важных показателей и анализов крови и мочи.
2. При однократном приеме исследуемого препарата в дозах 1, 2 и 4 мг не отмечается стойкого значимого увеличения продолжительности интервалов QT и QTc на протяжении 24 ч наблюдения.
3. При однократном приеме рефралона 6 мг стойкое статистически значимое увеличение продолжительности интервалов QT и QTc наблюдается, начиная с 1 и 3 ч исследования соответственно, и сохраняется до конца 24 ч наблюдения.
4. При многократном приеме препарата в дозе 2 мг в течение 5 дней отмечается достоверное увеличение продолжительности интервалов QT и QTc, начиная с 1–3 ч после приема, максимальный прирост фиксируется к 4–5 сут наблюдения и составляет 40 мс на 4-е сут для интервала QT и 35 мс на 5-е сут для интервала QTc, эти изменения могут быть расценены как клинически значимые.
5. При пероральном приеме рефралона 1, 2, 4 и 6 мг однократно и 2 мг в сутки в течение 5 дней продолжительность интервалов QT/QTc остается в пределах референтных значений весь период наблюдения.
6. В рамках проведенного исследования не зарегистрировано развития эпизодов нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости под действием рефралона, а также эпизодов аритмогенного действия препарата.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В., Шарифов О.Ф., Белашапко Г.Г., Юшманова А.В., Голицын С.П., Руда М.Я., Чазов Е.И. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса PG-2. *Кардиология*. 2003;43(9):56-63. Rozenshtrauh LV, Fedorov VV, Reznik AV, SHarifov OF, Beloshapko GG, YUshmanova AV, Golitsyn SP, Ruda MYa, CHazov EI. Eksperimental'noe elektrofiziolozhicheskoe issledovanie preparata III klassa PG-2. *Kardiologiya*. 2003;43(9):56-64. (In Russ.).
2. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):193-199. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KM, Golitsyn SP, Shubik YuV, Berman MV, Medvedev MM, Rivin AE, Parkhomchuk DS, Barybin AE, Balandin DA, Batalov RE, Terekhov DS, Evstifeev IV, Kildeev IR, Pyataeva OV, Zenin SA. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):193-199. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-03-05>
3. Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Соколов С.Ф., Дзаурова Х.М., Голицын С.П., Шубик Ю.В., Берман М.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Пархомчук Д.С., Барыбин А.Е., Баландин Д.А., Баталов Р.Е., Терехов Д.С., Евстифеев И.В., Кильдеев И.Р., Пятаева О.В., Зенин С.А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 2: оценка безопасности лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):668-673. Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovskiy VV, Sokolov SF, Dzaurova KM, Golitsyn SP, Shubik YuV, Berman MV, Medvedev MM, Rivin AE, Parkhomchuk DS, Barybin AE, Balandin DA, Batalov RE, Terekhov DV, Evstifeev IV, Kildeev IR, Pyataeva OV, Zenin SA. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part II: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):668-673. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-06>
4. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumyeva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galayvich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
5. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(4):4-85. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, Layovich LYu, Maikov EB, Mironov NYu, Shakhmatova OO. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*. 2019;(4):4-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-4-85>
6. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6:378-388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>
7. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *American Journal of Cardiology*. 1993;72(6):17-22. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90035-b](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90035-b)
8. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1052-1057. Dzaurova KM, Mironov NY, Yuricheva YA, Vlodzyanovskiy VV, Mironova NA, Laiovich LY, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya modifitsirovannogo protokola vvedeniya otechestvennogo antiaritmicheskogo preparata III klassa dlya kupirovaniya paroksizmal'noy formy fibrillyatsii predserdiy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(9):1052-1057. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201008>
9. Миронов Н.Ю., Владзяновский 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. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-669. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669>
10. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database and Systematic Reviews*. 2019;9(9):CD005049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005049.pub5>
11. Государственный реестр лекарственных средств. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=835ef610-6865-4347-aaf0-74b40099c62a&CIPermGUID=E6A9201E-E3B5-443C-8133-124661D22247>

Поступила 14.10.2022

Received 14.10.2022

Принята к печати 24.10.2022

Accepted 24.10.2022

Влияние чрескожной транскатетерной коррекции митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности

© Я.Ш. КАРАМОВА¹, Т.Э. ИМАЕВ^{1,2}, Т.М. УСКАЧ^{1,2}, А.Е. КОМЛЕВ¹, М.А. САИДОВА¹

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Патология митрального клапана занимает второе место среди всех клапанных пороков. Распространенность митральной регургитации (МР) значительно возрастает, что связано с увеличением возраста популяции и количеством коморбидных пациентов. В настоящее время активно развивается альтернативный открытому вмешательству метод коррекции МР — транскатетерная пластика митрального клапана.

Цель исследования. Оценить влияние чрескожной транскатетерной коррекции МР на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование включены 43 пациента, проходившие лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, которые имели манифестную ХСН II—IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA и МР III—IV степени. Больным была выполнена транскатетерная пластика митрального клапана. Всем пациентам до имплантации устройства и через 6 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), определение уровня NT-proBNP.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 72,5 [65,8; 83,0] года, 58,1% — мужчины. Все оперативные вмешательства прошли успешно. Зафиксировано всего 4 (9,3%) летальных исхода, из них 1 — во время госпитализации, 3 — в течение периода наблюдения. Через полгода наблюдения зарегистрировано снижение среднего ФК ХСН с $2,79 \pm 0,6$ до $1,89 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), повышение толерантности к физической нагрузке [удлинение дистанции ТШХ с $259,4 \pm 105,4$ до $370,7 \pm 108,6$ м ($p = 0,02$)], уменьшение потребности в диуретической терапии [с 40,00 (20,00; 80,00) до 20,00 (10,00; 40,00), $p = 0,02$, в перерасчете на фуросемид], тенденция к снижению уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) с 1295,00 (783,20; 3506,00) до 1251,00 (435,75; 1940) пг/мл, $p = 0,09$. Через 6 мес МР I и II степени наблюдалось у 33 (86,8%) пациентов, III степени — у 5 (13,2%). Клиническое улучшение течения ХСН отмечалось как у пациентов с первичной, так и со вторичной МР.

Заключение. Результаты наблюдения пациентов с ХСН после проведенной транскатетерной коррекции МР демонстрируют стойкое снижение МР, сопровождающееся значительным клиническим улучшением, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением потребности в диуретической терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, митральная регургитация, транскатетерная пластика, MitraClip.

Информация об авторах:

Карамова Я.Ш. — <https://orcid.org/0000-0003-2606-7281>

Имаев Т.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Ускач Т.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>

Комлев А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Саидова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Автор, ответственный за переписку: Карамова Я.Ш. — e-mail: yanakaramova@icloud.com

Как цитировать:

Карамова Я.Ш., Имаев Т.Э., Ускач Т.М., Комлев А.Е., Саидова М.А. Влияние чрескожной транскатетерной коррекции митральной регургитации на течение хронической сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):63–69. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704163>

Influence of percutaneous transcatheter correction of mitral regurgitation on chronic heart failure

© YA.SH. KARAMOVA¹, T.E. IMAEV^{1,2}, T.M. USKACH^{1,2}, A.E. KOMLEV¹, M.A. SAIDOVA¹

¹Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To analyze the effect of transcatheter correction of mitral regurgitation on the course of chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study enrolled 43 patients who were treated at the Chazov National Medical Research Center for Cardiology. All patients had CHF NYHA class II-IV and severe mitral regurgitation. Patients underwent transcatheter mitral valve repair. All patients underwent the following examinations before implantation of device and 6 months later (12-lead ECG, transthoracic echocardiography), 6-minute walk test, serum NT-proBNP).

Results. Median age of patients was 72.5 [65.8; 83.0] years old, 58.1% were men. All surgeries were successful. Four (9.3%) patients died (in-hospital period — 1 patient, delayed period — 2 patients). After six months, we observed decrease of CHF NYHA class from 2.79±0.6 to 1.89±0.8 ($p<0.001$), improvement of 6-minute walk from 259.4±105.4 to 370.7±108.6 m ($p=0.02$), decrease in the need for furosemide from 40.00 [20.00; 80.00] to 20.00 [10.00; 40.00] ($p=0.02$) and serum NT-proBNP from 1295.00 [783.20; 3506.00] to 1251.00 [435.75; 1940] pg/ml ($p=0.09$). The number of patients with mild-to-moderate mitral regurgitation after 6 months was revealed in 33 (86.8%) patients, severe regurgitation — in 5 (13.2%) patients. Clinical development of CHF was observed both in patients with primary and secondary mitral regurgitation.

Conclusion. Patients with CHF demonstrate persistent decrease in mitral regurgitation with clinical improvement, increase of exercise tolerance and less need for diuretic therapy after transcatheter correction of mitral regurgitation.

Keywords: chronic heart failure, mitral regurgitation, transcatheter repair, MitraClip.

Information about authors:

Karamova Ya.Sh. — <https://orcid.org/0000-0003-2606-7281>

Imaev T.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>

Uskach T.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>

Komlev A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6908-7472>

Saidova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3233-1862>

Corresponding author: Karamova Ya.Sh. — e-mail: yanakaramova@icloud.com

To cite this article:

Karamova YaSh, Imaev TE, Uskach TM, Komlev AE, Saidova MA. Influence of percutaneous transcatheter correction of mitral regurgitation on chronic heart failure. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):63–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704163>

Введение

В развитых странах частота сердечной недостаточности (СН) снижается в связи с успехами в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако общая заболеваемость увеличивается из-за старения популяции [1, 2]. В настоящее время количество случаев СН в Европе составляет около 3 на 1000 человек во всех возрастных группах или около 5 (1–2%) на 1000 человек среди взрослого населения [1, 3–6]. Этот показатель растет по мере увеличения возраста: от 1% — в популяции младше 55 лет, до 10% — в возрастных группах от 70 лет и старше [7, 8].

Митральная регургитация (МР) наиболее частая патология митрального клапана (МК) и ее распространенность значительно увеличивается в возрастной популяции [9]. В большинстве литературных источников в зависимости от основного этиологического фактора выделяют два типа МР: первичная (или дегенеративная) митральная регургитация (ПМР) и вторичная (или функциональная) — ВМР. ПМР обусловлена нарушением структуры клапанного аппарата (створки, хорды, сосочковые мышцы), тогда как при ВМР сохранена целостность клапана, но нарушение геометрии в левом желудочке (ЛЖ) или в левом предсердии (ЛП) вызывает недостаточное смыкание створок МК и иногда расширение кольца МК [10].

ВМР чаще всего наблюдается у пациентов с хронической СН (ХСН) (6–29%) и возрастает до 40–75% у больных с систолической дисфункцией, декомпенсацией СН и потребностью в госпитализации [11].

Умеренная МР часто имеет бессимптомное течение. Появление симптоматики у пациентов с тяжелой МР

связано с резким снижением качества жизни и возрастанием летальных исходов [12, 13].

Золотым стандартом лечения тяжелой МР является открытая операция на МК, которая показывает хорошие результаты у большинства пациентов. Однако у почти 50% больных проведение хирургического вмешательства не представляется возможным и связано с высоким риском осложнений ввиду коморбидности и преклонного возраста [14]. Одним из перспективных альтернативных методов коррекции МР становится транскатетерная пластика МК [15].

В 2021 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов хирургическое лечение МР вынесено в основной алгоритм лечения пациентов с ХСН, где особое место уделено такому методу, как транскатетерное вмешательство на МК [16]. Чрескожная транскатетерная коррекция МР методом «край-в-край» может быть использована у пациентов с прогрессирующей СН и тяжелой МР вместо открытого оперативного вмешательства.

