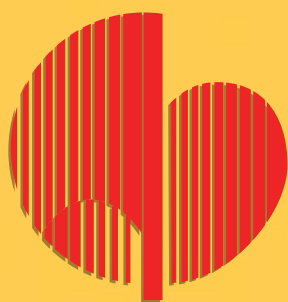


НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№4, 2019

Том XIV



ISSN 2077-6764

ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России
Издательство «Медиа-сервис»

«Кардиологический вестник» — научно-практический рецензируемый журнал
Выходит 4 раза в год
Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

ООО «Медиа-сервис»:

111116, г. Москва, ул. Энергетическая, д. 16, корп. 2, эт. 1, пом. 67, комн. 1.
vashagazeta.com.
Тел.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashagazeta.com

Адрес редакции:

121552, Москва, 3-я Черепковская, д. 15а
Тел.: +7-495-414-72-77
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

Адрес для подачи статей

vestnik@cardioweb.ru

Сотрудники редакции:

д. м. н. А.Л. Комаров (научный редактор)
Тел.: +7-495-414-72-77
Л.Б. Круглый

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 10.12.2019

Отпечатано в типографии: «Юнион Принт»,
603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том XIV

№4• 2019

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), чл.-корр. РАН, профессор, д. м. н.,
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.,
А.С. Галявич (Казань, Россия), чл.-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), чл.-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.,
Л.В. Розенштраух (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. н.,
А.Н. Самко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.Б. Сергиенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.Н. Смирнов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. н.,
С.Н. Терещенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
В.Н. Титов (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. н.,
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), чл.-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.,
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия), профессор, д. м. н.,
П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия), профессор, д. м. н.,
А.Н. Закирова (Уфа, Россия), профессор, д. м. н.,
Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан), профессор, д. м. н.,
В.З. Ланкин (Москва, Россия), профессор, д. б. н.,
В.П. Масенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь), 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. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа-сервис».

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

Russian Cardiology Bulletin
№4' 2019
Vol. XIV

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Ulrich's

Periodicals Directory, Google Scholar. MEDIA-SERVICE Publishing Group:

Energeticheskaya st. 16/2, Moscow
111116, Russia
vashgazeta.com.
Tel.: +7 (495) 988-18-06
E-mail: ask@vashgazeta.com

Address of the editorial office:

121552, Russian Federation, Moscow
3rd Cherepkovskaya, 15a
Phone: +7-495-414-72-77
A.L. Komarov (scientific editor)
L.B. Krougly

e-mail: vestnik@cardioweb.ru
<https://cardioweb.ru/kardiologicheskij-vestnik>

RUSSIAN CARDIOLOGY BULLETIN

Vol. 14

№4• 2019

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

S.A. Boytsov (Moscow, Russia),
I.E. Chazova (Moscow, Russia),
R.S. Akchurin (Moscow, Russia),
E.V. Parfenova (Moscow, Russia).

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonechnikov (Moscow, Russia),
A.A. Skvortsov (Moscow, Russia).

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia),
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),
L.V. Rozenshtraukh (Moscow, Russia),
A.N. Samko (Moscow, Russia),
V.B. Sergienko (Moscow, Russia),
V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia),
V.N. Smirnov (Moscow, Russia),
S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia),
S.K. Ternovoy (Moscow, Russia),
V.N. Titov (Moscow, Russia),
V.A. Tkachuk (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

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

<p style="text-align: center;">ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ 4</p> <p style="text-align: center;"><i>Саидова М.А., Атабаева Л.С., Шитов В.Н.</i></p> <p>Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография: современное состояние метода</p>	<p style="text-align: center;">FRONT-PAGE ARTICLE</p> <p style="text-align: center;"><i>Saidova M.A., Atabaeva L.S., Shitov V.N.</i></p> <p>Myocardial contrast stress-echocardiography: the current state of the method</p>
<p style="text-align: center;">ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ 12</p> <p style="text-align: center;"><i>Миленькина С.Г., Дельвер Е.П., Белогуров А.А., Библашвили Р.Ш., Арзамасцев Е.В., Староверов И.И.</i></p> <p>Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пулолаза)</p>	<p style="text-align: center;">REVIEW ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Milenkina S.G., Delver E.P., Belogurov A.A., Bibilashvili R.S., Arzamastsev E.V., Staroverov I.I.</i></p> <p>What we know today about thrombolytic drug recombinant prourokinase (purolase) produced in Russia</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 22</p> <p style="text-align: center;"><i>Мукунинова М.Д., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А.</i></p> <p>Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных хронической сердечной недостаточностью</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Muksinova M.D., Narusov O.Yu., Skvortsov A.A.</i></p> <p>Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 34</p> <p style="text-align: center;"><i>Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Шишкова Д.К., Матвеева В.Г., Григорьев Е.В., Барбараш О.Л.</i></p> <p>Форма кальций-фосфатных бионов определяет их токсичность для культур венозных и артериальных эндотелиальных клеток человека (влияние формы кальций-фосфатных бионов на токсичность для культур эндотелиальных клеток человека)</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Shishkova D.K., Matveeva V.G., Grigoriev E.V., Barbarash O.L.</i></p> <p>Shape of calcium phosphate bions dictates their toxicity for human venous and arterial endothelial cells</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 42</p> <p style="text-align: center;"><i>Шабалдин А.В., Цепоккина А.В., Понасенко А.В., Шабалдина Е.В.</i></p> <p>Роль материнских полиморфных вариантов гена HLA-G3'UTR 14-bp *ins/del в реализации генетического детерминирования риска формирования спорадических септальных врожденных пороков сердца без хромосомных болезней</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Shabaldina E.V.</i></p> <p>Role of parents polymorphic variant of the gene HLA-G3'UTR 14-bp *ins / del The genetic determination implementation risk of formation sporadic septal congenital heart disease without chromosomal diseases</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 48</p> <p style="text-align: center;"><i>Ежов М.В., Близнюк С.А., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Колмакова Т.Е., Ощепкова Е.В.</i></p> <p>Возможность выявления семейной гиперхолестеринемии при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома)</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>M.V. Ezhov, S.A. Bliznyuk, N.V. Lazareva, O.V. Sagaydak, V.A. Vygodin, U.V. Chubykina, T.E. Kolmakova, E.V. Oshchepkova</i></p> <p>Prevalence of familial hypercholesterolemia in russian acute coronary syndrome registry</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 53</p> <p style="text-align: center;"><i>Газизова В.П., Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Грамович В.В., Васильев В.П., Галютудинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурун Р.С.</i></p> <p>Госпитальные результаты коронарного шунтирования и течение раннего послеоперационного периода у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка: аргументы в пользу предоперационной подготовки левосименданом</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Gazizova V.P., Vlasova E.E., Dzybinskaya E.V., Gramovich V.V., Shiryayev A.A., Vasiliev V.P., Gal'yautdinov D.M., Akchurin R.S.</i></p> <p>In-hospital results of Coronary artery surgery and current of the early post-operative period in patients with low left ventricular ejection fraction: arguments in preoperative Levosimendan</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 59</p> <p style="text-align: center;"><i>Денисенко-Канкия Е.И., Чанахчян Ф.Н., Василенко Е.И., Вахромеева М.Н.</i></p> <p>Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий различной степени выраженности</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Denisenko-Kankiya E.I., Chanakhchian F.N., Vasilenko E.I., Vakhromeeva M.N.</i></p> <p>Comparative analysis of myocardial perfusion imaging with SPECT results in patients with obstructive and non-obstructive CAD</p>
<p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 66</p> <p style="text-align: center;"><i>Рябыкина Г.В., Алесенко Д.В., Соболев А.В.</i></p> <p>Причины низкой чувствительности ЭКГ-диагностики нижнезаднего и заднебокового инфаркта</p>	<p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Ryabykina G.V., Alesenko D.V., Sobolev A.V.</i></p> <p>Causes of low sensitivity ECG-diagnosis of inferoposterior and posterolateral myocardial infarction</p>
<p style="text-align: center;">КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 76</p> <p style="text-align: center;"><i>Сапельников О.В., Имаев Т.Э., Гришин И.Р., Лепилин П.М., Kolegaev A.S., Ромакина В.В., Комлев А.Е., Ардус Д.Ф., Черкашин Д.И., Николаева О.А., Полевая Т.Ю.</i></p> <p>Экстракция электрода и постоянная кардиостимуляция у стимулятор-зависимого пациента при транскатетерной имплантации «клапан-в-клапан» в трикуспидальную позицию</p>	<p style="text-align: center;">CLINICAL CASE</p> <p style="text-align: center;"><i>Sapelnikov O.V., Imaev T.E., Grishin I.R., Lepilin P.M., Kolegaev A.S., Romakina V.V., Komlev A.E., Ardus D.F., Chirkashin D.I., Nikolaeva O.A., Polevaya T.Yu.</i></p> <p>Lead extraction and permanent pacing during tricuspid valve-in-valve implantation in a pacemaker-dependent patient</p>
<p style="text-align: center;">ЮБИЛЕЙ 82</p> <p>Валерий Игнатьевич Капелько. К 85-летию со дня рождения</p>	<p style="text-align: center;">ANNIVERSARY</p> <p>To the 85th anniversary of V.I. Kapelko</p>
<p style="text-align: center;">КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 84</p>	<p style="text-align: center;">INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES</p>
<p style="text-align: center;">ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 85</p>	<p style="text-align: center;">INSTRUCTION FOR AUTHORS</p>

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.001>

Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография: современное состояние метода

М.А. САИДОВА, Л.С. АТАБАЕВА, В.Н. ШИТОВ

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, 3-я Черепковская улица, д. 15а, 121552, Москва, Российская Федерация

Резюме

Миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография (МКСЭ) широко используется во всем мире для повышения информативности нагрузочной эхокардиографии в диагностике ишемии миокарда, а также для улучшения качества визуализации у пациентов с плохим ультразвуковым окном. Использование современных ультразвуковых контрастных препаратов позволяет оценивать не только региональную и глобальную сократимость левого желудочка, но и проводить анализ перфузии миокарда. В настоящее время разработаны четкие рекомендации по проведению контрастных исследований в различных клинических группах пациентов. Высокий профиль безопасности ультразвуковых контрастных препаратов нового поколения доказан большим количеством клинических исследований, а сам метод завоевывает все больший интерес у специалистов.

Ключевые слова: миокардиальная контрастная стресс-эхокардиография, ультразвуковые контрастные препараты, ишемия миокарда, перфузия миокарда.

Myocardial contrast stress-echocardiography: the current state of the method

M.A. SAIDOVA, L.S. ATABAEVA, V.N. SHITOV

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. 15a, 3d Cherepkovskaya street, 121552, Moscow, Russian Federation

Summary

Myocardial contrast stress-echocardiography is widely used all over the world to improve image quality, reproducibility and reader confidence in the interpretation of the obtained images. The use of contrast in stress echocardiography has now extended beyond region wall motion to evaluation of myocardial perfusion. The clear recommendations for the use of ultrasound contrast have now been established in various patient populations. Safety of ultrasound contrast agents established in a large number of clinical trials.

Key words: myocardial contrast stress-echocardiography, ultrasound contrast agents, myocardial ischemia, myocardial perfusion.