В двух наиболее значимых рандомизированных клинических исследованиях — MITRA-FR и COAPT, — было изучено применение транскатетерной коррекции МР у больных, принимавших оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) по сравнению с группой пациентов без хирургического вмешательства, находившихся только на ОМТ. В исследования были включены пациенты со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (15–40% в MITRA-FR и 20–50% в COAPT) и умеренно-тяжелой и тяжелой МР [18–20]. В работе MITRA-FR нет данных об эффективности в снижении смертности от всех причин или частоты госпитализации по поводу декомпенсации СН

в течение 12 и 24 мес [17, 18]. В исследовании СОАРТ были продемонстрированы значимые результаты в снижении частоты госпитализаций и смерти в течение 24 мес [19]. Расхождения полученных результатов объясняются различиями в выборке пациентов, сопутствующей терапии, оценке эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей и тяжести митральной МР по отношению к степени дилатации ЛЖ [20, 21]. В настоящее время проведение коррекции МР методом «край-в-край» для улучшения прогноза показано пациентам при соблюдении следующих критериев: ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, несмотря на ОМТ; умеренно-тяжелая или тяжелая МР (эффективное регургитирующее отверстие (ЕРОА) ≥ 30 мм²); подходящая анатомия и требования, удовлетворяющие критериям включения в исследование СОАРТ, такие как ФВЛЖ 20–50%, конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ) <70 мм, давление в легочной артерии (СДЛА) <70 мм рт.ст., отсутствие выраженной дисфункции правого желудочка и тяжелой трикуспидальной регургитации, отсутствие нестабильной гемодинамики [22].

В настоящее время активно проводятся клинические исследования и регистры, касающиеся использования устройств для коррекции МР. Так, в 2020 г. начат регистр MitraClip REPAIR MR, в котором планируется включение пациентов с тяжелой ПМР [23].

В нашей стране применение устройства ограничено несколькими центрами; первые были имплантированы в 2020 г. [24]. Целью данного исследования была оценка влияния чрескожной транскатетерной коррекции МР на течение ХСН. Представляем результаты наблюдения пациентов с имплантированными устройствами в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Материал и методы

В исследование вошли 43 пациента, подписавших информированное согласие и соответствовавших следующим критериям включения: документально подтвержденная клинически манифестирующая ХСН, II–IV ФК по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) с ФВЛЖ не менее 20% в течение как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с умеренно-тяжелой или тяжелой МР (III–IV степени), оптимальная терапия ХСН в соответствии с текущими рекомендациями, стабильное состояние в течение 1 мес и более до процедуры. Критериями исключения служили: отказ пациента участвовать в исследовании; участие в другом клиническом исследовании; больные в активном листе трансплантации сердца либо после трансплантации сердца, терминальная ХСН; острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения.

Имплантация устройства MitraClip проводилась в период с 2020 по 2021 г. Операция выполнялась в условиях гибридной операционной и заключалась в сближении сегментов створок МК (передней и задней) при помощи использования одной или более клипс. Клипса имеет систему доставки через вену, после чего она заводится в правое предсердие и посредством пункции межпредсердной перегородки — в левое. Затем захватываются нужные створки клапана и сближаются, происходит контроль МР с по-

мощью чреспищеводного ЭхоКГ. Все манипуляции осуществлялись под контролем ЭхоКГ.

Всем пациентам до имплантации устройства и через 6 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ (проводилось на аппарате экспертного уровня Vivid E9, GE, Норвегия), тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), определение уровня NT-proBNP (использован анализатор Cobas 411, Roche Diagnostics, Швейцария). Для объективной оценки ФК ХСН использовался ТШХ. Помимо динамики клинических и инструментальных показателей в течение исследования оценивалась потребность пациентов в диуретиках.

Статистический анализ данных производился с помощью пакета программ: Excel 2010 (Microsoft, США), статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и проценты. Использовались следующие методы статистического анализа: двухсторонний F-критерий Фишера, U-критерий Манна–Уитни. Выборочные параметры, приводимые в табл. 1, представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me — медиана, Lq; Uq — межквартильный интервал. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

Исходные данные включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 72,5 [65,8; 83,0] лет, 58,1% — мужчины. Большая часть пациентов имели II–III ФК ХСН. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована в 58,1% случа-

Таблица 1. Исходные демографические данные пациентов
Table 1. Baseline demographic characteristics

Показатель	Значение, n=43
Возраст, лет	72,5 [65,8; 83,0]
Мужчины, абс. (%)	25 (58,1)
ФК ХСН (NYHA), абс. (%)	II ФК — 13 (30,3) III ФК — 26 (62,8) IV ФК — 4 (9,3)
Курение, абс. (%)	30 (70)
ПМР/ВМР (%)	14/29 (32,6/67,4)
ИБС, абс. (%)	25 (58,1)
ГБ, абс. (%)	29 (67,4)
ФП, абс. (%)	31 (74,4)
СД, абс. (%)	11 (25,6)
ИКД, абс. (%) / СРТ-Д	5 (11,6)
ЭКС, абс. (%)	7 (16,3)
STS, ср.	5,64±3,63
EuroScore, ср.	6,13±4,24
МР 3/4 (%)	39,5/41,9
III–IV (%)	18,6

Примечание. ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ПМР — первичная митральная регургитация; ВМР — вторичная митральная регургитация; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — головная боль; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии; СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия; ЭКС — электрокардиостимулятор; STS — Society of Thoracic Surgeons; МР — митральная регургитация.

ев. Обращает на себя внимание большой процент курящих пациентов и высокая встречаемость фибрилляции предсердий. В исследование были включены пациенты как с ПМР (14 человек, 32,6%), так и с ВМР (29 человек, 67,4%).

До включения в исследование все пациенты находились на ОМТ ХСН (табл. 2).

ЭхоКГ-характеристики пациентов до выполнения вмешательства представлены в табл. 3.

Всего проведено 43 операции по коррекции МР с использованием системы MitraClip. Все оперативные вмешательства прошли успешно. В течение госпитализации зафиксирован 1 летальный исход, причиной которого стал разрыв межпредсердной перегородки на 4-е сут после операции; 42 пациента были выписаны из стационара. В послеоперационном периоде зарегистрированы 2 осложнения: послеоперационное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии и развитие ОКС с проведением ЧКВ.

Таблица 2. Медикаментозная терапия при включении в исследование

Table 2. Baseline drug therapy

Препарат	Назначения, %
иАПФ/АРНИ/АРА	32,6/25,6/32,6
Бета-адреноблокаторы	86,0
АМКР	86,0
иНГЛТ 2	25,6
Диуретики	95,4
Дигоксин	18,6

Примечание. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГЛТ 2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

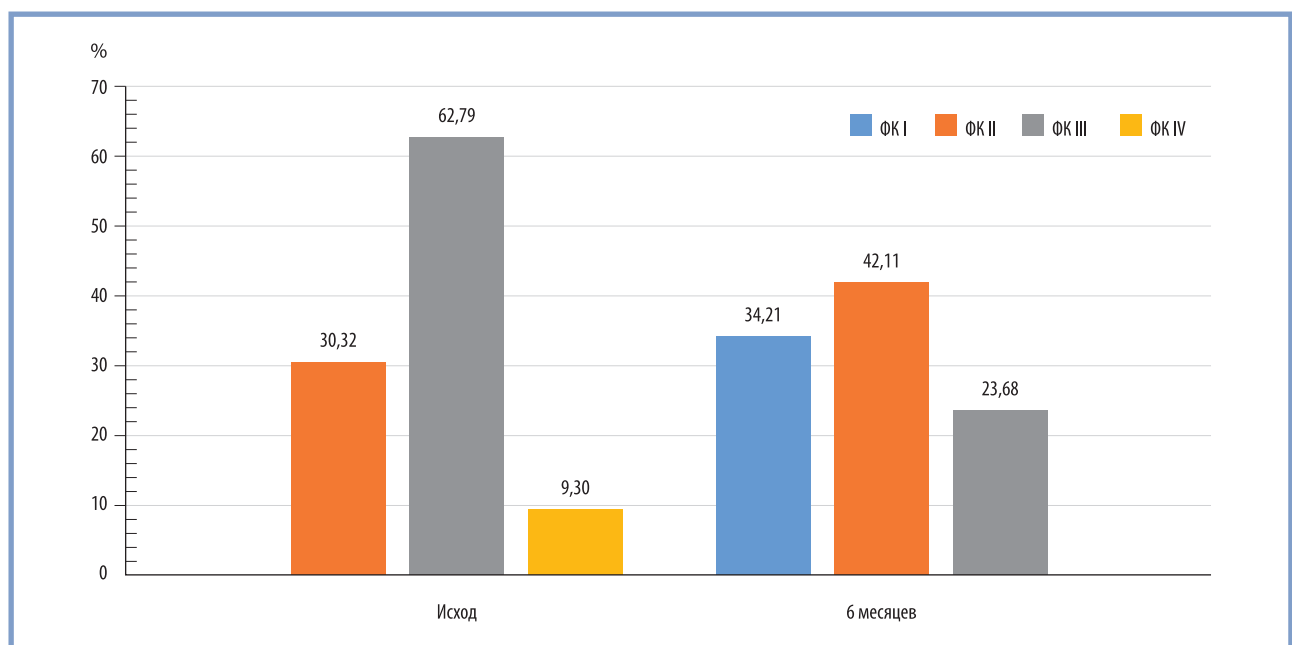
В течение полугода наблюдения скончались еще 3 пациента (2 случая — сердечно-сосудистая смерть, 1 — некардиальная причина). Всего количество летальных исходов составило 9,3%. 38 пациентам выполнены исследования через 6 мес наблюдения.

Через 6 мес после имплантации у больных отмечалось значительное улучшение клинического течения СН: ни у одного пациента не был зарегистрирован IV ФК ХСН по NYHA (рисунок). Средний ФК снизился с $2,79 \pm 0,6$ до $1,89 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Толерантность к физической нагрузке значительно увеличилась (средние значения дистанции ТШХ повысились с $259,4 \pm 105,4$ до $370,7 \pm 108,6$ м, $p = 0,02$).

Таблица 3. ЭхоКГ-характеристики до оперативного вмешательства
Table 3. Preoperative echocardiography data

Показатель	Значение
Размер ЛП, см	4,9 [4,6; 5,3]
КДР ЛЖ, см	6,0 [5,6; 6,5]
КСР ЛЖ, см	4,4 [3,9; 5,1]
Объем ЛП, мл	135,2 [114,1; 158,3]
КДО, мл	156,3 [117,1; 212,4]
КСО, мл	70,2 [50,3; 133,2]
ФВ, %	49,5 [40,3; 60,4]
УО, мм рт.ст.	54,2 [41,1; 64,3]
СВ, л/мин	3,8 [3; 0 4,8]
СИ, л/мин/м ²	2,1 [1,6; 2,6]
СДЛА, мм рт.ст.	49 [36,5; 59,5]

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса; УО — ударный объем; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; СДЛА — систолическое давление легочной артерии.



Динамика ФК ХСН до оперативного вмешательства и через 6 месяцев после него.

Preoperative CHF NYHA class and six month later.