Сведения об авторах:

Саидова Марина Абдулатиповна — профессор, д. м. н., руководитель отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: m.saidova@gmail.com

Атабаева Лина Салимовна — врач ультразвуковой диагностики, аспирант отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: atabaeva_lina@mail.ru, +7 (925) 751-57-27 (автор, ответственный за переписку)

Шитов Виктор Николаевич — младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: vik.schitow@yandex.ru

Введение

Нагрузочная эхокардиография, или стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), в настоящее время является одним из наиболее востребованных неинвазивных методов диагностики ишемии миокарда ввиду ее высокой информативности, безопасности и относительно низкой стоимости. В отношении оценки преходящей

ишемии миокарда стресс-ЭхоКГ имеет существенные преимущества перед обычной нагрузочной электрокардиографической пробой в силу наличия комплекса эхокардиографических критериев, главным из которых является топическая диагностика зоны ишемии в бассейне пораженной коронарной артерии. Это нашло отражение в международных рекомендациях по диагностике хронической ишемической болезни сердца (ИБС), где стресс-ЭхоКГ прописана как один из основных неинвазивных методов диагностики ишемии миокарда [1].

© Коллектив авторов

Тем не менее у 20–30% пациентов плохое качество визуализации не позволяет получить достоверную информацию о сократимости всех сегментов левого желудочка (ЛЖ), что приводит к необходимости проведения других диагностических методов, в том числе более дорогостоящих и менее безопасных для пациента [2]. Решением этой проблемы стало внедрение в клиническую практику новых ультразвуковых контрастных препаратов (УКП), которые при внутривенном введении с током крови заполняют не только правые, но и левые камеры сердца, проходя через микрососудистое русло легких [3].

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт проведения контрастных эхокардиографических исследований, который позволил Американскому эхокардиографическому обществу обновить в 2018 году рекомендации по клиническому применению ультразвуковых контрастных препаратов. В новых рекомендациях подтверждена их безопасность в различных группах пациентов, высокая информативность в определении прогноза больных и уменьшение стоимости обследования и лечения. Определены рекомендации в применении миокардиальной контрастной стресс-эхокардиографии (МКСЭ) для оценки перфузии миокарда, а также рассмотрены новые протоколы оптимизации изображения при проведении пробы, используемые различными производителями ультразвуковой аппаратуры [8].

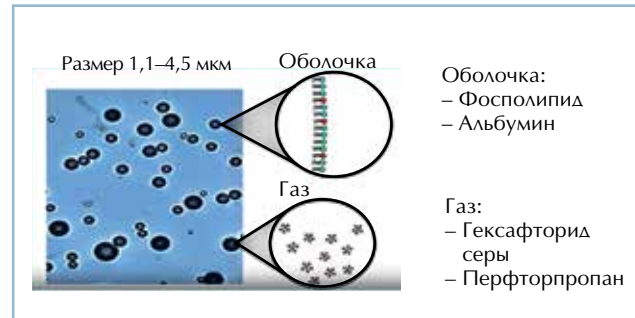
Характеристика ультразвуковых контрастных препаратов

Современные ультразвуковые контрастные препараты представляют собой взвесь микропузырьков высокомолекулярного инертного газа (гексафторида серы или перфторпропана), покрытых эластичной оболочкой, состоящей из фосфолипидов или альбумина (рис. 1). Применение микропузырьков в качестве ультразвукового контрастного вещества базируется на способности пузырьков газа претерпевать объемную осцилляцию и стабильную кавитацию в ультразвуковом поле. Разница акустического импеданса между газом, выполняющим микропузырек, и окружающими его тканями обеспечивает усиление отраженного от таких пузырьков акустического сигнала. Использование инертных газов, обладающих более низкой растворимостью и диффузной способностью, чем воздух, позволяет увеличивать продолжительность жизни микропузырьков после внутривенной инъекции. Стабильность структуры достигается путем инкапсуляции микропузырьков в липидную или протеиновую оболочку, которая играет роль барьера, уменьшающего внешнюю диффузию газа и поверхностное натяжение микропузырьков [4]. Поскольку фаза увеличения объема больше фазы сжатия, продуцируемый микропузырьками сигнал (в отличие от сигнала от тканей) имеет нелинейный характер, что позволяет с помощью специальных алгоритмов выделить его, подавляя в то же время сигнал от тканей [5].

Для того чтобы безопасно преодолевать капиллярные сосуды легких, не вызывая эмболию, размер микропузырьков не должен превышать размера эритроцитов.

Рисунок 1. Строение ультразвуковых контрастных препаратов: микропузырьки инертного газа, заключенные в биосовместимую оболочку.

Адаптировано из статьи Jonathan R. Lindner, MD. [37]



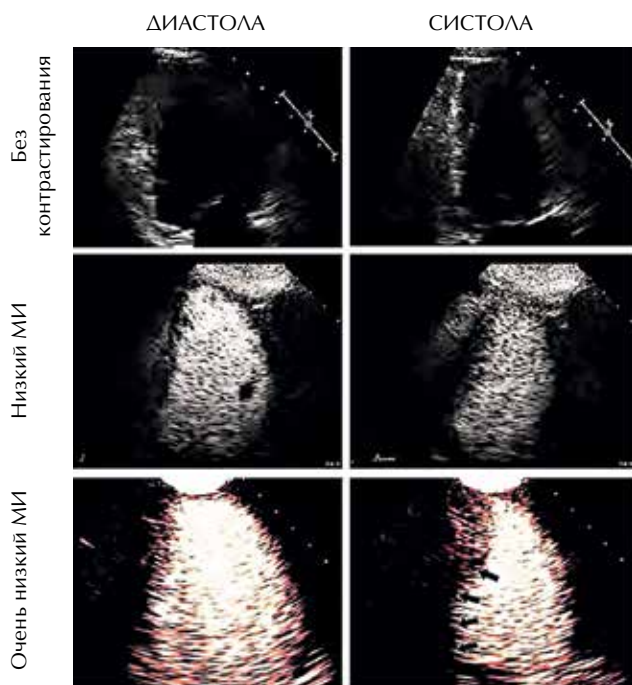
Микропузырьки, используемые в настоящее время, имеют диаметр от 1 до 6 мкм [6]. Безопасность современных ультразвуковых контрастных препаратов подтверждена большим количеством исследований, в том числе согласно последним рекомендациям [7, 8] сняты противопоказания у больных с легочной гипертензией, внутрисердечными шунтами и острым инфарктом миокарда. Микропузырьки газа не метаболизируются в почках или печени и выводятся из организма с дыханием в течение нескольких минут, что делает их самым безвредным контрастным веществом, известным на сегодняшний день. Тем не менее в некоторых случаях эти частицы распознаются системой комплимента как инородные и фагоцитируются, чем могут вызывать аллергические реакции. Нежелательные реакции в виде головных болей, кожных раздражений в месте инъекции, парестезий и других встречаются нечасто (1:1000), протекают легко, носят кратковременный характер и проходят спонтанно. Жизнеугрожающие случаи анафилактических реакций возникают крайне редко у 1 из 10 тыс. пациентов, в связи с чем в арсенале лаборатории должны быть все необходимые средства для купирования подобных состояний. На сегодняшний день противопоказаниями для использования УКП являются установленная аллергия на компоненты препарата, беременность и возраст менее 5 лет [4, 8].

Способы введения ультразвуковых контрастных препаратов

Существует два возможных варианта введения УКП: внутривенная инфузия или небольшие болюсы с последующим медленным введением физиологического раствора. Оба метода имеют как свои преимущества, так и недостатки. При болюсном введении контрастирование наступает быстро и интенсивно, но также быстро и спадает, так как концентрация микропузырьков в пуле крови нестабильна во времени. При инфузионном введении контрастирование полости и стенок миокарда более устойчивое, однако этот способ требует использования специальных инфузوماتов. Таким образом, метод болюсного введения УКП наиболее легок в применении, не требует дополнительного оборудования

Рисунок 2. Апикальная двухкамерная позиция: изображения в конце диастолы (слева) и в конце систолы (справа).

Показана наилучшая визуализация зоны нарушения локальной сократимости по нижней стенке ЛЖ (указано стрелками) при использовании изображений с очень низким механическим индексом



и подходит для решения большинства диагностических задач [7].

Оптимизация изображения при проведении МКСЭ

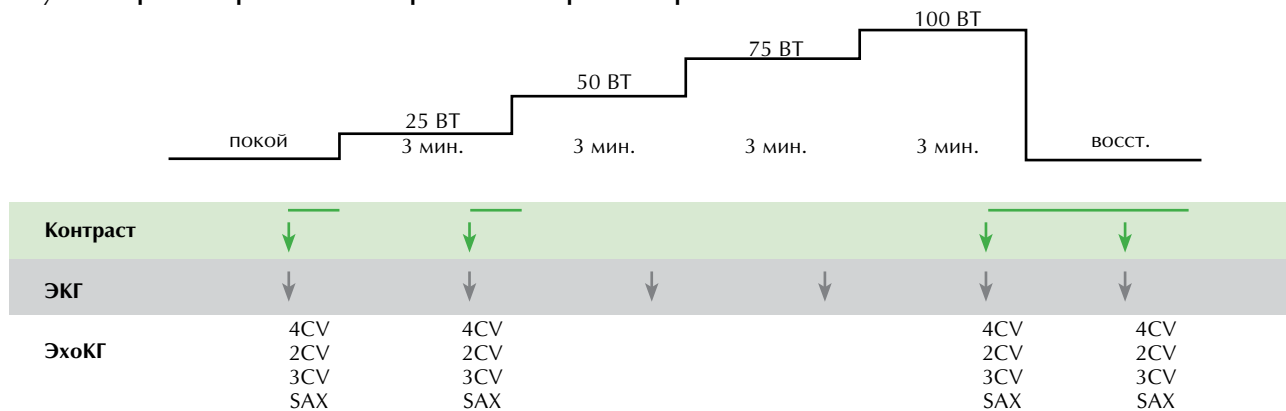
Проведение сканирования в ходе исследования также имеет ряд особенностей. Степень колебания микропузырьков частично зависит от интенсивности ультразвукового поля. Показателем интенсивности передаваемого ультразвукового сигнала является механический индекс (МИ), который составляет >0,8

для большинства неконтрастных исследований [7]. При длительном и мощном акустическом воздействии происходит деструкция микропузырьков, поэтому для сканирования при контрастной ЭхоКГ используют режимы с низким МИ [5]. Во всех современных приборах имеются специальные настройки сканера в виде пресетов. Один из них – это режим с низким МИ (<0,3) и использованием второй тканевой гармоники. Этот режим позволяет ослабить сигнал от тканей, уменьшить разрушение микропузырьков и добиться контрастирования полости ЛЖ для визуализации границы эндокарда и оценки региональной сократимости. Однако данный режим имеет некоторые особенности. В связи с относительно высокой мощностью сигнала происходит довольно быстрое разрушение микропузырьков, что ухудшает контрастирование апикальных сегментов и требует дополнительного введения препарата. В то же время слишком большая концентрация препарата в верхушке ослабляет сигнал от базальных сегментов. Другой режим предполагает использование излучения с очень низким МИ (<0,2) в сочетании с инверсией фазы или модуляцией амплитуды импульса. Это позволяет отсеять сигнал от тканей и усилить сигнал от микропузырьков, заполняющих полость ЛЖ и микроциркуляторное русло [8]. К преимуществам этого режима относятся меньшая скорость разрушения препарата, снижение количества артефактов, улучшение визуализации границы эндокарда во всех сегментах, а также контрастирование самого миокарда (рис. 2). Поэтому именно данный режим рекомендован для оценки не только сократимости, но и перфузии миокарда как в покое, так и при стресс-ЭхоКГ [8].

Методика проведения МКСЭ

Протокол МКСЭ принципиально не отличается от обычного, используемого при стандартной стресс-ЭхоКГ (рис. 3). Введение препарата с последующей записью изображений для оценки сократимости осуществляется исходно и на максимуме нагрузки,

Рисунок 3. Протокол проведения миокардиальной контрастной стресс-ЭхоКГ



4CV – четырехкамерная апикальная позиция, 2CV – двухкамерная апикальная позиция, 3CV – трехкамерная апикальная позиция, SAX – парастеральная позиция по короткой оси ЛЖ.

иногда также на одной из промежуточных ступеней и в периоде восстановления. Если в протокол включена оценка перфузии, то это делается исходно и в течение 1,5 минуты после прекращения нагрузки, предпочтительна запись стабильных изображений на задержке дыхания [7].

Ключевым моментом для получения реальной диагностической информации при МКСЭ является уровень подготовки специалиста, который включает в себя обучение методике в крупных центрах с большим опытом подобных исследований. Необходимо выполнить 100 исследований под контролем эксперта и в дальнейшем проводить не менее 50 подобных исследований в год [7].

Оценка региональной сократимости миокарда

Как уже отмечалось, применение МКСЭ наиболее актуально у пациентов с так называемым плохим ультразвуковым окном. Контрастирование полости ЛЖ при исследовании с низким уровнем акустической мощности позволяет достичь более четкой визуализации границ эндокарда, что повышает чувствительность, специфичность и диагностическую достоверность метода как при проведении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, так и с фармакологическими пробами [9].

В 2008 году были опубликованы результаты исследования OPTIMIZE, которое показало, что применение УКП увеличивало диагностическую достоверность стресс-ЭхоКГ у пациентов с неоптимальной визуализа-

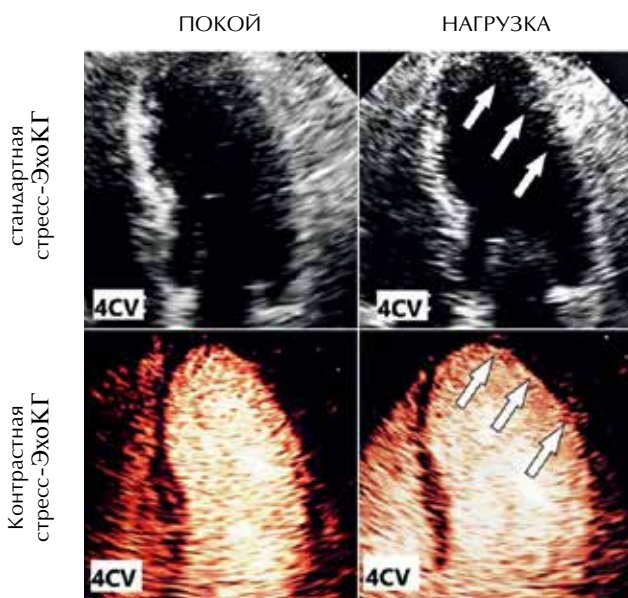
цией с 36 до 74%. Однако не было выявлено достоверного различия у пациентов с хорошей визуализацией всех сегментов ЛЖ [10]. По данным другого исследования, из 839 пациентов с различным качеством визуализации использование контрастного препарата при стресс-ЭхоКГ улучшило детекцию границ эндокарда как в покое, так и на пике нагрузки в 99,3% случаев, снижая тем самым вариабельность интерпретации полученных данных [11].

По различным данным литературы, чувствительность и специфичность стандартной стресс-ЭхоКГ в среднем составляют около 82 и 78% соответственно, в то время как при использовании контрастного вещества эти показатели увеличиваются до 93 и 80% [12]. На рисунке 4 приведена сравнительная характеристика стандартной стресс-ЭхоКГ и МКСЭ в покое и на пике нагрузки.

Использование МКСЭ у пациентов с плохим качеством визуализации отражается и на экономической стороне вопроса, так как стоимость самого контрастного препарата более чем компенсируется экономией, полученной за счет сокращения повторных исследований и более низкой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов [13]. В частности, по сравнению с нагрузочной ЭКГ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОЭКТ) МКСЭ реже требует проведения дополнительных уточняющих методов исследования, что коррелирует со значительно меньшими экономическими затратами [14].

Согласно Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации, применение контрастного препарата при стресс-ЭхоКГ показано всем больным с неудовлетворительной визуализацией двух или более смежных сегментов ЛЖ (уровень доказательности I A) [7].

Рисунок 4. Четырехкамерная апикальная позиция: сравнение стандартной стресс-ЭхоКГ и миокардиальной контрастной стресс-ЭхоКГ (МКСЭ) у пациента с неудовлетворительной визуализацией эндокарда ЛЖ. При введении контрастного препарата определяется гипокинез по заднебоковой стенке ЛЖ (указан стрелками), который не определяется при стандартной стресс-ЭхоКГ

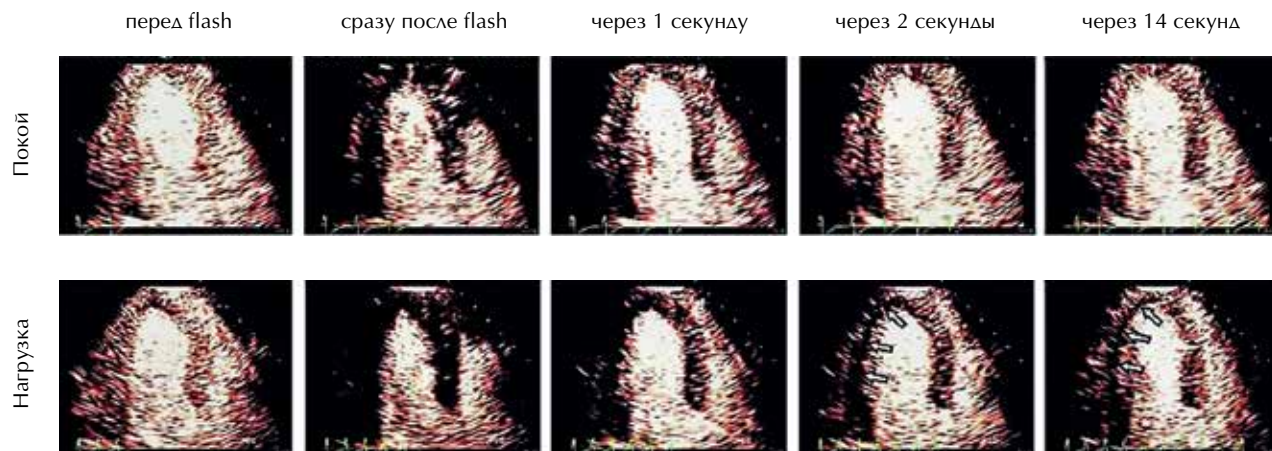


Качественная оценка перфузии миокарда

Еще одним фактором, приводящим к повышению чувствительности МКСЭ, является раннее обнаружение субэндокардиальной ишемии, проявляющейся снижением перфузии миокарда, в том числе при сохранной сократимости в этой области [15, 16]. Данный феномен обусловлен каскадом реакций, происходящим в ишемизированном участке миокарда, благодаря которому снижение перфузии предшествует появлению нарушения сократительной функции [17]. Оценка перфузии проводится на основании повторного накопления УКП в миокарде после разрушения микропузырьков высокоэнергетическим импульсом (Flash с МИ = 0,8–1,2). В норме повторное заполнение миокарда контрастным веществом после его деструкции должно происходить менее чем за 5 секунд в покое и менее чем за 2 секунды во время нагрузки. Замедленное заполнение свидетельствует о нарушении перфузии, причем это не всегда сопровождается нарушением сократительной функции [18].

В настоящее время остается открытым вопрос о целесообразности реваскуляризации пациентов со снижением перфузии миокарда во время нагрузки

Рисунок 5. Трехкамерная апикальная позиция: протокол оценки перфузии миокарда при МКСЭ. В покое повторное заполнение миокарда контрастным препаратом после импульса с высоким механическим индексом (flash) полностью происходит за 4 секунды. Во время нагрузки наблюдается замедленное повторное накопление УКП области заднебоковой стенки ЛЖ (указано стрелками), что говорит о наличии субэндокардиальной ишемии в этом участке



при отсутствии нарушения локальной сократимости. По данным нерандомизированного ретроспективного исследования, выполненного в 2017 году, проведение чрескожного коронарного вмешательства у таких пациентов было ассоциировано с более высоким риском смерти и тяжелых кардиальных событий по результатам трехлетнего и шестилетнего наблюдений, чем у пациентов, находившихся на медикаментозной терапии. Однако необходимы дальнейшие проспективные исследования в этой области [19].

В последние годы проведены работы, в которых продемонстрировано более высокое прогностическое значение оценки перфузии миокарда в сочетании с сократимостью по сравнению с контрастной стресс-ЭхоКГ, где оценивалась только сократимость миокарда при разных видах нагрузки: с велоэргометрией [20], тредмил-тестом [21], пробой с добутамином [22] и дипиридамолом [23, 24] у больных с ИБС. В каждом из этих исследований замедленное повторное накопление контрастного препарата при нормальной сократимости наблюдалось у значительного процента пациентов и являлось независимым предиктором смерти и развития инфаркта миокарда.

В кардиологии для изучения перфузии миокарда в покое и при нагрузке наиболее широко применяется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ). Несколько работ показали, что МКСЭ имеет не только более высокую специфичность, но и чувствительность по сравнению с ОЭКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий у пациентов с различными анатомическими вариантами поражения [25], а также имеет более высокую прогностическую ценность [26]. Кроме того, МКСЭ имеет существенные преимущества в оценке перфузии миокарда при полной блокаде левой ножки пучка Гиса и искусственном ритме, так как при ОЭКТ в этой группе пациентов в 80% случаев выяв-

ляются дефекты перфузии передне-перегородочной, верхушечной локализаций в отсутствие поражения коронарных артерий [27]. Помимо лучшей разрешающей способности и возможности оценивать глобальную, региональную сократимость и диастолическую функцию ЛЖ к преимуществам МКСЭ также относятся меньшая стоимость исследования и отсутствие лучевой нагрузки [8].