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ после вмешательства
Table 4. Postoperative echocardiography data

Показатель	Исходные данные	6 мес после вмешательства	p
Размер ЛП, см	4,9 [4,6; 5,3]	4,6 [4,4; 5,2]	0,05
КДР ЛЖ, см	6,3 [5,6; 6,5]	5,6 [5,1; 6,2]	0,02
КСР ЛЖ, см	4,4 [3,9; 5,0]	3,9 [3,4; 4,9]	0,1
Объем ЛП, мл	135,4 [114,5; 158,2]	119,1 [95,25; 149,2]	0,06
КДО ЛЖ, мл	156,2 [120,5; 211,5]	112,3 [92,0; 177,8]	0,03
КСО ЛЖ, мл	70,4 [53,3; 131,5]	58,1 [41,3; 105,8]	0,2
ФВ ЛЖ, %	49,4 [40,3; 59,5]	50,3 [40,5; 57,3]	0,7
УО, мл	54,2 [40,5; 64,3]	60,0 [50,2; 74,1]	0,07
СВ, л/мин	3,8 [2,9; 4,8]	4,5 [3,4; 5,3]	0,05
СДЛА, мм рт.ст.	49 [36,5; 59,5]	40 [34,25; 48,75]	0,03

Таблица 5. Динамика ЭхоКГ показателей у пациентов с ПМР и ВМР
Table 5. Echocardiography data in patients with primary and secondary mitral regurgitation

Показатель	ПМР, n=14			ВМР, n=29		
	исходные данные	через 6 мес	p	исходные данные	через 6 мес	p
Размер ЛП, см	4,7 [4,5; 4,9]	4,5 [4,4; 4,9]	0,6	4,9 [4,6; 5,4]	4,6 [4,5; 5,1]	0,1
КДР ЛЖ, см	5,6 [5,1; 5,95]	5,4 [4,7; 5,5]	0,05	6,1 [5,9; 6,8]	5,9 [5,2; 6,3]	0,09
КСР ЛЖ, см	3,9 [3,3; 4,1]	3,4 [3,2; 3,8]	0,2	4,7 [4,3; 5,3]	4,5 [3,8; 5,2]	0,3
Объем ЛП, мл	132,5 [105,5; 158,3]	110,2 [76,3; 131,1]	0,1	136,1 [115; 154,7]	124,3 [97,1; 159,2]	0,3
ФВЛЖ, %	57,2 [50,2; 66,5]	59,3 [45; 62]	0,5	42,3 [35,2; 50,1]	45,1 [37,3; 55,6]	0,6
КДО, мл	138,5 [97,8; 147,8]	101,5 [84,2; 108,7]	0,08	181,1 [137,9; 222,2]	154,1 [110,2; 213,6]	0,07
КСО, мл	49 [30,5; 69,5]	41 [34,2; 60,3]	0,7	87,2 [65,2; 141,8]	86,4 [49,3; 136,4]	0,2
УО, мм рт.ст.	47,5 [42,4; 59,5]	59,2 [52,4; 56,1]	0,04	54,1 [40,7; 68,2]	60,1 [48,5; 65,6]	0,4
СВ, л/мин	3,3 [2,8; 4,4]	4,5 [4,0; 5,9]	0,01	3,9 [3,3; 4,9]	3,9 [3,1; 4,9]	0,7
СДЛА, мм рт.ст.	45 [38,75; 55]	42 [36; 53]	0,5	53 [35; 60]	40 [28,5; 42]	0,03

Количество пациентов с I и II ФК через 6 мес составило 29 (71,1%) человек.

Улучшение клинического состояния больных сопровождалось незначительным снижением средних значений мозгового натрийуретического про-пептида с 1295,00 (783,20; 3506,00) до 1251,00 (435,75; 1940) пг/мл, без статистической значимости, $p=0,09$.

На фоне компенсации ХСН отмечалось снижение потребности в диуретической терапии. В перерасчете на фуросемид средние значения применяемых диуретиков статистически значимо снизились с 40,00 (20,00; 80,00) до 20,00 (10,00; 40,00) $p=0,02$. В течение 6 мес наблюдения было зарегистрировано 7 госпитализаций пациентов по причине декомпенсации ХСН (15%).

В динамике по данным ЭхоКГ (табл. 4) отмечается уменьшение размеров ЛП с 4,9 (4,6; 5,3) см до 4,6 (4,4; 5,2) см ($p=0,05$), конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ с 156,2 (120,5; 211,5) мл до 112,3 (92,0; 177,8) мл ($p=0,03$) и незначимое снижение объема ЛП с 135,4 (114,5; 158,2) мл до 119,1 (95,25; 149,2) мл ($p=0,06$).

Количество пациентов с резидуальной МР I и II степени через 6 мес составило 33 (86,8%), III степени — 5 (13,2%).

Динамика показателей ЭхоКГ в группах в зависимости от этиологии МР представлена в табл. 5.

Через 6 мес наблюдения получена четкая тенденция к снижению конечного диастолического размера и объема

ЛЖ как в группе ПМР, так и в группе ВМР. В обеих группах уменьшился размер ЛП, однако статистическая значимость не достигнута. В динамике ФВЛЖ значимо не изменилась как у пациентов с ПМР, так и с ВМР. Выявлено статистически значимое повышение сердечного выброса и ударного объема у больных с ПМР. В группе пациентов с ВМР наблюдалось значимое снижение СДЛА.

Обсуждение

Клиническое применение в мире системы MitraClip составляет более 20 лет, проведены крупные клинические исследования, которые доказали безопасность и эффективность применения данной системы.

В проведенном нами исследовании участвовали пациенты с различной этиологией МР и ФВЛЖ более 20%.

В одном из самых первых исследований по изучению системы MitraClip, EVEREST II, с участием 279 пациентов, применение данной системы было более безопасным по сравнению с открытым вмешательством, однако уступало в эффективности. В исследовании EVEREST II [26] также были пациенты с ПМР и ВМР [204 (73%) и 75 (27%) соответственно], тогда как в наиболее успешное исследование COAPT были включены исключительно пациенты с ВМР [19].

Средний возраст больных в нашем наблюдении был аналогичным среднему возрасту наблюдения СОАРТ ($71,7 \pm 11,8$), большинство пациентов также имели II или III ФК ХСН. Количество пациентов с ИБС в исследовании СОАРТ было 60,9% (в нашей работе — 58,1%).

Результаты данного исследования показали, что, несмотря на исходную тяжелую степень МР, использование системы транскатетерного клипирования МК в течение 6 мес наблюдения у пациентов значительно улучшило клиническое течение СН, повысило качество жизни.

Улучшение клинического течения ХСН после вмешательств на МК наблюдается как во всех проведенных клинических исследованиях, так и в нашей работе. Снижение ФК ХСН получено у больных с ПМР и с ВМР. В исследовании СОАРТ достигнуто достоверное улучшение ФК ХСН до I—II ФК с 60% исходно до 99% через 12 мес и до 91% через 60 мес [19]. Количество пациентов, имевших через год ФК ХСН I—II, в исследовании СОАРТ составило 72,2%, в нашей работе через 6 мес ФК I—II был зарегистрирован у 71,1% пациентов. Наблюдалось статистически значимое увеличение дистанции ТШХ у пациентов с ПМР и ВМР.

В исследованиях, посвященных коррекции МК, уровень NTproBNP в динамике не изучался, данный маркер являлся исключительно критерием оценки тяжести ХСН при включении. В нашей работе исходно все пациенты имели достаточно высокий уровень NTproBNP, который через 6 мес после имплантации имел тенденцию к снижению [с 1295,00 (783,20; 3506,00) до 1251,00 (435,75; 1940), $p=0,09$].

Эффективность процедуры через 12 мес в исследовании СОАРТ составила 94,8%, в исследовании EVEREST II среди всех пациентов с имплантированной системой через 12 мес 82% имели резидуальную регургитацию I—II степени, через 60 мес данный показатель составлял 81% [26]. По нашим данным, у 86,8% пациентов через 6 мес наблюдалась I—II степень МР.

При изучении динамики размеров и объемов камер сердца у больных в данной работе было получено статистически значимое снижение конечно-диастолического размера (КДР) и объема ЛЖ, тенденция к снижению объема ЛП. Анализируя отдельно пациентов с ВМР, стоит отметить тенденцию к снижению КДО ЛЖ и КДР ЛЖ.

В исследовании СОАРТ у пациентов через 12 мес произошло незначительное снижение ФВЛЖ, значимой динамики

конечно-диастолического объема ЛЖ у больных с проведенными вмешательствами выявлено не было ($-3,7 \pm 5,1$ мл от исходного среднего значения), тогда как в контрольной группе, получавшей медикаментозную терапию, наблюдалось повышение данного объема на $17,1 \pm 5,1$ мл от исходного [19].

В нашей работе у пациентов с ВМР наблюдались признаки обратного ремоделирования сердца после проведенного вмешательства. Отмечалась тенденция к снижению КДО ЛЖ с 181,1 (137,9; 222,2) мл до 154,1 (110,2; 213,6) мл ($p=0,07$). ФВЛЖ статистически значимо не изменилась в течение полугода наблюдения, изменение медианы составило 1,5%. Стоит отметить, что в исследовании СОАРТ в течение года было зафиксировано понижение ФВЛЖ — 5,6%, однако оно было значимо меньшим, чем в контрольной группе, получавшей медикаментозную терапию — 12,8%, $p=0,048$. У пациентов с ПМР через полгода также не выявлено динамики ФВЛЖ.

В течение 24 мес в исследовании СОАРТ по причине ХСН было повторно госпитализировано 57%, из них в первые полгода чуть более 20% [19]. В нашем наблюдении количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в течение полугода было ниже — 15%.

Заключение

Результаты наблюдения пациентов с ХСН после проведенной транскатетерной коррекции МР демонстрируют стойкое снижение МР, сопровождающееся значительным клиническим улучшением, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением потребности в диуретической терапии.

Для определения влияния применения транскатетерной коррекции МР на динамику и прогноз пациентов с различными этиологическими причинами митральной недостаточности необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований. В настоящее время в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» продолжается набор пациентов в исследование эффективности имплантации устройства MitraClip у больных с СН.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
- Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7-11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.25:2>
- Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(4):342-350. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0788-x>
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research*. 2013;113(6):646-659. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagoner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):139-596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>

7. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(3):242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
8. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67-492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
9. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(9):962-970. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
10. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(12):1231-1248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>
11. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Ciccoira M, Frattini S, Simioniu A, Gullace M, Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(20):1675-1680. <https://doi.org/10.1136/hrt.2011.225789>
12. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hülsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2018;39(1):39-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx402>
13. Sannino A, Smith RL, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1130-1139. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2976>
14. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal*. 2007;28(11):1358-1365. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm001>
15. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(12):1052-1061. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.094>
16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JVV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):4-131. <https://doi.org/doi:10.1002/ejhf.2333>
17. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barinel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2297-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>
18. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(12):1619-1627. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1166>
19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Briekke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2307-2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
20. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):852-861. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1491>
21. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(2):353-362. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>
22. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14(1):15-25. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.050>
23. U. S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04198870. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198870>
24. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Кучин И.В., Саидова М.А., Колегаев А.С., Makeev М.И., Саличкин Д.В., Лепилин П.М., Марголина А.А., Бойцов С.А., Акчурун Р.С. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу «край-в-край» у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования «MitraClip Russia»). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4689. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4689>
25. Feldman T, Kar S, Elmariam S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L; EVEREST II Investigators. Randomised comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(25):2844-2854. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.018>
26. Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoular P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E, Feldman T. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the Evalve MitraClip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *American Heart Journal*. 2010;160(1):23-29. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.04.009>

Поступила 04.10.2022

Received 04.10.2022

Принята к печати 31.10.2022

Accepted 31.10.2022

Композитная створка для протеза клапана вены. Первые результаты

© А.Р. СИДЬКО, В.С. КРЫЛОВ, Р.С. АКЧУРИН, М.А. БОЧКАРЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ

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

Резюме

Цель исследования. Опробовать метод формовки створок клапана из композитного материала на базе инертных фторполимеров для разрабатываемого протеза клапана вены и испытать модель такого клапана на стенде.

Материал и методы. Для моделей протеза использовались пористый политетрафторэтилен, термопластичный фторэластомер, плетеные нитиноловые стенты, специальные инструменты. Композит был изучен в испытании на разрыв. Модели клапанов тестировались на стенде в пульсирующем токе жидкости; после наработки 1 млн циклов «открытие — закрытие» проверялся обратный ток жидкости в клапанах.

Результаты. Полученный композит имеет предел прочности при разрыве 64,8 МПа, при относительном удлинении 55%. Сконструированные модели протезов клапанов вены со створкой, имитирующей форму натуральной, остаются компетентными по завершении наработки 1 млн циклов «открытие — закрытие», обратный ток жидкости в них составил всего 1,5 и 2,5%. По результатам работы была подана заявка на патент на изобретение №2021134596.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют пригодность опробованной технологии для конструирования клапанных устройств и возможность усовершенствования уже полученных результатов за счет улучшения технологии сборки.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, протез клапана вены, биомиметика, биоинженерия.