Данные МКСЭ сопоставлялись со значениями фракционного резерва кровотока (ФРК) у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий (50–80%). Так, в 93% случаев при наличии значимого снижения ФРК были выявлены признаки субэндокардиальной ишемии в бассейне соответствующих коронарных артерий, по данным МКСЭ. При этом у 57% пациентов со значениями ФРК более 0,8 наблюдалось снижение перфузии миокарда в соответствующих бассейнах кровоснабжения. В этой группе дальнейшее наблюдение было возможно у 26 из 27 пациентов. Из них 16 пациентам (59%) была проведена реваскуляризация миокарда в связи с сохранением клиники стенокардии II–III функционального класса (ФК), несмотря на медикаментозную терапию, в то время как 10 пациентов остались бессимптомными на фоне консервативной терапии. Отсутствие достоверной корреляции между двумя методами может объясняться тем, что при оценке ФРК измеряется градиент давления между престенозическим и постстенозическим участками артерии, но не учитывается влияние капиллярной резистентности, которая является основным регулятором коронарного кровотока в момент стресса. Другими словами, снижения перфузии, обнаруживаемые при МКСЭ, могут существовать до появления разности давлений в месте стеноза. Однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [28].

Анализ перфузии миокарда также может применяться для оценки реперфузионной терапии при инфаркте

миокарда [29] или для оценки жизнеспособности миокарда [30].

МКСЭ с оценкой перфузии должна рассматриваться у всех пациентов, которым проводится фармакологическая проба и у пациентов высокого риска ИБС при проведении пробы с физической нагрузкой (уровень доказательности I A) [7].

Количественная оценка перфузии миокарда, по данным МКСЭ

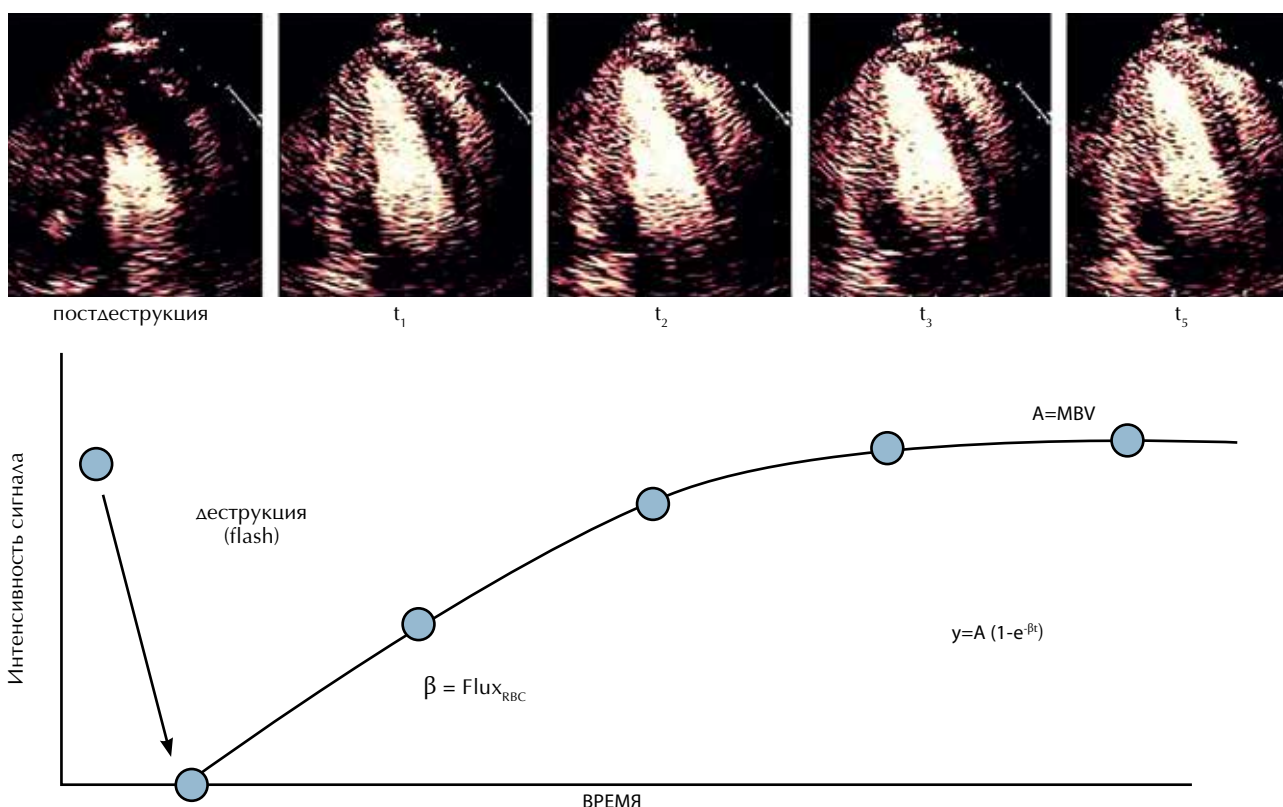
При использовании специальных программ возможен количественный анализ скорости заполнения микроциркуляторного русла миокарда контрастным препаратом в покое и на нагрузке с расчетом резерва миокардиального кровотока. В одной из недавно опубликованных работ продемонстрировано дополнительное прогностическое значение этого показателя в сравнении с обычной, качественной, оценкой перфузии и сократимости [18].

Для количественной оценки перфузии миокарда были разработаны специальные подходы, основанные на измерении двух показателей перфузии миокарда: количества единиц, активно перфузирующихся через микроциркуляторное русло в любой момент времени (микрососудистый объем крови – МОК) и скорости

потока крови через эти микрососудистые единицы [31]. Измерение этих параметров основано на способности ультразвукового поля влиять на целостность микропузырьков. Импульсы с высоким МИ (>0,8) разрушают микропузырьки в микрососудистом русле. При этом анализ времени повторного накопления контрастного препарата в микрососудистом русле может быть использован для оценки скорости и степени накопления сигнала микропузырьков, отражающих скорость микрососудистого потока и МОК соответственно. Эту процедуру наиболее предпочтительно проводить с использованием непрерывной инфузии УКП, чтобы достичь стабильной концентрации микропузырьков в пуле крови. Проводить анализ рекомендуется в конце систолы (для устранения сигнала от миокардиальных сосудов) [32, 33]. Небольшие болюсы УКП с последующим введением физиологического раствора также могут создавать период времени после каждой инъекции, когда концентрация контрастного препарата равномерна, позволяя проводить количественный анализ перфузии [34, 35].

Количественная оценка перфузии может быть выражена уравнением $y = A(1 - e^{-\beta t})$, где y – интенсивность сигнала в любой момент времени t после высокоэнергетического импульса Flash, A – интенсивность

Рисунок 6. Количественная оценка перфузии миокарда. Первое изображение после серии импульсов с высоким МИ (flash) иллюстрирует отсутствие сигнала от миокарда ввиду полной деструкции микропузырьков. Последующие кадры демонстрируют постепенное увеличение интенсивности сигнала при заполнении микроциркуляторного русла миокарда микропузырьками. Ниже показан график скорости потока эритроцитов (FluxRBC) из константы скорости и микрососудистого объема кровотока (интенсивность сигнала плато A). Адаптировано из статьи T.R. Porter et al. [8]



сигнала плато, отражающая относительный МОК, а β (sec^{-1}) — константа, отражающая скорость потока микропузырьков через микроциркуляторное русло [31].

Отношение интенсивности плато (нагрузка/покой) не показало эффективности в диагностике ИБС, однако коэффициент β или значение $A \times \beta \geq 2$ имеют прогностическое значение в дифференциации нормального и аномального резерва миокардиального кровотока [36].

Важным ограничением такой количественной оценки является тот факт, что небольшая зона тяжелой ишемии в сегменте может приводить к идентичным данным, что и более распространенная зона умеренной ишемии. Соответственно, рекомендуется количественный анализ сопровождать качественной оценкой пространственных перфузионных нарушений как по числу вовлеченных сегментов, так и по характеру поражения: трансмурального или субэндокардиального [8].

В настоящее время количественный подход к изучению перфузии миокарда не рекомендован для широкого клинического применения ввиду отсутствия широкодоступного и удобного для использования программного обеспечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. Volume 34, Issue 38, 7 October 2013, Pages 2949–3003.
2. Grayburn P.A., Mulvagh Crouse L. Left ventricular opacification at rest and during stress. *Am J Cardiol*. 2002; 90(suppl):21J–27J.
3. Thomas R. Porter, MD et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: *A Focused Update from the American Society of Echocardiography*. August 2014, Volume 27, Issue 8, Pages 797–810.
4. Jonathan R. Lindner, M.D. et al. A Practical Approach to Contrast Echocardiography. American college of cardiology, Jul 10, 2017; vol. 3 no. 2 212–218.
5. Lindner, Jonathan R. et al. Phase-conversion nanoparticle contrast agents: Do good things come in small packages? *Circulation: Cardiovascular Imaging*. Jan 1, 2016. Volume 9, Issue number 1, e004374.
6. Lindner, Jonathan R. et al. Microvascular rheology of Definity microbubbles after intra-arterial and intravenous administration. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Volume 15, Issue 5, 396 – 403.
7. Roxy Senior, Harald Becher, Mark Monaghan, Luciano Agati et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2017)*. Volume 18, Issue 11, 1 November 2017, Pages 1205–1205af.
8. Thomas R. Porter, MD, Sharon L. Mulvagh, MD et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. March 2018. Volume 31 Number 3; 241–274.
9. Mulvagh S.L., Rakowski H., Vannan M.A., Abdelmoneim S.S., Becher H., Bierig S.M. et al. ASE consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1179–201.
10. Plana J.C., Mikati I.A., Dokainish H., Lakkis N., Abukhalil J., Davis R. et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease: the OPTIMIZE trial. *JACC Cardiovascular Imaging*. March 2008; Volume 1, Issue 2, 145–152.
11. Shah B.N., Balaji G., Alhajiri A., Ramzy I.S., Ahmadvazir S., Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:202–9
12. Stress Echocardiography with Contrast for the Diagnosis of Coronary Artery Disease. An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010; 10(10): 1–59.
13. Thanigaraj S., Nease R.F., Schechtman K.B., Wade R.L., Loslo S., Perez J.E.: Use of contrast for image enhancement during stress echocardiography is cost-effective and reduces additional diagnostic testing. *Am J Cardiol*. 2001, 87: 1430–1432. 10.1016/S0002-9149(01)01573-9.
14. Zacharias K., Ahmed A., Shah B.N., Gurnathan S., Young G., Acosta D. et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18: 195–202.
15. Xie F., Dodla S., O’Leary E., Porter T.R. Detection of subendocardial ischemia in the left anterior descending coronary artery territory with real-time myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Img*. 2008;1:271–8.
16. Porter T.R., Smith L.M., Wu J., Thomas D., Haas J.T., Mathers D.H. et al. Patient outcome following 2 different stress imaging approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2246–455.
17. Leong-Poi H., Rim S.J., Le D.E., Fisher N.G., Wei K., Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation*. 2002;105:987–92.
18. Angele A. A. Mattoso, Jeane M. Tsutsui et al. Prognostic value of dobutamine stress myocardial perfusion echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease and normal left ventricular function PLoS ONE. 2017;12(2):e0172280.
19. Gaibazzi N., Porter T., Lorenzoni V. et al. Effect of Coronary Revascularization on the Prognostic Value of Stress Myocardial Contrast Wall Motion and Perfusion Imaging. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 31;6(6). pii: e006202. doi: 10.1161/JAHA.117.006202.
20. Miszalski-Jamka T., Kuntz-Hehner S., Schmidt H., Peter D., Miszalski-Jamka K., Hammerstingl C. et al. Myocardial contrast echocardiography enhances long-term prognostic value of supine bicycle stress two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1220–7.
21. Porter T.R., Smith L.M., Wu J., Thomas D., Haas J.T., Mathers D.H. et al. Patient outcome following 2 different stress imaging approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2246–455.
22. Dolan M.S., Gala S.S., Dodla S., Abdelmoneim S.S., Xie F., Cloutier D. et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:32–8.
23. Gaibazzi N., Reverberi C., Lorenzoni V., Molinaro S., Porter T.R. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation*. 2012;126:1217–24.
24. Thomas D., Xie F., Smith L.M., O’Leary E., Smith K., Olson J. et al. Prospective randomized comparison of conventional stress echocardiography

Заключение

Использование ультразвукового контрастного препарата при стресс-ЭхоКГ значительно улучшает визуализацию границ эндокарда ЛЖ у пациентов с плохим ультразвуковым окном. Помимо этого, МКСЭ позволяет выявлять дефекты перфузии миокарда как в покое, так и во время нагрузки, повышая тем самым чувствительность стресс-ЭхоКГ в выявлении обратимой ишемии миокарда вне зависимости от качества визуализации. К другим важным преимуществам МКСЭ по сравнению с другими конкурирующими методами исследования можно отнести относительно небольшую стоимость, высокое пространственное разрешение, возможность оценки ишемии миокарда в режиме реального времени, а также отсутствие ионизирующего излучения. По этим причинам МКСЭ как наиболее безопасный и высокоинформативный неинвазивный визуализирующий метод, вероятно, станет предпочтительным для более точной оценки ишемии миокарда в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.07.2019

Принята в печать 27.09.2019

- and real time perfusion stress echocardiography in detecting significant coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1207–14.
25. Senior R., Moreo A., Gaibazzi N., Agati L. et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 13 Jun 2013, 62(15):1353–1361.
 26. Dawson D., Kaul S., Peters D., Rinkevich D., Schnell G., Belcik J.T. et al. Prognostic value of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:954±960. doi: 10.1016/j.echo.2009.04.034 PMID: 19553084.
 27. Hayat S.A., Dwivedi G., Jacobsen A., Lim T.K., Kinsey C., Senior R. Effects of left bundle branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: implications for myocardial contrast echocardiography versus radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2008;117:1832–41.
 28. Wu J., Barton D., Xie F., O'Leary E., Steuter J., Pavlides G. et al. Comparison of fractional flow reserve assessment with demand stress myocardial contrast echocardiography in angiographically intermediate coronary stenosis. *Cir Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e004129.
 29. Janardhanan R., Moon J.C., Pennell D.J., Senior R. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005;149:355–62.
 30. Balcells E., Powers E.R., Lepper W., Belcik T., Wei K., Ragosta M. et al. Detection of myocardial viability by contrast echocardiography in acute infarction predicts recovery of resting function and contractile reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:827–33.
 31. Wei K., Jayaweera A.R., Firoozan S., Linka A., Skyba D.M., Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation.* 1998;97:473–83.
 32. Leong-Poi H., Le E., Rim S.J., Sakuma T., Kaul S., Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:1173–82.
 33. Leong-Poi H., Swales J., Jayaweera A.R., Bin J.P., Kaul S., Lindner J.R. Effect of microbubble exposure to ultrasound on quantitation of myocardial perfusion. *Echocardiography.* 2005;22:503–9.
 34. Gaibazzi N., Rigo F., Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: a multiparametric contrast stress-echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1242–50.
 35. Gaibazzi N., Reverberi C., Lorenzoni V., Molinaro S., Porter T.R. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation.* 2012;126:1217–24.
 36. Abdelmoneim S.S., Dhoble A., Bernier M., Erwin P.J., Korosoglou G., Senior R. et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:813–25.
 37. Jonathan R. Lindner, MD. Contrast Echocardiography: The Bubbles and How We Image Them. *Knight Cardiovascular Institute Oregon Health & Science University Portland.* Oregon, 2016.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.002>

Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пууролаза)

С.Г. МИЛЕНЬКИНА, Е.П. ДЕЛЬВЕР, А.А. БЕЛОГУРОВ, Р.Ш. БИБИЛАШВИЛИ, Е.В. АРЗАМАСЦЕВ, И.И. СТАРОВЕРОВ

НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва

Резюме

В обзоре представлены основные данные о создании отечественного тромболитического препарата III поколения рекомбинантной проурокиназы и применении ее у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Современные рекомендации отдают предпочтение первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Однако ряд логистических и технических особенностей нередко делает проведение ЧКВ в рекомендованные сроки невозможным и медикаментозная реперфузия остается методом выбора. Своевременная тромболитическая терапия (ТЛТ) позволяет уменьшить время до начала реперфузии и улучшить прогноз больного. Накоплен значительный опыт догоспитального и госпитального применения рекомбинантной проурокиназы. В статье рассмотрены результаты основных исследований эффективности и безопасности, а также особенностей применения рекомбинантной проурокиназы, в том числе при использовании фармакоинвазивного подхода к лечению ИМпST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, пууролаза, рекомбинантная проурокиназа, фармакоинвазивный подход.

What we know today about thrombolytic drug recombinant prourokinase (purolase) produced in Russia

S.G. MILENKINA, E.P. DELVER, A.A. BELOGUROV, R.SH. BIBILASHVILLI, E.V. ARZAMASTSEV, I.I. STAROVEROV

National Medical Research Center of Cardiology. 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation.

Summary

The review presents the main data on the development of thrombolytic drug of the III generation of recombinant prourokinase produced in Russia and its administration in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI). Current guidelines prefer primary percutaneous coronary intervention (PCI). However, a number of logistical and technical aspects often make it impossible to carry out PCI within the recommended time, and drug reperfusion remains the method of choice. Well-timed thrombolytic therapy (TLT) can reduce the time before reperfusion and improve the patient's prognosis. Significant experience in pre-hospital and hospital is adopted at use of recombinant prourokinase. The article considers the results of the main studies of the effectiveness and safety, as well as the aspects of the use of recombinant prourokinase, including the use of pharmacoinvasive approach to the treatment of STEMI.

Key word: acute myocardial infarction with ST-segment elevation, thrombolytic therapy, Purolase, pharmacoinvasive approach.

Сведения об авторах:

Миленькина Софья Григорьевна — аспирант отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: baranova.sg@gmail.com.

Дельвер Евгений Петрович — к. б. н.; старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Белогуров Анатолий Александрович — к. б. н.; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Бибилашвили Роберт Шалвович — к. ф.-м. н.; ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории генной инженерии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. SPIN-код 2700-8672.

Арзамасцев Евгений Вениаминович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. SPIN-код 1840-6571.

Староверов Игорь Иванович — д. м. н., главный научный сотрудник отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Введение

Инфаркт миокарда — заболевание, являющееся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах. В основе патогенеза ишемического некроза миокарда лежит нарушение кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Максимально быстрое восстановление кровотока во многом определяет исход заболевания (размер зоны некроза, степень нарушения сократительной функции миокарда, а также частоту летальных исходов).

Сегодня в рекомендациях по лечению больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) отдается предпочтение двум основным реперфузионным стратегиям: тромболитической терапии (ТЛТ) с последующим эндоваскулярным вмешательством и чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [1, 2]. Успешно проведенная ТЛТ приводит к восстановлению проходимости сосуда, однако в большинстве случаев в сосуде остается резидуальный стеноз, создающий основу для развития повторных коронарных событий. Преимущество ЧКВ над ТЛТ очевидно в связи с возможностью проведения ангиопластики коронарной артерии при условии соблюдения определенных временных и организационных требований.

Возможность доставки больного с ИМпST в специализированный стационар, оснащенный лабораторией ангиографии, решена не во всех регионах РФ. Именно поэтому в рекомендациях национальных и мировых экспертов ТЛТ остается актуальным методом реперфузионной терапии.

В последние годы в рекомендациях появилась информация о возможности использования фармакоинвазивного подхода, то есть проведения ЧКВ через 3–24 часа после успешной ТЛТ или в более ранние сроки при отсутствии восстановления коронарного кровотока.

История создания препарата

История создания тромболитического препарата третьего поколения пуrolаза (рекомбинантная проурокиназа) началась в 1984 году, когда по инициативе академика Е.И. Чазова в лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии (ИЭК) (руководитель — Р.Ш. Бибилашвили) и отделе неотложной кардиологии Института клинической кардиологии (М.Я. Руда, И.И. Староверов) в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ (сегодня — НМИЦ кардиологии МЗ РФ) в качестве прототипа действующего начала препарата была выбрана специфическая протеаза человека — активатор плазминогена урокиназного типа, или проурокиназа.

В лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии с помощью скрининга библиотек кДНК, полученных на основе мРНК-клеток человека, были созданы прототипы плазмид, содержащих ген модифицированной проурокиназы человека, способных в клетках *E. coli* синтезировать под контролем бактериальных промоторов активный белок. В связи с практической направленностью проекта создания препарата рекомбинантная проуроки-

наза в лаборатории генной инженерии ИЭК совместно с ЭПМБП РКНПК МЗ РФ была создана технология производства готовой лекарственной формы препарата и налажено производство тромболитического препарата рекомбинантной проурокиназы для проведения его лабораторных, доклинических и клинических исследований.

Исследования энзимологических и фармакокинетических свойств препарата рекомбинантной проурокиназы были проведены в лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии (ИЭК). Доклинические исследования препарата были проведены в лаборатории лекарственной токсикологии ИЭК (руководитель — Е.В. Арзамасцев, РКНПК МЗ РФ). Клинические исследования препарата для лечения инфаркта миокарда, которыми руководили М.Я. Руда и И.И. Староверов Института клинической кардиологии (ИКК), были выполнены в ряде кардиологических клиник России.

Свойства действующего вещества

Препарат отечественного производства рекомбинантная проурокиназа представляет собой полученный генно-инженерным путем продукт экспрессии гена модифицированной проурокиназы человека в бактериях *E. coli* — одноцепочную проурокиназу. Как и все тромболитические препараты 2-го и 3-го поколения, рекомбинантная проурокиназа вызывает значительно менее выраженный системный фибринолиз, в отличие от препаратов 1-го поколения (стрептокиназы и мочевого урокиназы). Изменение аминокислотной последовательности ее N-концевого рецептор-связывающего домена привело к невозможности связывания препарата со специфическими рецепторами на поверхности клеток и, таким об-

Рисунок 1. Проурокиназа имеет модульную структуру и состоит из трех доменов: рецептор-связывающего домена, крингель-домена и каталитического домена, характерного для сериновых протеаз. Рекомбинантная проурокиназа является модифицированной проурокиназой человека и отличается от природного фермента модификацией N — концевой рецептор-связывающего домена, осуществленной при помощи замены его первых 24 аминокислотных остатков (показано зеленым цветом) [3].



разом, исключило активизацию регуляторных процессов, контролирующих миграции клеток и ремоделирование тканей, но никак не повлияло на вторичную структуру «протеазной части» молекулы и, соответственно, на ферментативные и фибринолитические свойства препарата.