Информация об авторах:

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

Крылов В.С. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru

Акчурин Р.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

Бочкарев М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2249-4334>

Галаяутдинов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Автор, ответственный за переписку: Бочкарев М.А. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru

Как цитировать:

Сидько А.Р., Крылов В.С., Акчурин Р.С., Бочкарев М.А., Галаяутдинов Д.М. Композитная створка для протеза клапана вены. Первые результаты. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):70–75. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704170>

Composite leaflet for prosthetic venous valve. First results

© A.R. SIDKO, V.S. KRYLOV, R.S. AKCHURIN, M.A. BOCHKAREV, D.M. GALYAUTDINOV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To develop the method of molding a flexible leaflet from composite material based on inert fluoropolymers, and to design a model of venous valve with leaflets for following bench tests.

Material and methods. Expanded polytetrafluoroethylene, thermoplastic fluoroelastomer, braided nitinol stents and special instruments were used for the models of venous valve prosthesis. The composite was characterized in burst tests. The valve models were tested in pulsatile fluid flow. After 1.000.000 open-close cycles, we tested reflux on the valves.

Results. Final composite has tensile strength of 64.8 MPa with relative elongation of 55%. The designed models of venous valve with a leaflet imitating the shape of natural one remains competent after 1.000.000 open-close cycles. Reverse fluid flow in the models was only 1.5% and 2.5%. Considering these data, we obtained a patent for invention No. 2021134596.

Conclusion. Our results demonstrate suitability of new technology for valve molding, as well as possibility to improve the obtained results via refining the assembly process.

Keywords: chronic venous insufficiency, venous valve prosthesis, biomimetics, bioengineering.

Information about the authors:

Sidko A.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8842-8885>

Krylov V.S. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru

Akchurin R.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6726-4612>

Bochkarev M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2249-4334>

Galyautdinov D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Corresponding author: Bochkarev M.A. — e-mail: bochkarev.msi@yandex.ru

To cite this article:

Sidko AR, Krylov VS, Akhurin RS, Bochkarev MA, Galyautdinov DM. Composite leaflet for prosthetic venous valve. First results. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):70–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704170>

Введение

Варикозная болезнь нижних конечностей — одно из наиболее распространенных заболеваний периферических сосудов. Это заболевание выявляют примерно у 30% взрослых, при этом хроническая венозная недостаточность (ХВН) развивается у 7–8% населения развитых стран, что приводит к ухудшению качества жизни и к сокращению трудоспособного возраста. Важным фактором, обуславливающим развитие ХВН, становится некомпетентность клапанов вен пациента, ведущая к нарушению кровотока в нижних конечностях, образованию трофических язв и инвалидизации [1].

В этой связи привлекательным представляется создание протеза клапана вены, имплантируемого при помощи минимально инвазивной операции, что может стать качественно новым решением сложной задачи по восстановлению клапанной функции и лечению ХВН. Дальнейшая разработка таких протезов является критическим приоритетом лечения ХВН, которое должно отвечать требованиям атробогенности, неиммуногенности, гибкости и адаптируемости ко всем венозным сегментам [2, 3].

Обзор литературы [4–6] демонстрирует интерес исследователей к решению данной задачи, а также ее сложность: часто протезирование заканчивается тромбозом или гиперплазией неоинтимы, при этом в подавляющем большинстве случаев для формирования створки исследователи использовали биологические материалы, подготовленные для образования клеточным эндотелием. На текущий момент обзор литературы показывает, что только одна модель эндоваскулярных протезов клапана вены (VenoValve) применяется для восстановления клапанной функции у пациентов в ходе клинических испытаний [7, 8]. Значимый разрыв между количеством пациентов, нуждающихся в лечении ХВН, и отсутствием распространенности данного метода лечения в клинической практике свидетельствует о высокой актуальности исследований и разработок в данной тематике.

Ранее проведенная НИОКР «Разработка технологии организации производства венозного клапана» (ГК #1411.2049999.19.018) показала сильную тканевую реакцию на имплантацию нитинолового стента с тефлоновой створкой и ее блокировку неоинтимой. Исследования гемодинамики в области клапана указывают на важность геометрии створки для правильной работы клапана [9], так как нарушения в распределении гидродинамики потока крови в кровеносном сосуде могут привести к гиперплазии неоинтимы [10].

С учетом описанных подходов для решения задачи разработки протеза клапана вены было использовано конструкторское решение по принципу биомиметики (подход к созданию технологических устройств, при котором идея и основные элементы устройства заимствуются из живой природы). Задачей являлось создание модели протеза, которая, с одной стороны, будет обладать створкой, близкой по гидродинамике к натуральной, а с другой — будет резистентна к обрастанию эндотелием.

Материал и методы

Для изготовления моделей протезов и плоских образцов композита предварительно изготавливалась плоская композитная заготовка из мембраны пористого политетрафторэтилена (ePTFE) толщиной 8–12 микрон и пористостью 90–70% (Aeos ePTFE Tentered Special Membrane производства Zeus Company Inc., США), на которую наносили 2,5% раствор во фреоне фторзамещенного термопластичного эластомера (производство ФГУП «Научно-исследовательский институт синтетического каучука», Россия), в количестве, необходимом для заполнения объема пор мембраны ePTFE. Затем слои композитной заготовки укладывались друг на друга, ограниченные металлической поверхностью и разделительными подлежащими и компрессионным слоями полиэтиленовой пленки, и подвергались нагреву 300 °С в течение 10 мин в электропечи с конвекцией. В настоящем исследовании были использованы образцы композита, состоящие из 5 слоев композитной заготовки. Метод термомодеформации в отличие от наложения шва минимизирует неровности в просвете сосуда, что может увеличить сходство протеза клапана с природным оригиналом.

Форма основы, на которой слои композитной заготовки склеиваются в композит, определяет геометрию полукруглой детали из композитного материала. Образцы композита для тестового наложения шва и испытания на разрывной машине изготавливались на плоской изложнице.

Прочностные характеристики композитного материала определялись на разрывной машине Zwick Z010 по ГОСТ 14236–81, описывающий метод испытания на растяжение полимерных пленок. Скорость растяжения составляла 1 мм/мин.

Тестовое сшивание образцов композита осуществлялось непрерывным швом ультратонким шовным материалом с использованием микрохирургической техники и значительного оптического увеличения микроскопа командой хирургов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Анализ микроструктуры композита проводился методом электронной микрофотографии с помощью электронного микроскопа VEGA3 TESCAN.

Для создания заготовки створки протеза клапана вены проанализированы данные исследования натурального клапана [9]: эллипсообразный просвет открытой створки имеет площадь, соответствующую ~40% площади внутреннего сечения вены (исходя из отношения скоростей в этих зонах). Мы использовали эту пропорцию и изготовили криволинейный разборный мандрен, имитирующий своей кривизной форму открытого протока натурального клапана вены. После формовки методом термомодеформации на мандрене заготовки створки из композита вырезались лишние участки материала и формировались «ушки» комиссур. Затем плетеный нитиноловый стент длиной 20 мм и диаметром 10 мм, покрытый тонким слоем эластомера, одевался на мандрен с заготовкой створки, на нем фиксиро-

валясь проксимальная цилиндрическая «юбка» заготовки створки и дистальные «ушки». Участки крепления створки к стенту укреплялись полосами композитной заготовки, а после конструкция подвергалась термдеформации по вышеописанному протоколу. После чего модель клапана снималась с мандрена. Кроме того, в ходе исследования проверено удобство работы с мандренами из титана, латуни и нержавеющей инструментальной стали.

Гидромеханические испытания осуществлялись на специально собранном стенде (рис. 1), состоящем из последовательно соединенных частей: ресиверной емкости, перистальтического насоса и датчика давления, регулируемых блоком управления, посадочного места для модели протеза клапана вены, эндоскопа, осуществляющего визуальный контроль с дистальной стороны модели протеза. Жидкость (для ускорения процесса была использована менее вязкая вода) циркулировала по стенду в замкнутом цикле в пульсирующем режиме. Подбиралась максимальная частота проталкивания пульсов жидкости насосом, обеспечивающая достаточное время для закрытия створок модели протеза клапана, типично 100—120 пульсов в минуту, частота регулировалась каждые 200 000—300 000 циклов при визуальном контроле. Расход жидкости выставлялся на уровне 300—350 мл/мин, типичного для глубокой вены взрослого человека, внутренний диаметр шлангов и модели протеза составлял 10 мм. Обратный ток жидкости, приводящий к закрытию створки, осуществлялся за счет расширяющегося буферного объема воздуха в плече циркуляционной трубки, расположенной дистально к месту установки модели клапана. В момент между пульсами буферный объем воздуха позволял опуститься столбу жидкости и спровоцировать закрытие створки. В ходе испытания исследовалась компетентность моделей протезов после 1 млн циклов «открытие—закрытие», также проводился их визуальный осмотр с помощью микроскопа на предмет повреждений створки.

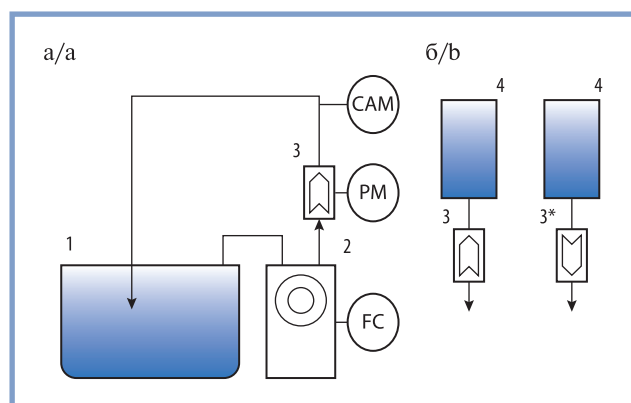


Рис. 1. Схема стендовых установок для гидравлических испытаний моделей клапанов вены.

а — стенд для гидромеханических испытаний; б — стенд для гидростатических испытаний. 1 — ресиверная емкость, 2 — перистальтический насос, 3 — посадочное гнездо протеза клапана вены, установленного в позиции против тока жидкости под силой тяжести и по току в направлении силы тяжести (3*), 4 — мерный цилиндрический сосуд, FC — датчик, регулирующий расход, PM — датчик измерения давления, CAM — камера-эндоскоп.

Fig. 1. Scheme of stands for hydraulic testing of venous valve models. а — hydromechanical test bench, б — hydrostatic test bench. 1 — receiver tank, 2 — peristaltic pump, 3 — seat for the venous valve prosthesis installed in position against the fluid flow under gravity and along the fluid flow in direction of gravity (3*), 4 — cylindrical measuring container, FC — flow control sensor, PM — pressure measurement sensor, CAM — endoscope camera.

Измерение рефлюкса проводилось в гидростатическом режиме после гидромеханических испытаний по скорости истечения жидкости. Стенд для гидростатических испытаний представлял собою цилиндр с нижним выпуском, соединенным с силиконовой трубкой с зажимом и закрепляемым в ней участком фиксации модели протеза (см. рис. 1, б). Модель протеза располагалась в прямом и обратном положении, цилиндр заполнялся водой, после чего снимался зажим и засекалось время истечения жидкости. По отношению скорости истечения в обратной позиции к прямой делался вывод о рефлюксе. Эквивалентное сечение отверстия рефлюкса рассчитывалось по формуле скорости истечения и призматического сосуда с учетом известного сечения отверстия при истечении жидкости сквозь клапан в открытой позиции, сводящееся в этом случае к простой пропорции диаметра отверстий ко времени опорожнения.

Результаты

Характеристика композитного материала

Анализ электронных микрофотографий, полученных плоских образцов композита, показал, что фаза эластомера пронизывает все 5 слоев матрикса ePTFE, надежно скрепляя их в единый композитный массив. Толщина композитной пленки из 5 слоев составляет порядка 20—30 микрон (рис. 2), что сравнимо с толщиной натуральной створки.