Рекомбинантная проурокиназа преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим в кровотоке плазминогеном, в плазмин. Кроме того, показано, что в области тромба проурокиназа не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. Сама одноцепочечная молекула проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу, которая, в отличие от одноцепочечной проформы, значительно более активна в отношении фибрин-связанного плазминогена. Образуется «цепная реакция» взаимодействия препарата с плазминогеном тромба, в результате которой тромб разрушается.

Непосредственный аналог рекомбинантной проурокиназы на сегодняшний день отсутствует. Наиболее близким его аналогом являются препараты актилизе

(альтеплаза) и метализе (тенектеплаза), основанные на использовании другого белка человека — активатора плазминогена тканевого типа.

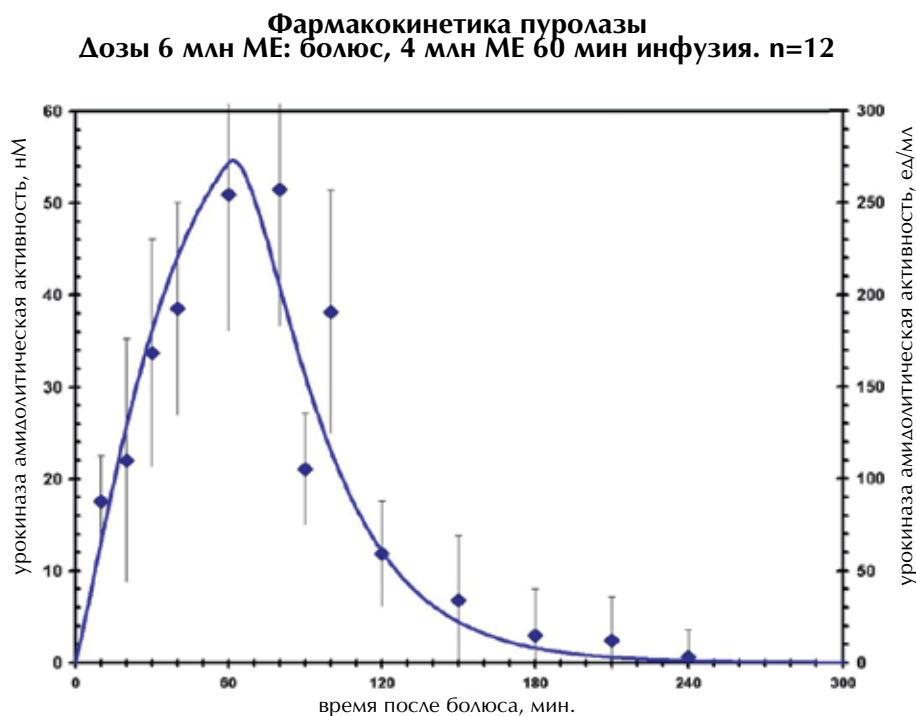
Кроме того, рекомбинантная проурокиназа, в отличие от препаратов, основанных на активаторе плазминогена тканевого типа, основана на действии другого человеческого белка — проурокиназы, который был модифицирован для терапевтических целей и, как показал клинический опыт успешного использования в кардиологии, офтальмологии и нейрохирургии, обладает не только эффективностью, но и высокой безопасностью.

Эти уникальные свойства рекомбинантной проурокиназы, по-видимому, связаны с тем, что препарат, в отличие от препаратов альтеплаза и тенектеплаза, является производным проурокиназы и не обладает нейротоксическими свойствами, характерными для препаратов, основанных на тканевом активаторе плазминогена. В некоторых современных исследованиях показано, что действующее начало препаратов альтеплаза и тенектеплаза — тканевой активатор плазминогена — обладает способностью к нарушению гематоэнцефалического барьера

Таблица 1. Сравнительная характеристика тромболитических препаратов.

Характеристика	Пууролаза (проурокиназа рекомбинантная)	Актилизе (альтеплаза)	Метализе (тенектеплаза)	Стрептокиназа	
Природа препарата	Белок человека, полученный биотехнологическим путем	Белок человека, полученный биотехнологическим путем	Белок человека, полученный биотехнологическим путем	Бактериальный белок	
Тромболитик	3-го поколения	2-го поколения	3-го поколения	1-го поколения	
Механизм действия (активация плазминогена)	Модифицированный фибринспецифичный активатор плазминогенаурокиназного типа (протеазная конверсия фибринсвязанного плазминогена в плазмин)	Фибринспецифичный активатор плазминогена тканевого типа (протеазная конверсия плазминогена в плазмин в области тромба)	Модифицированный фибринспецифичный активатор плазминогена тканевого типа (протеазная конверсия плазминогена в плазмин в области тромба)	Фибрин-неспецифичный активатор плазминогена (активация тотального плазминогена путем образования комплекса стрептокиназа-плазминоген)	
Время полувыведения	30–42 минуты	4–8 минут		20–24 минуты	15–20 минут
Системный фибринолиз	Не вызывает	Не вызывает	Не вызывает	Вызывает	
Частота тромботических реокклюзий	4–5%	10–15%	10–15%	10%	
Иммунные реакции	Не вызывает иммунных реакций	Не вызывает иммунных реакций	Не вызывает иммунных реакций	Сильный иммуноген	
Вирусная контаминация	Исключена	Исключена	Исключена	Исключена	
Способ в/в введения	Болус	Схема «Болус + инфузия» возможна	Болус + инфузия	Болус	Инфузия
Возможность применения на догоспитальном этапе. Оценка сложности процедуры введения	Возможно. Оптимальная схема введения	Возможно. Сложная процедура, включающая в себя использование двух инфузионных этапов с различной концентрацией препарата.	Возможно. Оптимальная схема введения	Сложно из-за высокой частоты геморрагических осложнений и других побочных эффектов.	

Рисунок 2. Фармакокинетика рекомбинантной проурокиназы при дозе 6 млн МЕ (2 млн МЕ болюс + 4 млн МЕ инфузия в течение 60 минут) после окончания болюса и начала инфузии [отчет о клинических исследованиях эффективности и безопасности тромболитического препарата 3-го поколения пуролаза (проурокиназа рекомбинантная). Генеральный директор ФГУ РКНПК Росмедтехнологий академик Е.И. Чазов. 20/11/2007].



и к последующему специфическому нейротоксическому взаимодействию (специфический протеолиз NMDA рецепторов мозговой ткани) с нервной тканью.

Результаты изучения фармакокинетических параметров рекомбинантной проурокиназы

Важным результатом модификации структуры рецептор-связывающего домена проурокиназы и ее «высвобождения» из несвязанных с фибринолизом процессов стало увеличение ее времени жизни в кровотоке. Исследования

фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы, выполненные на собаках (общепринятая модель для подобного рода исследований), показали, что время полувыведения ($T_{1/2}$) препарата составляет 40 ± 6 минут, что значительно (примерно в 5 раз) превышает величину этого параметра, характерную для природной проурокиназы (6–9 минут) в аналогичной ситуации. Иодификация активатора плазминогена тканевого типа (тенектеплазы) привела к увеличению времени полувыведения в 5–7 раз (до 20–24 минуты) по сравнению с природным аналогом (альтеплазой) ($T_{1/2} = 3–5$ минут).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры рекомбинантной проурокиназы для дозы 6 млн МЕ.

Наименование параметра	Условное обозначение	Величина	Стандартное отклонение	Единица измерения
Доза		6 000 000	± 60 000	МЕ
Площадь под кривой	AUC	21 000	± 3000	МЕмин./мл
Клиренс абсолютный	CL	286	± 31	мл/мин.
Константа скорости выведения	k	0,019	± 0,004	1/мин.
Время удержания	MRT	52	± 9,2	мин.
Время полувыведения	$T_{1/2}$	36	± 6,5	мин.
Объем распределения	V1	14,9	± 0,8	литр
Максимальная концентрация в плазме	Cmax	273	± 33	МЕ/мл
Время достижения наибольшей концентрации в плазме	tmax	66	± 5,3	мин.
Константа скорости активации	k _a	0,083	± 0,017	1/мин.
Характерное время активации	MRT _a	8	± 2,4	мин.
Время полуактивации	t _{1/2_a}	5,5	± 0,91	мин.
Удельная активность пуролазы		100 000	± 10 000	МЕ/мг
Расчетный объем крови		5,5	± 0,5	литр
Биодоступность в плазме некоррегиров	PB	25	± 0,08	%

С целью более детального изучения фармакокинетических параметров рекомбинантной проурокиназы при лечении ИМ и оптимизации дозы препарата было проведено исследование на 12 пациентах с диагнозом ИМпСТ различной локализации (10 мужчин, 2 женщины, средний возраст 57 ± 9 лет, средний вес 79 ± 5 кг). Рекомбинантная проурокиназа вводилась пациентам внутривенно через 2–5 ($3 \pm 1,3$) часов после начала приступа в уменьшенной дозе 6 000 000 МЕ (2 000 000 МЕ болюс + 4 000 000 МЕ инфузия в течение 60 минут). Восстановление коронарного кровотока наблюдалось через 30–90 минут от начала введения рекомбинантной проурокиназы у 9 из 2 больных ИМ (75%). Кривая на рис. 2 показывает усредненные значения активности урокиназы в плазме крови в зависимости от времени сразу после болюса и начала инфузии для рекомбинантной проурокиназы в дозе 6 млн МЕ.

В таблице 2 приведены параметры, используемые для характеристики фармакокинетики препаратов [отчет о клинических исследованиях эффективности и безопасности тромболитического препарата 3-го поколения пууролаза (проурокиназа рекомбинантная). Генеральный директор ФГУ РКНПК Росмедтехнологий академик Е.И. Чазов. 20/11/2007]

Период полувыведения молекулы рекомбинантной проурокиназы в кровотоке человека $T_{1/2}$ составил 36 ± 6 мин., что примерно в 4 раза превышает величину данного параметра, характерного для природной формы проурокиназы (6–9 минут).

Результаты доклинических исследований рекомбинантной проурокиназы

На доклиническом этапе в лаборатории лекарственной токсикологии (руководитель — профессор Е.В. Арзамасцев, РКНПК МЗ РФ) проводились:

– Исследования острой токсичности препарата на СПФ-мышцах (specific pathogen free) линии NRMI, белых нелинейных мышцах, кроликах и собаках при внутривенном введении. Проурокиназа является малотоксичным веществом в соответствии с принятой классификацией ВОЗ.

– Исследования субхронической токсичности при внутривенном введении кроликам, собакам. Препарат не оказал влияния на общее состояние, поведение и динамику массы тела; данные общего и биохимического анализов крови оставались в пределах физиологической нормы; при макроскопическом и гистологическом исследованиях общих и местных токсико-аллергических реакций, связанных с действием изучаемого препарата, выявлено не было.

– Изучение мутагенной активности рекомбинантной проурокиназы с проведением следующих исследований: учет генных мутаций на микроорганизмах в тесте Эймса; учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих; учет доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей; изучение ДНК-повреждающего действия в SOS-хромостесте:

а) в тесте Эймса: результаты исследования показали, что рекомбинантная проурокиназа, в отличие от положи-

тельного контроля, не вызывала достоверного числа revertантов, что свидетельствует об отсутствии мутагенной активности у исследуемого препарата;

б) исследование цитогенетической активности препарата методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга: в ходе исследования достоверных различий в уровне хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей, подвергшихся воздействию исследуемого препарата, по сравнению с контролем выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии мутагенных свойств препарата;

в) изучение влияния препарата на индукцию доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей. Результаты исследования показали, что в группе, в которой самцы подвергались воздействию препаратом, постимплантационная смертность не превышала данный показатель в контрольной группе. Ни в один из сроков наблюдения препарат не индуцировал доминантные летальные мутации в зрелых спермиях, поздних сперматидеях и ранних сперматидеях мышей, что свидетельствует об отсутствии мутагенных свойств у исследуемого препарата;

г) изучение влияния препарата на систему репарации ДНК в SOS-хромостесте. Результаты исследования показали, что рекомбинантная проурокиназа не вызывает активации системы репарации ДНК у *E. coli* PQ 37, то есть не обладает ДНК-повреждающим действием.

– Эмбриотоксические и тератогенные свойства рекомбинантной проурокиназы изучали на беременных крысах линии Вистар при внутрибрюшинном введении. Результаты исследования показали, что препарат в исследуемых дозах не влиял на динамику массы тела беременных крыс, продолжительность беременности, количество живых эмбрионов, их массу и размер тела, а также на процент пред- и постимплантационной гибели, препарат не обладал эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

– Для изучения алергизирующих свойств рекомбинантной проурокиназы были проведены исследования его анафилактической активности, способности вызывать активную кожную анафилаксию, реакцию гиперчувствительности III типа, реакцию гиперчувствительности замедленного типа, конъюнктивальную реакцию и непрямую реакцию дегрануляции тучных клеток. Результаты исследования показали, что рекомбинантная проурокиназа не обладает алергизирующими свойствами и не вызывает алергических реакций немедленного типа.

– Изучение экспериментальной терапии передозировок препарата: введение гордокса (инактиватор калликреина) способствует нормализации параметров свертывания крови на фоне действия проурокиназы в высоких дозах. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о низкой токсичности и хорошей переносимости рекомбинантной проурокиназы как при однократном, так и многократном введении животным. У препарата не выявлено мутагенных, эмбриотоксических, тератогенных и алергизирующих свойств.

Результаты клинических исследований рекомбинантной проурокиназы

В отделе неотложной кардиологии РКНПК МЗ РФ было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности рекомбинантной проурокиназы в сравнении с препаратом стрептокиназа в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. В исследование было включено 237 пациентов с острым инфарктом миокарда продолжительностью не более 6 часов. Препарат рекомбинантной проурокиназы применяли по следующей схеме: 2 000 000 МЕ болюс + 6 000 000 МЕ инфузия в течение 60 мин. Достижение реперфузии коронарной артерии оценивали по снижению сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50% от исходной элевации через 3 часа от начала ТЛТ. Дополнительно у 21 пациента, получавшего рекомбинантную проурокиназу, и у 30 пациентов, получавших стрептокиназу, проводилась коронарная ангиография (КАГ).

По данным исследований ЭКГ, коронарная реперфузия была достигнута у 176 пациентов (74%).

По данным коронарографии, к 90-й минуте от начала ТЛТ реперфузия коронарной артерии была достигнута у 29 пациентов, которым вводилась рекомбинантная проурокиназа (72%), и у 20 пациентов, получавших стрептокиназу (50%). По степени восстановления коронарного кровотока по ТИМБ 2-й и 3-й степени отмечались у 10 (25%) и 19 (47,5%) пациентов в группе рекомбинантной проурокиназы и у 15 (37,5%) и 5 (12,5%) пациентов группы стрептокиназы соответственно.

Результаты исследования показали, что применение рекомбинантной проурокиназы приводит к более частому и полноценному восстановлению коронарного кровотока по сравнению со стрептокиназой [3].

Несмотря на то что рекомбинантная проурокиназа обладает фибринспецифичностью, при ее введении отмечались признаки системного фибринолиза: достоверное снижение уровня фибриногена (у 28% больных < 1,0 г/л) и α 2-антиплазмина. Вероятно, данные явления связаны с образованием двухцепочечной формы молекулы, лишенной фибринспецифичности. Также у больных отмечалось достоверное увеличение АЧТВ, что, вероятно, обусловлено дополнительным введением всем больным гепарина. «Малые» кровотечения (из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия) отмечались у 26 (11%) пациентов; «большие» кровотечения — в 0,4% случаев. У одного пациента развился геморрагический инсульт.

В многоцентровое клиническое исследование, выполненное в 2002–2005 годах, было включено 1022 пациента с острым ИМ, 682 из которых получали ТЛТ рекомбинантной проурокиназой и 340 — стрептокиназой. Все пациенты поступали в стационар в интервале 1,0–5,5 часа от начала заболевания, введение препаратов начиналось в среднем через $4,1 \pm 0,3$ часа от начала заболевания или через $0,7 \pm 0,1$ часа от поступления. Рекомбинантную проурокиназу вводили по следующей схеме: 2 000 000 МЕ болюсно + 4 000 000–6 000 000 МЕ в виде 60 минут инфузии. Стрептокиназу вводили инфузионно в дозе 1 500

000 МЕ в течение 60 минут. Все пациенты получали общепринятую терапию инфаркта миокарда, в том числе стандартную антитромботическую терапию (антиагрегант: ацетилсалициловая кислота в дозе 300 мг в первые сутки ОИМ, затем — 100 мг/сутки, антикоагулянт: гепарин болюс 60 ЕД/кг (но не более 4000 ЕД), после чего — инфузия гепарина со скоростью 1000 ЕД/час на протяжении 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (цель — увеличение АЧТВ в 2–2,5 раза выше нормы (N 25–35 секунд) — в среднем до 50–70 секунд), при введении гепарина на догоспитальном этапе болюс не назначался, скорость инфузии определялась на основании данных АЧТВ при поступлении).

Введение рекомбинантной проурокиназы хорошо переносилось всеми пациентами. Непосредственно во время введения и после него не было отмечено аллергических реакций, явлений индивидуальной непереносимости, резкого снижения артериального давления, снижения частоты сердечных сокращений, которые обычно отмечаются на фоне терапии стрептокиназой.

По данным исследований ЭКГ, в группе из 682 больных, пролеченных рекомбинантной проурокиназой, коронарная реперфузия была достигнута у 504 (74%) пациентов, в группе 340 больных, пролеченных стрептокиназой, — у 162 (48%) пациентов.

У 48 пациентов с рецидивом ИМ в течение госпитального периода проводилось повторное введение рекомбинантной проурокиназы, что привело к восстановлению коронарного кровотока в 75% случаев.

При введении рекомбинантной проурокиназы в дозе 8 000 000 МЕ отмечалось небольшое снижение уровня фибриногена (на 47% от исходного уровня против 84% после стрептокиназы) к 3 часам после ее введения, которое восстанавливалось до нормальных значений через 10 часов после начала терапии. При данной дозе препарата также наблюдалось значительное снижение концентраций α 2-аиплазмина и плазминогена, которые восстанавливались только после 2 суток. В первые часы после ТЛТ у всех пациентов отмечалось достоверное увеличение АЧТВ, связанное, вероятно, с дополнительным введением пациентам гепарина. В группе, получавшей терапию рекомбинантной проурокиназой, «малые и умеренные» кровотечения (из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия, снижение гемоглобина < 5 г/дл) отмечались у 109 (15,9%) пациентов; «большие» кровотечения (геморрагический инсульт или гемоглобин > 5 г/дл) — у 7 пациентов (1,0%). Из них у 2 больных развился геморрагический инсульт (0,3%); оба больные выжили, но у одного сохранилась тяжелая неврологическая симптоматика. У 5 пациентов зафиксированы желудочно-кишечные кровотечения, потребовавшие переливания крови и проведения экстренной гастрофиброскопии для диагностики и лечения развившихся осложнений. Кровотечения, потребовавшие трансфузии крови, составляли 0,15 и 2,6% для рекомбинантной проурокиназы и стрептокиназы соответственно.

В период 2012–2014 годов в ряде клиник ЦФО РФ было проведено открытое сравнительное рандомизи-

рованное многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности применения рекомбинантной проурокиназы, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 000 000 МЕ по схеме «двойной болюс» в сравнении со схемой «болюс + инфузия» в комплексной терапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В исследование было включено 80 пациентов. Эффективность терапии оценивалась по летальности от ИМ к 14 и 60 дням исследования. Вторичной точкой оценки эффективности являлась частота восстановления коронарного кровотока по ЭКГ-признакам.

В ходе исследования было зарегистрировано пять летальных случаев: четыре в группе, получавшей рекомбинантную проурокиназу по схеме «болюс + инфузия», и один — в группе, получавшей препарат по схеме двойного болюса. Все смертельные исходы были зафиксированы на госпитальном этапе (до 14 суток). Результаты анализа выживаемости показали отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами.

При оценке реперфузии миокарда, по данным ЭКГ, снижение сегмента ST более чем на 50% к 180-й минуте было зарегистрировано у 24 пациентов в группе, получавшей препарат по схеме двойного болюса, и у 28 пациентов в группе сравнения. По этому показателю различие между группами оказалось равным 5%, что свидетельствует о не меньшей эффективности исследуемого способа введения рекомбинантной проурокиназы по сравнению со схемой «болюс + инфузия».

В ходе исследования было зарегистрировано 5 серьезных нежелательных явлений (СНЯ), завершившихся летальным исходом. В группе, применявшей рекомбинантную проурокиназу по схеме двойного болюса, СНЯ развилось у 1 пациента, в группе, применявшей препарат по схеме «болюс + инфузия», — у 4 пациентов. Все СНЯ не имели связи с введением препарата.

В работе В.А. Егоровой и др. представлены результаты изучения влияния антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином (НФГ) и низкомолекулярным гепарином (НМГ) на эффективность тромболитической терапии рекомбинантной проурокиназы. В исследование были включены 55 пациентов (42 мужчины и 13 женщин) в возрасте от 35 до 80 лет (в среднем $56 \pm 1,5$ лет). Пациентам проводили ТЛТ рекомбинантной проурокиназой по стандартной схеме. Одновременно с ТЛТ начинали введение гепаринов. Первая группа пациентов получала НФГ («Биохеми ГмбХ», Австрия): болюс 60 ЕД/кг с последующей инфузией с начальной скоростью 15 ЕД/кг/час в течение 3 суток. Скорость инфузии титровалась по показателю АЧТВ. Оптимальными считали значения АЧТВ от 50 до 75 секунд. Вторая группа пациентов получала терапию НМГ эноксапарином (клексан): болюс 30 мг и под кожу живота в дозе 1 мг (100 анти-Ха ЕД)/кг массы тела каждые 12 часов в течение 3 суток. На момент выписки и к концу первого года наблюдения при оценке прогноза учитывались случаи ишемии миокарда, развития повторного инфаркта миокарда, смерти, реваскуляриза-

ции миокарда (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика + аортокоронарное шунтирование), недостаточности кровообращения. При подсчете суммы неблагоприятных исходов (суммарной конечной точки) учитывали число пациентов, у которых была отмечена хотя бы одна из указанных конечных точек, независимо от общего числа осложнений у каждого пациента. По результатам исследования группы НФГ и эноксапарина по частоте реперфузии коронарного кровотока достоверно не различались, она была достигнута у 19 (73%) пациентов в группе НФГ и 23 (79%) пациентов в группе эноксапарина.