Исследование растяжения плоских образцов композитного материала указало на его значительную предельную прочность — 64,8 МПа, а относительное удлинение при разрыве — 55% (рис. 3, а). Шьется полученный материал достаточно хорошо, экспериментальное наложение шва показало, что композит обжимает нить в местах проколов и удобен в манипуляциях с использованием микрохирургических инструментов. Сила разрыва шва составила 8,25 Н на 10 мм шва, а относительное удлинение при разрыве достигло 20% (см. рис. 3, б).

Характеристика модели протеза клапана вены

После подтверждения возможности изготовления композита и его характеристик был создан ряд моделей протеза клапана вены, в которых варьируют как условия термдеформации, так и форма створки и методы ее крепления (см. рис. 4).

Наиболее удобным материалом для изготовления криволинейных мандренов, служащих для образования заготовки створок, оказалась нержавеющая инструментальная сталь. Более трудоемкие в изготовлении мандрены из титана и латуни показали себя неудовлетворительно: титановая основа отличалась высокой адгезией с полимерными пленками и трудно очищалась, мандрен из латунного сплава в ходе использования покрывался царапинами и тоже слишком сильно сцеплялся с полимерной заготовкой, что осложняло процесс.

Последующие гидромеханические испытания протезов показали, что метод термдеформации обеспечивает надежное крепление композитного материала на нитиновом стенде в испытанных рабочих условиях наработки на отказ. Также гидромеханические испытания позволили отобрать наиболее удачный дизайн крепления створки к несущей стеновой конструкции. Крепление створки в дистальной зоне стента (область комиссур) испытывает наи-

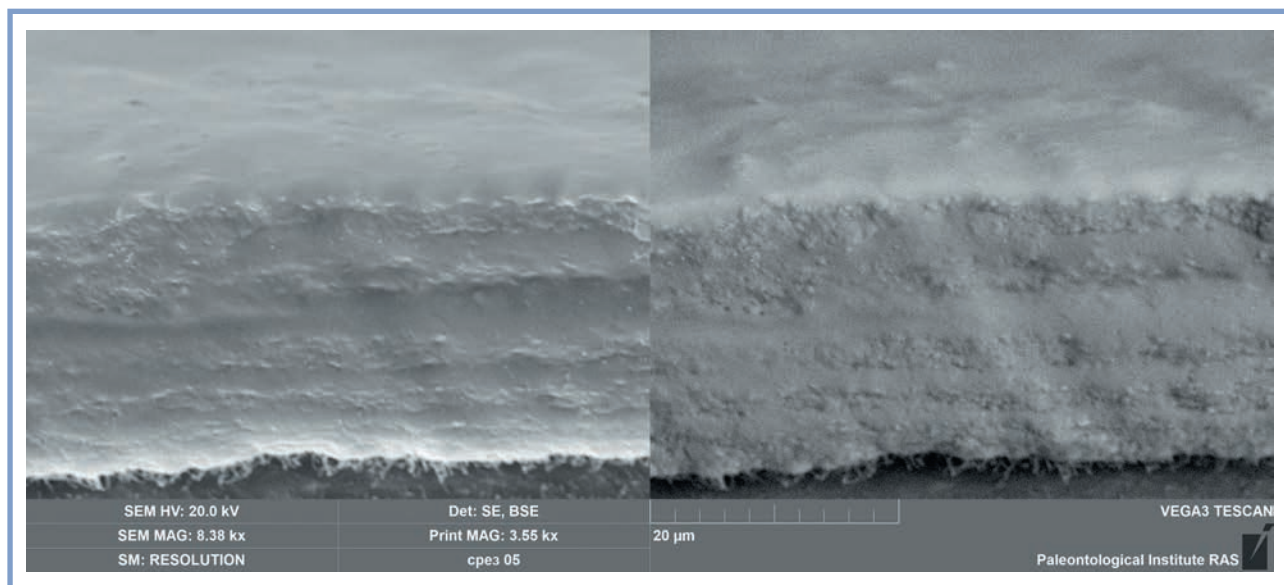


Рис. 2. Электронная микрофотография поперечного сечения образца композита.

Fig. 2. Electron microscopy of cross section of composite sample.

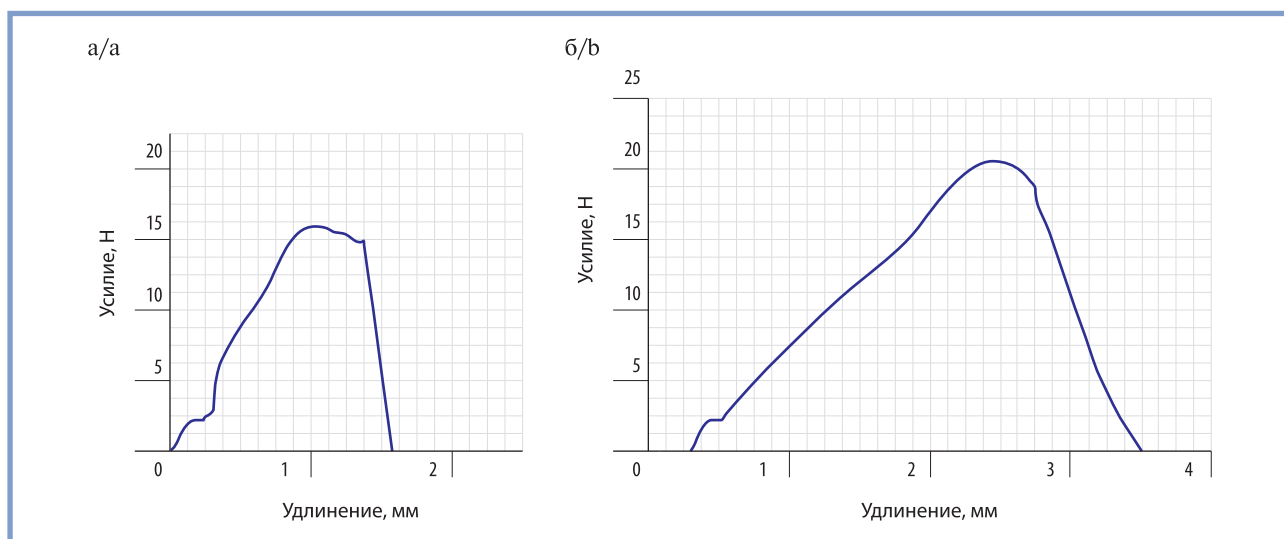


Рис. 3. Графики, иллюстрирующие удлинение образцов композита под растущей нагрузкой при испытании на разрыв. а — цельный образец композитного материала; б — поперечное шовное соединение двух композитных образцов.

Fig. 3. Graphs illustrating elongation of composite samples under increasing load in tensile test.

a — one-piece sample of composite material, b — transverse seam connection of two composite samples.

большую нагрузку под силой тяжести столба жидкости, давящего на створку в период фазы «закрыто». Более простые варианты дизайна модели клапана с прямоугольными комиссурами и П-образным профилем створки были подвержены образованию разрывов в этих зонах. Однако использование криволинейного перехода от участков крепления краев створок на стент к участкам створки (применение U-образного профиля створки) предотвратило образование разрывов, обе модели с данным дизайном створки отработали 1 млн циклов «открытие—закрытие» на стенде без видимых повреждений.

Дифференциальное давление закрытия и открытия створки моделей протеза составляет ~1—3 мм рт.ст., что соответствует границе минимальных значений датчика

давления и указывает на высокий отклик разработанного дизайна створки.

Сравнение видеозаписей работы натурального клапана вены и записанные нами видео работы моделей протеза показывают высокое сходство в движении створок, из чего был сделан вывод о подобии этих элементов клапана. Анализ видеозаписей работы моделей протеза, отобранных каждые 200 000/300 000 циклов «открытие—закрытие», показывает постепенное образование складок, по которым происходит смыкание створки.

По завершении гидродинамических испытаний две модели протеза с U-образным профилем створки протестированы на рефлюкс в гидростатических условиях и показали

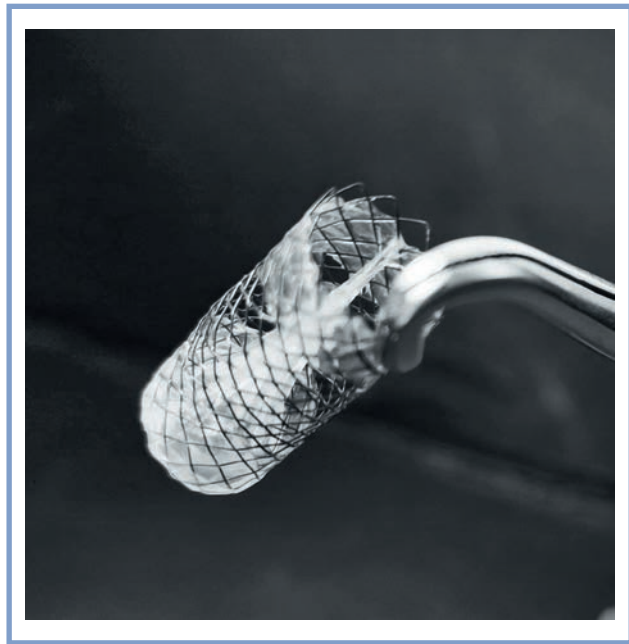


Рис. 4. Фотография модели протеза клапана вены [11].

Fig. 4. Image of venous valve prosthesis model [11].

сохранение своей компетентности. Эквивалентное отверстие при рефлюксе было не более $0,6 \text{ мм}^2$; показатели рефлюкса не превышали 1,5 и 2,5%, что соответствует значениям рефлюкса в клапанах вен здоровых индивидов [11].

Вышеописанные результаты являются обоснованием для вывода о работоспособности исследованного нами подхода к изготовлению протеза эндоваскулярного клапана вены.

По результатам работы была подана заявка на патент на изобретение №2021134596.

Обсуждение

В настоящей работе исследован подход к изготовлению протеза клапана вены со створкой, имитирующей природную, из термомодеформируемого композита на базе инертных фтор-замещенных полимерных материалов.

Как свидетельствуют стендовые испытания, опробованный метод формовки обеспечивает достаточную прочность криволинейной створки для работы под значительной нагрузкой — 100—120 «открытий—закрываний» в разы превышает нормальную частоту работы клапана, а значит, скорость тока жидкости и усилие, приходящееся на створку.

Полученный композит по относительному удлинению при разрыве (55%) схож с нейлоном 6,6 (60%), уступая ему на ~20% по пределу прочности при разрыве (64,8 МПа и 82,7 МПа соответственно) [12]. Таким образом, в своем ограниченном исследовании мы приблизились к характеристикам распространенного шовного материала. Остается открытой возможность изменения числа слоев, параметров эластомера и ePTFE матрицы для модификации

свойств композита. Неравномерности на графиках растяжения (см. рис. 3) могут свидетельствовать о неравномерном натяжении композитной пленки при ее наложении на основу, а значит более равномерная укладка слоев композита является потенциалом для роста его прочности.

Незначительный модуль упругости композита, обусловленный матрицей из жесткого ePTFE, диктует необходимость тщательно продуманного дизайна креплений створки к несущему складываемому каркасу.

Дифференциальное давление ~1—3 мм рт.ст., зафиксированное во время гидромеханических испытаний в окрестности протеза клапана, соответствует порогу чувствительности датчика. Представляется необходимым провести более точные измерения данного параметра.

Кроме того, данная технологическая платформа может быть опробована для аортальных и митральных протезов клапанов.

Заключение

Полученные результаты подтверждают возможность изготовления методом термомодеформации синтетической створки с геометрией, близкой к натуральной. Данная работа намечает новый подход к созданию протезов клапанов вен и указывает на возможности улучшения прочностных качеств композитной створки как за счет более равномерного наложения слоев, так и за счет оптимизации формы изделия для более равномерного распределения нагрузки.

В целом опробованная концепция формовки и дизайн створки могут быть признаны удовлетворительными с инженерной точки зрения, что ставит вопрос о последующей проверке на биологическую совместимость композита и прототипа протеза клапана вены. По результатам исследования была подана заявка на патент на изобретение.

*Посвящается памяти профессора, д. м. н. В.С. Крылова
Dedicated to the memory of Professor, MD V.S. Krylov*

Благодарности

Выражается благодарность Н.В. Лебедеву НИИСК имени академика С.В. Лебедева за помощь с эластомерными конструкционными материалами; Р.А. Ракитову Палеонтологического музея имени Ю.А. Орлова РАН за помощь с электронной микроскопией; Ю.Г. Андрееву ООО МИТ за помощь с нитиноловыми стентами; И.И. Шарапову АО «Казанский медико-инструментальный завод» за помощь с оснасткой для изготовления моделей протезов.

Acknowledgments

Gratitude is expressed to N.V. Lebedev, R.A. Rakitov, Yu.G. Andreev, I.I. Sharapov

Настоящее исследование выполнено в рамках госзадания №221122800297-4

This study was carried out within the framework of state task No. 221122800297-4

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- White GH. Chronic venous insufficiency. *Vascular surgery: principles and practice*. 1993;865-868.
- Vedantham S, Rundback JH, Khilnani NM, Gloviczki P, Andrews RT, Sadick NS, Fan CM, Meissner MH, Comerota AJ, Hume KM, Chrisman HB. Special Communications-Development of a Research Agenda for Endovenous Treatment of Lower-extremity Venous Reflux: Proceedings from a Multidisciplinary Consensus Panel. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005;16(12):1575-1579. <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000183869.53626.69>
- Meissner MH, Eklof B, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, Robert Kistner R, Gregory Moneta G, Wakefield TW. Mapping the future: Organizational, clinical, and research priorities in venous disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;46(suppl S):84-93. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.08.049>
- Caggiati A, Caggiati L. Surgery of venous valve. *Reviews in vascular medicine*. 2013;1(1):15-23. <https://doi.org/10.1016/j.rvm.2013.02.002>
- Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Hinds M, Keller FS, Rösch J. Percutaneous management of chronic deep venous reflux: review of experimental work and early clinical experience with bioprosthetic valve. *Vascular Medicine*. 2008;13(1):75-84. <https://doi.org/10.1177/1358863X07083474>
- Клышников К.Ю. Этапы развития хирургического лечения недостаточности венозных клапанов нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):109-115. Klyshnikov KYu. stages of development of surgical treatment for insufficiency of venous valves of lower limbs. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(1):109-115. (In Russ.).
- Ulloa JH, Glickman M. One-Year First-in-Human Success for VenoValve in Treating Patients With Severe Deep Venous Insufficiency. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;56(3):277-283. <https://doi.org/10.1177/15385744211073730>
- Ulloa J, Glickman M, Cifuentes S, Figueroa V. Three-year Results of the Surgical Implantation of the Bioprosthetic Valve: VenoValve, for Patients with Severe Chronic Venous Insufficiency, C5-C6 Disease. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2022;10(2):572. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.12.061>
- Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):955-961. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00711-0](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00711-0)
- Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiological Reviews*. 2011;91(1):327-387. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2009>
- Крылов В.С., Сидько А.Р., Акчурин Р.С. Разработка протеза клапана вены для интервенционного восстановления клапанной функции. *Кардиологический вестник*. 2022;17(2 Прилож):24-25. Krylov VS, Sidko AR, Akchurin RS. Development of a vein valve prosthesis for interventional restoration of valve function. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2 suppl):24-25.
- НастМаш [Internet]. Москва (RU); Нејлон 6.6; 2022. <https://nastmash.ru/articles/detail.php?ID=595> NastMash [Internet]. Moscow (RU); Nejlon 6.6; 2022. (In Russ.).

Поступила 23.10.2022

Received 23.10.2022

Принята к печати 31.10.2022

Accepted 31.10.2022

Клинический пример использования перфузионной стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом у больной сахарным диабетом 2 типа с микрососудистой дисфункцией и обструктивным атеросклерозом коронарных артерий

© А.И. ПИВОВАРОВА, Г.Н. СОБОЛЕВА, О.В. СТУКАЛОВА, Е.В. КОЗЛОВА, В.В. ЛОПУХОВА, С.К. ТЕРНОВОЙ, Ю.А. КАРПОВ

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

Резюме

Сердечно-сосудистые осложнения остаются ведущей причиной смертности среди больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, в связи с этим актуальна ранняя диагностика поражения сердца и сосудов у этой группы пациентов. На данном клиническом примере продемонстрированы диагностические возможности стресс-МРТ сердца с натрия аденозинтрифосфатом в выявлении ишемии миокарда, обусловленной сочетанием стенозирующего поражения коронарных артерий и коронарной микрососудистой дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, коронарная микрососудистая дисфункция, стресс-МРТ сердца, перфузия миокарда.

Информация об авторах:

Пивоварова А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0670-778X>

Соболева Г.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-5884>

Стукалова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>

Козлова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>

Лопухова В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>

Терновой С.К. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>

Карпов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>

Автор, ответственный за переписку: Пивоварова А.И. — e-mail: hl.barbashova@gmail.com

Как цитировать:

Пивоварова А.И., Соболева Г.Н., Стукалова О.В., Козлова Е.В., Лопухова В.В., Терновой С.К., Карпов Ю.А. Клинический пример использования перфузионной стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом у больной сахарным диабетом 2 типа с микрососудистой дисфункцией и обструктивным атеросклерозом коронарных артерий. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):76–81. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704176>

Perfusion stress cardiac MRI with adenosine triphosphate in a patient with type 2 diabetes mellitus, microvascular dysfunction and obstructive atherosclerosis of coronary arteries

© A.I. PIVOVAROVA, G.N. SOBOLEVA, O.V. STUKALOVA, E.V. KOZLOVA, V.V. LOPUKHOVA, S.K. TERNOVOY, YU.A. KARPOV

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular complications are still the leading cause of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. Therefore, early diagnosis of heart and vascular lesions is important in these patients. The authors describe diagnostic capabilities of perfusion stress cardiac MRI with sodium adenosine triphosphate in detecting myocardial ischemia caused by a combination of coronary artery disease and microvascular dysfunction.

Keywords: diabetes mellitus, coronary artery disease, coronary microvascular dysfunction, cardiac stress MRI, myocardial perfusion

Information about the authors:

Pivovarova A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0670-778X>
Soboleva G.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6484-5884>
Stukalova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>
Kozlova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-4080>
Lopukhova V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7667-9043>
Ternovoy S.K. — <https://orcid.org/0000-0003-4374-1063>
Karpov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1480-0458>
Corresponding author: Pivovarova A.I. — e-mail: hl.barbashova@gmail.com

To cite this article:

Pivovarova AI, Soboleva GN, Stukalova OV, Kozlova EV, Lopukhova VV, Ternovoy SK, Karpov YuA Perfusion stress cardiac MRI with adenosine triphosphate in a patient with type 2 diabetes mellitus, microvascular dysfunction and obstructive atherosclerosis of coronary arteries. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):76–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704176>

Введение

Заболеемость сахарным диабетом (СД) 2 типа продолжает расти, что дает основания предполагать, что к 2045 г. СД будут болеть >600 млн человек во всем мире, и примерно у такого же числа разовьется предиабет. Аналогичная тенденция характерна и для Российской Федерации: на 01.01.19 на диспансерном наблюдении по поводу СД состояли 4,58 млн человек (3,1% населения). В структуре заболеваемости СД 92% больных (4,2 млн) имели СД 2 типа, 6% (256 тыс.) — СД 1 типа и у 2% (90 тыс.) был выявлен СД, который не относится к 1 или 2 типу [1]. По результатам Государственного регистра сахарного диабета Российской Федерации сердечно-сосудистые осложнения (ССО), включая хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (ИМ), занимают ведущие позиции (54,9%) в структуре смертности больных СД 2 типа [2].

Особенности поражения сосудистого русла и клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД, вследствие диабетической микро- и макроангиопатии, осложняют тактику ведения данной группы больных. Например, у больных ХСН с СД 2 типа чаще отмечаются повторные госпитализации с большей продолжительностью лечения и более высокой летальностью по сравнению с больными с ХСН без СД [3]. Причиной такого состояния может быть коронарная микрососудистая дисфункция (КМД), патофизиологическим субстратом которой является нарушение вазодилатации сосудов микроциркуляторного русла, приводящее к неадекватному увеличению кровотока для удовлетворения потребностей миокарда в кислороде, развитию ишемии миокарда, микрососудистой стенокардии (МСС) и формированию гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (КА) [4]. Безболевая форма ишемии миокарда у лиц с СД как следствие вегетативной нейропатии, оставаясь зачастую нераспознанной, сопровождается прогрессированием дисфункции эндотелия, атеросклероза, формированием многососудистого поражения КА с развитием осложнений (ИМ, ХСН).

В целях предупреждения развития каскада атерогенеза с соответствующими ССО, которые проявляются уже на поздней стадии заболевания, очевидна необходимость раннего диагностирования КМД или МСС у больных СД 2 типа. Для подтверждения МСС помимо характерной

клинической картины стенокардии и исключения стенозирующего поражения КА, необходимо выявление ишемии миокарда доступными диагностическими методами и при технических возможностях подтверждение нарушений микроциркуляции с помощью инвазивного измерения резерва коронарного кровотока [5]. В настоящее время методы, основанные на выявлении нарушений перфузии миокарда, одним из которых является стресс-магнитно-резонансная томография (стресс-МРТ) сердца, приобретают широкую распространенность в диагностике всех форм стабильной ИБС [6]. Благодаря высокому пространственному разрешению МРТ возможно определить нарушения перфузии миокарда в субэндокардиальной зоне, что позволяет подтвердить ишемию миокарда вследствие КМД.

В данной статье представлен клинический пример ишемии миокарда, диагностированный методом перфузионной стресс-МРТ сердца с применением аденозинтрифосфата (АТФ) в качестве фармакологической нагрузки, у пациентки с длительным анамнезом СД 2 типа.

Клинический случай

Пациентка Ф., 70 лет, находилась на лечении в отделе ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» в связи с жалобами на давящие боли, ощущение «жжения» в левой половине грудной клетки и одышку, возникающие при ходьбе в умеренном темпе, а также на повышение артериального давления (АД) до 190/90 мм рт.ст.

У пациентки длительный анамнез артериальной гипертензии с максимальными показателями АД до 220/100 мм рт.ст. С 2004 г. страдает СД 2 типа. С 2017 г. пациентка находится на инсулинотерапии. С декабря 2021 г. отметила ухудшение состояния в виде учащения эпизодов болей в грудной клетке, дестабилизации показателей уровня АД. В марте 2022 г. проводилась коронароангиография, по результатам которой были выявлены стенозы 50% в устье огибающей артерии (ОА), 75% в артерии тупого края (АТК) и окклюзия интермедиарной артерии. В связи с наличием риска периоперационных осложнений при выполнении эндоваскулярного лечения, отсутствия подтверждения гемодинамической значимости стенозов КА, эндоваскулярное лечение не проводилось. К моменту поступления пациентки находилась на терапии: ацетилсалициловая кислота

75 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, амлодипин 10 мг/сутки, индапамид 2,5 мг/сут, метопролол 50 мг/сут, эмпаглифлозин 25 мг/сут, инсулин короткого действия по 10 Ед перед приемом пищи, инсулин длительного действия 36 Ед на ночь.

Объективный статус при поступлении: рост — 152 см, вес — 65 кг, индекс массы тела — 28. При физикальном осмотре были выявлены признаки повышения АД до 160/80 мм рт.ст.

По результатам лабораторно-инструментальных данных показатели общих анализов крови и мочи были в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови отмечалась гипертриглицеридемия до 2,12 ммоль/л, недостижение целевого значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 2,18 ммоль/л при очень высоком риске ССО. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 71 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение процессов реполяризации миокарда в виде депрессии сегмента ST до 1 мм по передней и переднебоковой стенкам миокарда левого желудочка в отведениях I, II, aVL.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ от 10—11.04.2022 регистрировался синусовый ритм со среднесуточной ЧСС 69 уд/мин., максимальная ЧСС — 99 уд/мин., минимальная — ЧСС 52 уд/мин. Ишемической динамики, значимых нарушений ритма и проводимости не было выявлено. По результатам эхокардиографии от 13.04.22 имелись признаки уплотнения аорты и створок аортального клапана (АК), наличие кальцинатов на створках и кольце АК с развитием стеноза устья аорты легкой степени, аортальной недостаточности I степени. Полости сердца были не расширены. Выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ): индекс массы миокарда ЛЖ (по ASE) — 112,3 г/м². Преимущественное утолщение базального отдела межжелудочковой перегородки до 1,3 см без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Зон нарушения локальной сократимости не обнаружено. Диастолическая функция миокарда ЛЖ была нарушена по I типу. Признаков легочной гипертензии не отмечалось. При проведении фокусированного ультразвукового исследования периферических артерий были выявлены признаки атеросклеротических изменений сонных артерий с максимумом стеноза 50—55% левой общей сонной артерии, атеросклеротические изменения бедренных артерий с максимумом стеноза 50—55% правой общей бедренной артерии.

Пациентке с длительным стажем СД 2 типа для подтверждения гемодинамической значимости стенозирования КА и в последующем решения вопроса о необходимости проведения эндоваскулярного лечения в качестве метода диагностики ишемии миокарда была выполнена стресс-МРТ сердца с внутривенным введением АТФ (рисунок). Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой не проводилась в связи с наличием артроза коленных суставов.

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Перфузия миокарда оценивалась в покое и на фоне введения стресс-агента АТФ из расчета 140 мкг/кг/мин в течение 4 мин. На максимальную нагрузку отмечался прирост частоты сердечных сокращений на 23 уд/мин (ЧСС исх. — 68 уд/мин, ЧСС макс. — 91 уд/мин). Введение вазодилатора сопровождалось

ощущением тяжести в грудной клетке, которое купировалось самостоятельно сразу после окончания инфузии АТФ. Перфузия миокарда на фоне нагрузки оценивалась при первом прохождении контрастного препарата на последней минуте инфузии АТФ. В покое дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не выявлено.

На фоне введения АТФ на высоте нагрузки были обнаружены стресс-индуцированные дефекты перфузии миокарда различной глубины поражения. При проведении отсроченного контрастирования зон накопления контрастного препарата не обнаружено.

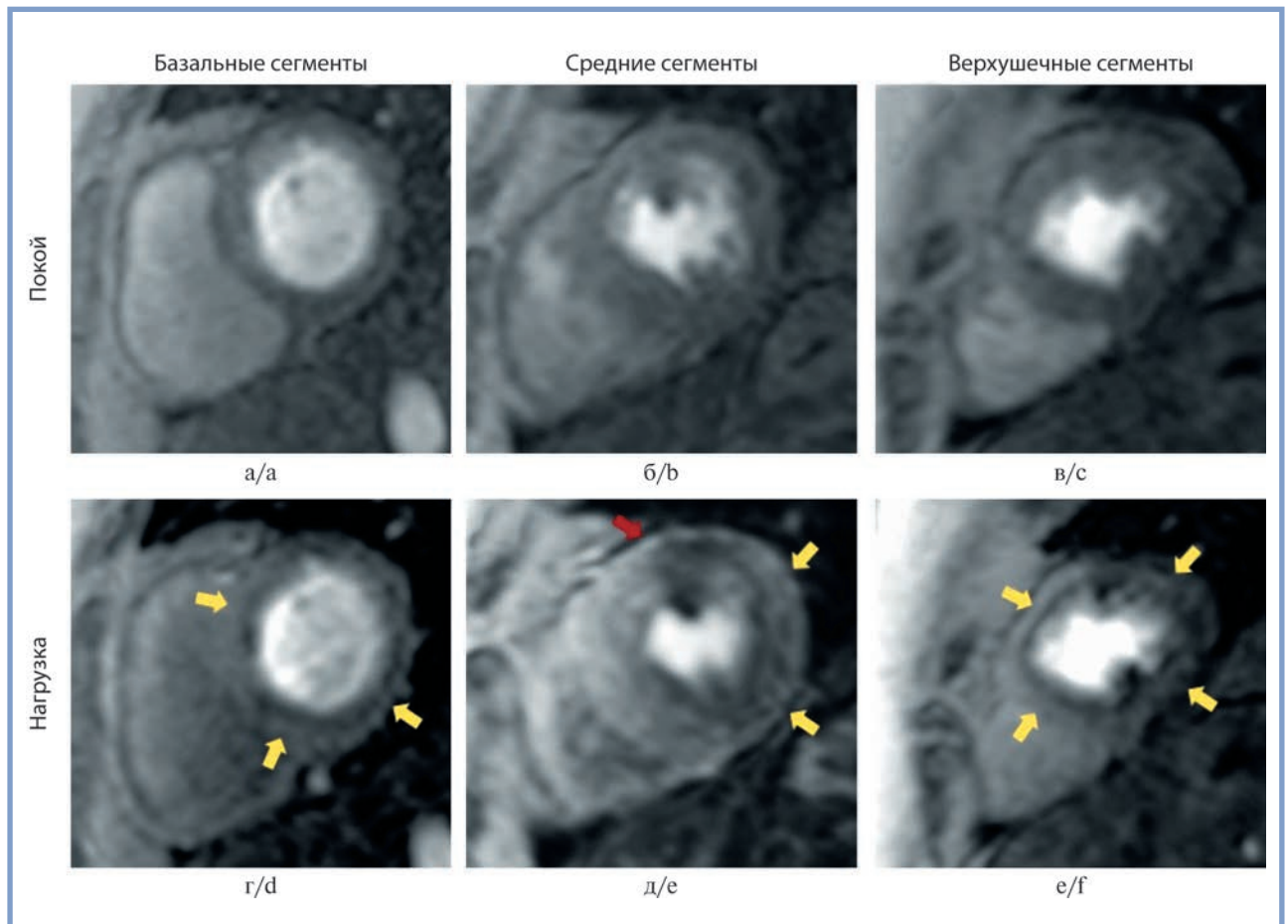
При интерпретации результатов полученных томограмм у пациентки были выявлены трансмуральный и субэндокардиальные дефекты контрастирования миокарда, обусловленные не только различной степенью атеросклеротического поражения, но и, вероятно, наличием КМД на фоне длительного стажа СД 2 типа. Трансмуральный дефект контрастирования соответствует бассейну кровоснабжения окклюзированной интермедиарной артерии. В то же время наличие циркулярного дефекта верхушечных сегментов, наиболее вероятно, обусловлено диабетической КМД. Субэндокардиальные дефекты контрастирования нижнебоковой, переднебоковой стенок могут быть спровоцированы смешанным характером поражения вследствие стенозотического поражения АТК, ОА и наличием КМД. Для определения гемодинамической значимости «пограничного» стенозирования АТК и ОА было рекомендовано измерение фракционного резерва кровотока (ФРК), однако данное исследование ввиду технических возможностей не выполнялось.

Таким образом, данный пример демонстрирует обширное нарушение перфузии миокарда у пациентки с СД не только вследствие изменения магистральных КА, но и в результате диабетической ангиопатии.

С учетом клинической картины стенокардии напряжения, верификации ишемии миокарда среднего сегмента передней стенки ЛЖ, нижнебоковой и переднебоковой стенок ЛЖ по данным стресс-МРТ пациентке было выполнено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием АТК и реканализация хронической окклюзии интермедиарной артерии методом баллонной ангиопластики. В послеоперационном периоде ангинозные боли не рецидивировали, в том числе и при расширении физической активности.

Обсуждение

Больные с СД имеют особенности поражения КА и клинического течения ИБС. Вследствие вегетативной нейропатии при СД возможно отсутствие клинических симптомов стенокардии напряжения, однако наличие высокого сердечно-сосудистого риска требует повышенного внимания врачей к данной категории больных. По результатам исследований для больных с СД характерно диффузное поражение дистальных отделов КА [7]. Необратимому атеросклеротическому поражению КА с последующим развитием осложнений СД предшествуют изменения, ассоциированные с развитием КМД, преимущественно обусловленные патофизиологическими процессами, возникающими в результате нарушений углеводного обмена. Совокупность патофизиологических процессов при СД может приводить к развитию и прогрессированию КМД, вызывающей ишемию миокарда на уровне микроциркуляторного



Перфузионная стресс-МРТ сердца с АТФ у пациентки с СД 2 типа и жалобами на боли за грудиной.

Перфузионные МР-томограммы миокарда при первом прохождении контрастного препарата на фоне фармакологической нагрузки АТФ (нижний ряд) и в покое (верхний ряд) по короткой оси ЛЖ на уровне базальных (а, г), средних (б, д) и верхушечных сегментов (в, е). На стресс-МРТ определяются: трансмуральный дефект контрастирования (указан красной стрелкой) передней стенки миокарда на уровне средних сегментов (д); субэндокардиальные дефекты контрастирования (указаны желтыми стрелками) переднеперегородочного, нижнего, нижнебокового базальных сегментов (г); переднебокового, переднебокового средних сегментов (д); циркулярный дефект верхушечных сегментов (е).

Figure. Perfusion stress cardiac MRI with ATP

Perfusion MR-tomograms of the myocardium during the first passage of the contrast preparation against the background of the pharmacological load of ATP (lower row) and at rest (upper row) along the short axis of the LV at the level of the basal (a, d), middle (b, d) and apical segments (c, e). Stress-CMR determines: transmural contrast defect (indicated by the red arrow) of the anterior myocardial wall at the level of the middle segments (e); subendocardial contrast defects (indicated by the yellow arrows) of the anteroseptal, inferior, inferoseptal basal segments (d); inferolateral, anterolateral mid-ventricular segments (e); circular defect of the apical segments (e).

русла, с развитием МСС. В то же время КМД может быть проявлением начального этапа атерогенеза и прогрессировать по мере увеличения обструкции КА [4, 8].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, хроническая гипергликемия способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Нарушение метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) и избыточное накопление триглицеридов и липопротеины очень низкой плотности в печени приводят к развитию характерной для СД диабетической дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, увеличением концентрации ЛПНП и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности [9]. Ожирение, часто ассоциированное с СД 2 типа, приводит к отложению висцерального абдоминального и эпикардиального жира, избыток которого способствует повышенной продукции СЖК, поддерживающих хроническое системное воспаление; нарушению продукции NO с развитием эндотелиальной дисфункции и прогрессированию коронарного атеросклероза [10].

С целью предупреждения ССО у больных с СД необходимо своевременное выявление ИБС не только на этапе необратимого атеросклеротического поражения КА, но и на стадии КМД как наиболее ранней стадии поражения артериального русла у пациентов с СД с целью дальнейшей оптимизации медикаментозной терапии, в том числе гипогликемической, и улучшения прогноза ССЗ. Группой международного исследования коронарных вазомоторных расстройств (COVADIS) было выполнено проспективное когортное исследование с участием 7 стран, доказавшее высокий риск ССО у пациентов с МСС, в том числе с СД, что подтверждает актуальность выявления КМД у данной группы больных с целью влияния на прогноз [11].

Современная стратегия лечения пациентов с КМД или МСС заключается в уменьшении симптомов и коррекции факторов риска ССЗ: таким образом рекомендованным остается назначение антиангинальной терапии, а также препаратов с благоприятным влиянием на прогноз за счет улучшения эндотелиальной функции, к которым относятся

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины и антиагреганты [12].

В настоящее время широкую распространенность в диагностике скрытой коронарной недостаточности приобретают неинвазивные визуализирующие перфузионные методы с физической или фармакологической нагрузкой (МРТ, компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная КТ). По данным проведенного метаанализа, в котором сопоставлялись функциональные визуализирующие методы в оценке гемодинамической значимости стенозирования КА в сравнении с измерением ФРК, стресс-МРТ сердца продемонстрировала наибольшую эффективность (чувствительность 90%, специфичность 94%) [13].

Благодаря высокому пространственному разрешению МРТ возможно выявление зон субэндокардиальной ишемии миокарда. Другими преимуществами МРТ является отсутствие лучевой нагрузки, дополнительная оценка структурной патологии сердца и выявление зон фиброза миокарда вследствие перенесенного ИМ, кардиомиопатии или воспалительных изменений. Ограничениями метода служат его высокая стоимость, а также невозможность проведения исследования пациентам с имплантированными устройствами.

У пациентов с СД выявление КМД, или диагностика сбалансированной ишемии миокарда при диффузном многососудистом коронарном поражении становится более эффективной благодаря полуколичественной и количественной оценке показателей миокардиального кровотока при проведении перфузионных визуализирующих тестов, в том числе и при стресс-МРТ сердца. В качестве диагностики МСС МРТ демонстрирует хорошую корреляцию оценки микроциркуляции миокарда с данными инвазивных измерений [14]. Также в исследованиях, посвященных оценке перфузии миокарда, у пациентов с СД выявлено снижение коронарного резерва кровотока, по данным МРТ, вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений СД по сравнению с группой здоровых лиц [15, 16].

В качестве стресс-агентов в мировой практике широко распространено применение вазодилататоров, таких как аденозин, регаденозон, дипиридамол. В нашей практике

используется аналог аденозина — АТФ. Введение АТФ вызывает вазодилатацию интактных КА и увеличение кровоснабжения миокарда, а в зонах, пораженных атеросклерозом и при изменении сосудов микроциркуляторного русла, возникает эффект «обкрадывания» за счет уменьшения притока миокардиального кровотока.

В исследовании, посвященном сравнению эффектов применения АТФ и аденозина, продемонстрирована сопоставимая эффективность проведения стресс-МРТ сердца с применением АТФ. При введении АТФ отмечались менее выраженные клинические симптомы по сравнению с введением аденозина [17]. В соответствии с протоколами Общества сердечно-сосудистого магнитного резонанса АТФ рекомендован в качестве стресс-агента для проведения перфузионной стресс-МРТ [18]. Критериями эффективности фармакологической пробы с АТФ, позволяющими оценить адекватность нагрузки, являются увеличение ЧСС не менее чем на 10 уд/мин, снижение показателя систолического АД не менее чем на 10 мм рт. ст. Еще одним эффективным способом становится уменьшение сигнала от селезенки на фоне нагрузки за счет сужения сосудов органов брюшной полости [19].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует возможности стресс-МРТ сердца с фармакологической пробой с АТФ в выявлении стресс-индуцированной ишемии миокарда при различной степени поражения КА и сопутствующего СД 2 типа. Высокое пространственное разрешение МРТ позволяет выявлять ишемию миокарда в субэндокардиальной зоне, создавая дополнительные преимущества метода для визуализации ишемии, не только ассоциированной с поражением эпикардиальных КА, но и в результате нарушений микроциркуляции, позволяя предполагать о наличии КМД или МСС. Стоит отметить, что неинвазивная диагностика КМД остается сложной задачей и требует дальнейшего изучения.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации, статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9686>
3. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, Nodari S, Konstam M, Swedberg K, Maggioni AP, Zannad F, Bonow RO, Gheorghiadu M, & EVEREST investigators (2013). Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(2):194-202. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs153>
4. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
5. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Merz BCN, Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology*. 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
6. Sakuma H, Ishida M. Advances in Myocardial Perfusion MR Imaging: Physiological Implications, the Importance of Quantitative Analysis, and Impact on Patient Care in Coronary Artery Disease. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2022;21(1):195-211. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0033>

7. Марданов Б.У., Кокожева М.А., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Мамедов М.Н. Особенности клинико-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4639.
Mardanov BU, Kokozheva MA, Shukurov FB, Rudenko BA, Mamedov MN. Clinical and hemodynamic characteristics and coronary blood flow in patients with chronic coronary artery disease and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4639. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4639>
8. Usui E, Yonetsu T, Kanaji Y, Hoshino M, Yamaguchi M, Hada M, Fukuda T, Sumino Y, Ohya H, Hamaya R, Kanno Y, Yuki H, Murai T, Lee T, Hirao K, Kakuta T. Optical Coherence Tomography-Defined Plaque Vulnerability in Relation to Functional Stenosis Severity and Microvascular Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(20):2058-2068.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.012>
9. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):122.
<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
10. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, Doris MK, Cadet S, Commandeur F, Chen X, Slomka PJ, Gransar H, Cao JJ, Wong ND, Albrecht MH, Rozanski A, Tamarappoo BK, Berman DS, Dey D. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2018;12(1): 67-73.
<https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.11.007>
11. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F, Escaned J, Ford T, Yii E, Kaski JC, Kiyooka T, Mehta PK, Ong P, Ozaki Y, Pepine C, Rimoldi O, Safdar B, Sechtem U, Tsujita K, Yasuda S, Beltrame JF, Merz CNB. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *European Heart Journal*. 2021;42(44):4592-4600.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab282>
12. Merz BCN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2020;116(4):856-870.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa006>
13. Danad I, Szymonifka J, Twisk J, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, Min JK. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2017;38(13):991-998.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw095>
14. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, Knight D, Hawkins P, Kalra S, Patel D, Coghlan G, Moon J, Plein S, Lockie T, Rakhit R, Patel N, Xue H, Kellman P, Fontana M. Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Mapping by CMR to Detect Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction: Validation Against Invasive Coronary Physiology. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(10):1958-1969.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.022>
15. Sørensen MH, Bojer AS, Broadbent DA, Plein S, Madsen PL, Gæde P. Cardiac perfusion, structure, and function in type 2 diabetes mellitus with and without diabetic complications. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2020;21(8):887-895.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jez266>
16. Larghat AM, Swoboda PP, Biglands JD, Kearney MT, Greenwood JP, Plein S. The microvascular effects of insulin resistance and diabetes on cardiac structure, function, and perfusion: a cardiovascular magnetic resonance study. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2014;15(12):1368-1376.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu142>
17. García-Baizán A, Millor M, Bartolomé P, Ezponda A, Pueyo JC, Gavira JJ, Bastarrika G. Adenosine triphosphate (ATP) and adenosine cause similar vasodilator effect in patients undergoing stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(4):675-682.
<https://doi.org/10.1007/s10554-018-1494-y>
18. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):17.
<https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1>
19. Hosking A, Koulouroudias M, Zemrak F, Moon JC, Rossi A, Lee A, Barnes MR, Boubertakh R, Pugliese F, Manisty C, Petersen SE. Evaluation of splenic switch off in a tertiary imaging centre: validation and assessment of utility. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2017;18(11):1216-1221.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jew205>

Поступила 02.10.2022

Received 02.10.2022

Принята к печати 27.10.2022

Accepted 27.10.2022

К юбилею Владимира Борисовича Сергиенко

By the anniversary of V.B. Sergienko



18 декабря 2022 г. отмечает свой 80-летний юбилей профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии Владимир Борисович Сергиенко.

Владимир Борисович Сергиенко, крупнейший отечественный радиолог, специалист в области ядерной медицины, широко известный в нашей стране и за рубежом, руководит отделом радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НИИ клинической кардиологии им. акад. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России с 1984 г.

В.Б. Сергиенко окончил Московский Медицинский стоматологический институт в 1966 г., впоследствии работал врачом в Струнинской районной больнице Владимирской области. 1968 г. стал определяющим для выбора В.Б. Сергиенко его дальнейшего жизненного пути в медицине, который уже на протяжении 54 лет связан с радионуклидной диагностикой.

С 1968 по 1973 г. Владимир Борисович работал в радиоизотопной лаборатории в НИИ гастроэнтерологии, где была подготовлена и в 1972 г. защищена кандидатская диссертация на тему: «Количественная оценка скеннограмм при хронических заболеваниях печени». В дальнейшем, с 1973 по 1979 г. В.Б. Сергиенко являлся старшим научным сотрудником отдела Клинической физиологии НИИ скорой помощи им. А.В. Склифосовского, руководителем вновь созданной радиоизотопной лаборатории.

В 1979 г. В.Б. Сергиенко был назначен заведующим отделением радиоизотопной диагностики ЦКБ Четвертого Главного управления при МЗ СССР. В 1984 г., по пригла-

шению акад. Е.И. Чазова, В.Б. Сергиенко возглавил отдел радионуклидной диагностики НИИ Клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР.

В период с 1980 по 1983 г. Владимир Борисович первым в СССР внедрил в клиническую практику новый диагностический метод — однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ). Передовые работы В.Б. Сергиенко, посвященные возможностям применения ОЭКТ в кардиологии, пульмонологии, неврологии, гастроэнтерологии и эндокринологии, опубликованные в 1980—1985 гг. в ведущих научных изданиях страны, стали основополагающими для отечественной радионуклидной диагностики и радиологии и легли в основу его докторской диссертации «Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Опыт клинического применения» (1985 г.).

В 1988 г. В.Б. Сергиенко присвоено ученое звание профессора.

В 1991 г. за разработку отечественного радиофармпрепарата 201Тl-хлорида таллия, до настоящего времени широко используемого в качестве маркера жизнеспособности и нарушений клеточной перфузии миокарда, В.Б. Сергиенко в составе коллектива авторов присуждена Премия Совета Министров СССР.

В 2000-х годах Владимир Борисович был избран председателем Московского общества радиоизотопной диагностики, работал в должности внештатного Главного радиолога Минздрава РФ, советником по медицине Руководителя Федерального Агентства РФ по атомной энергии. Был назначен председателем НТС Росатома РФ, работал экспертом ВАК. В 2010 г. по инициативе руководства НИЦ «Курчатовский институт» являлся координатором рабочей группы по разработке концепции развития ядерной медицины в стране.

В.Б. Сергиенко на протяжении многих десятилетий ведет интенсивную научную и педагогическую работу, является автором более 400 научных работ, среди которых 9 патентов и 5 монографий, методические рекомендации по методам радионуклидной диагностики. Под его руководством разработан целый ряд новых радиофармпрепаратов и продолжают экспериментальные исследования по ранней диагностике патологических процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Владимир Борисович является членом Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), членом правления Российского общества Ядерной медицины, входит в состав редколлегий журналов «Вестник рентгенологии и радиологии», «Медицинская физика» и «Кардиологический вестник».

Владимиром Борисовичем создана научная школа: под его руководством подготовлено и защищено 6 докторских и 55 кандидатских диссертаций, многие из его учеников в настоящее время являются ключевыми специалистами в области отечественной ядерной медицины.

Глубокоуважаемый Владимир Борисович! Примите наши самые искренние и теплые поздравления! Коллектив ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России и Редколлегия журнала «Кардиологический вестник» желают Вам доброго здоровья и благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих 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 отсутствуют, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

Информированное согласие. Запрещается публиковать любую информацию, по которой можно распознать 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 сообщить 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 проведении 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 день поступления окончательного (переработанного в соответствии с замечаниями редколлегии или 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 Sub-

mitted 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 странице <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: sovremennye 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:

Статьи:

1. Медведев Б.И., Сяндюкова 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>

7 из 10

пациентов **не достигают** целевых показателей ХС ЛНП даже на интенсивной терапии статинами¹⁻³



**Коррекция гиперхолестеринемии
вносит наибольший вклад*
в увеличение
продолжительности жизни⁴**

* По сравнению с другими факторами риска.

1. Ежов М.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3. С. 5–22. 2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455). 3. Kotseva K. EUROASPIRE V Reaching lipid targets in coronary patients: Temporary trends and state of the art. European Society of Cardiology Congress, 25-29 August. Munich; 2018. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007 Jun 7;356(23):2388-98. doi: 10.1056/NEJMsa053935. PMID: 17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru

sanofi

МАТ-РУ-2202425