Непереносимости, аллергических реакций и тромбоцитопении к 14-му дню наблюдения на рекомбинантную проурокиназу не отмечалось. Реперфузионные аритмии, требующие медикаментозной и инструментальной коррекции, в группе НФГ встречались у 5 (19,2%) пациентов, в группе эноксапарина — у 5 (17,2%) пациентов. На фоне проведения ТЛТ артериальная гипотония в группе НФГ была зарегистрирована у 3 (11,5%) пациентов (у 2 больных тромболизис был неэффективным), в группе эноксапарина случаев гипотонии отмечено не было.

Терапия гепаринами в течение 3 суток продолжалась у 49 (89%) пациентов. В группе НФГ у одного больного гепарин был отменен на 2-е сутки в связи с развившейся макрогематурией. Больших кровотечений не было. Во второй группе введение эноксапарина было досрочно прекращено 5 пациентам: у 2 больных по причине смерти в течение 3 часов после госпитализации; у 2 больных — в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения на фоне тромболизиса; у одного больного — в связи с развившейся на 2-е сутки макрогематурией. Частота малых кровотечений составила 42,3% в группе НФГ и 44,8% в группе эноксапарина. Отмечено 2 случая аллергических реакций на эноксапарин в виде питехиальной сыпи, купированной назначением антигистаминных препаратов.

Группы антикоагулянтной терапии по клиническим исходам в течение госпитального периода и 1-го года амбулаторного наблюдения достоверно не различались. В период госпитализации ранняя постинфарктная стенокардия отмечена у 6 пациентов в группе НФГ и у 7 — в группе эноксапарина. Все пациенты, кроме одного из группы НФГ, имели косвенные признаки реперфузии коронарной артерии. ТБА со стентированием выполнена 2 пациентам в группе НФГ и 5 — в группе эноксапарина. Остальным была подобрана антиангинальная терапия. Годовая летальность в группе НФГ составила 2 (7,7%) пациента, в то время как в группе эноксапарина — 4 (13,8%) пациента. Повторный инфаркт развился у 2 (8,3%) пациентов в группе НФГ и у 3 (12,5%) пациентов в группе эноксапарина. Постинфарктная стенокардия отмечалась у 28 (56%) пациентов — по 14 в каждой группе. Обострение ИБС, потребовавшее госпитализации, отмечалось у 8 больных (31%) в группе НФГ и у 6 больных (20,7%) в группе эноксапарина. Реваскуляризации подверглись 9 (37,5%) пациентов в группе НФГ и 7 (28%) пациентам в группе эноксапарина. Не имел ос-

ложнений за указанный период наблюдения 21 (38,8%) больной. Таким образом, прогноз заболевания на фоне терапии НФГ и эноксапарина достоверно не различался, что может указывать на сопоставимую эффективность препаратов.

Группы НФГ и эноксапарина по исходному уровню фибриногена и плазминогена, а также их динамике в ходе ТЛТ не различались. Значительное снижение фибриногена и плазминогена через 3 часа после начала ТЛТ свидетельствует о том, что в использованных дозах рекомбинантная проурокиназа вызывала значительную системную активацию фибринолиза. К моменту выписки уровень фибриногена повысился в обеих группах, в группе НФГ различие было достоверным.

Результаты исследования показали, что рекомбинантная проурокиназа обеспечивает высокую частоту восстановления коронарного кровотока у больных острым инфарктом миокарда. Достоверных различий по эффективности тромболитической терапии, частоте осложнений и динамике Д-димера между группами НФГ и эноксапарина выявлено не было. У больных острым инфарктом миокарда уровень Д-димера при поступлении превышал верхнюю границу нормы, значительно повышался к концу терапии гепаринами и снижался до исходных значений к моменту выписки. Достоверных связей исходных уровней АТИФ, плазминогена и его динамики в ходе ТЛТ с реперфузией коронарной артерии выявлено не было.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности рекомбинантной проурокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда как в режиме «болус + инфузия», так и в режиме «двойной болус».

Фармакоинвазивный подход

Важным периодом в истории тромболитической терапии стало внедрение ангиографического контроля эффективности ТЛТ в клинику, что впоследствии стало эталонным контролем в международных многоцентровых клинических исследованиях тромболитической терапии по протоколу TIMI. По результатам многочисленных исследований (AIMS, ASSET, ASSENT I-III, EMERAS, EMIP, GISSI-I,II, GREAT, ISAM, ISSIS-2, ISSIS-3, LATE, MITI, TEANAT, USIM) можно с уверенностью утверждать, что своевременное проведение ТЛТ в тех случаях, когда выполнение ЧКВ в рекомендованные сроки невозможно, статистически значимо снижает летальность от ИМпСТ, уменьшает риск развития осложнений данного заболевания [4, 5].

Фармакоинвазивная стратегия — это тактика ведения пациентов с ОИМпСТ, при которой после успешной ТЛТ выполняется ангиография и ЧКВ. В РФ в 2018 году работают 330 центров рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения [6].

Тем не менее, согласно федеральному регистру, в 2014 году ЧКВ выполнялось в 11,5% случаев, а ТЛТ проводилась в 26,7% случаев среди пациентов с ОИМ с ST [7]. Внушительное количество пациентов не по-

лучило своевременной реперфузионной терапии. Задержки в начале реперфузионной терапии в любой ее форме доказано приводят к увеличению смертности от инфаркта миокарда.

Исходя из полученной статистики становится очевидным, что не везде возможно своевременно доставить пациента в ЛПУ с компетентной ангиографической службой, а значит, рекомендованные сроки до начала реперфузии могут быть не соблюдены.

Если интервал «диагноз-баллон» не может соответствовать принятым нормам, согласно международным рекомендациям, применение фармакоинвазивной стратегии может стать методом выбора.

Только в 2016 году, по данным исследования STREAM [8–13], в которое были включены 1915 пациентов, у больных ИМпСТ ТЛТ с введением тенектеплазы, выполненная перед транспортировкой пациента в больницу с возможностями для проведения ЧКВ с последующей своевременной коронарной ангиографией, является столь же эффективным, как и первичное ЧКВ. Частота первичной конечной точки — комбинации смерти от всех причин, кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и повторного ИМ в течение 30 дней — была сопоставимой в группах первичного ЧКВ и тенектеплазы (14,3 vs 12,4% соответственно, $p=0,21$). Снижение частоты первичной конечной точки в группе фармакоинвазивной стратегии было достигнуто в основном за счет снижения рисков кардиогенного шока и застойной сердечной недостаточности. Таким образом, выполнение тромболитической терапии на догоспитальном этапе в сочетании со своевременно выполненным ЧКВ приводит к эффективной реперфузии миокарда у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития ИМ, но у которых выполнение первичного ЧКВ на коронарных артериях в рекомендованные сроки невозможно.

Эффективность как первичного ЧКВ, так и ТЛТ уменьшается с течением времени от момента появления симптомов, возможность восстановить проходимость сосуда со временем намного выше у ЧКВ. В случае если в течение 2 часов проведение ЧКВ не представляется возможным, рекомендовано начало ТЛТ. Ряд клинических исследований показал, что исходы лечения пациентов с ранним началом ТЛТ не уступают ЧКВ.

В 2017 году Европейское общество кардиологов опубликовало очередные обновленные Рекомендации по ведению пациентов с ОИМпСТ, в которых по-прежнему ТЛТ остается рекомендованной к применению в случае невозможности своевременно провести ЧКВ [14], что подтверждают результаты исследования STREAM [8–13].

Обновленные рекомендации по реваскуляризации Европейского общества кардиологов от 2018 года также затрагивают особенности применения ТЛТ с последующей ЧКВ. Таким образом, ТЛТ является признанным этапом реперфузии при невозможности своевременного начала ЧКВ [2].

Наш опыт применения фармакоинвазивной стратегии с использованием тромболитического препарата III поколения рекомбинантная пуурокиназа.

В работе проводилась оценка клинической эффективности, безопасности и результатов лечения больных инфарктом миокарда тромболитическим препаратом третьего поколения пууролазой на догоспитальном и госпитальном этапе при фармакоинвазивном подходе.

В исследование были включены все пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST, поступившие в отделение неотложной кардиологии в период с 2003 по 2017 год, которым проводилась ТЛТ пууролазой как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе в течение 6 часов после первых признаков развития основного заболевания, с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Группа сравнения — больные с диагнозом «острый инфаркт миокарда», которым проводился тромболизис стрептокиназой. Критерии включения и исключения соответствовали общепринятым показаниям к ТЛТ и ЧКВ. Работа выполнялась ретроспективно и проспективно. Проанализирован ряд параметров: условия проведения ТЛТ (догоспитально, госпитально), время начала реперфузионной терапии, наличие противопоказаний к ТЛТ, результаты коронарографии (окклюзия или резидуальный стеноз; кровоток по классификации ТИМІ), факт исхода заболевания на момент выписки (жив/смерть). Оценка кровотока производилась по общепринятым критериям ТИМІ. В дальнейшем производилось анкетирование пациентов посредством телефонного звонка.

В исследование были включены 2478 пациентов, из них 1449 проводилась ТЛТ пууролазой, 1029 — стрептокиназой. Группы сопоставимы по полу, возрасту, локализации ИМ.

Результаты: реперфузия (как основной критерий эффективности препарата), по данным коронарографии, была достигнута в 72,1% случаев в группе пууролазы и в 54,4% случаев в группе стрептокиназы ($p=0,000$). Малые кровотечения составили 3,7% в группе пууролазы (54 человека) и 11,5% в группе стрептокиназы (118 человек). Большие кровотечения — 0,3% в группе пууролазы (5 человек) и 2,7% в группе стрептокиназы (28 человек). Аллергическая реакция — 0,06% (1 случай) в группе пууролазы и 0,38% в группе стрептокиназы (4 случая). Различия статистически достоверны ($p<0,001$). Особенности коронарной ангиографии и эндоваскулярных вмешательств после ранней (при

отсутствии реперфузии) и отсроченной на 3–24 часа ангиографии будут представлены в статье, специально посвященной этому вопросу. Выживаемость в период госпитализации статистически значимо не отличалась.

Рекомбинантная пуурокиназа — это эффективный и безопасный фибринолитический препарат для лечения больных ИМ с подъемом сегмента ST, который может быть использован при фармакоинвазивном подходе к лечению заболевания.

Заключение

Важность раннего начала тромболитической терапии с целью максимального улучшения прогноза остается столь же очевидной, как и после внедрения эндоваскулярных способов восстановления коронарного кровотока.

При всех преимуществах первичного коронарного вмешательства (ангиопластика и/или стентирование) ТЛТ не утратила основных показаний в лечении острого ИМ. Это обусловлено рядом причин: невозможностью инвазивного вмешательства у большинства пациентов с ОКС и невозможностью проведения его в определенные временные интервалы (90–120 минут). При этом не стоит противопоставлять медикаментозный и инвазивный методы лечения больных ИМ. Вместе они составляют фармакоинвазивный подход, когда незамедлительно проводится ТЛТ с последующей транспортировкой больных в инвазивный центр для проведения коронарной ангиографии и при наличии показаний эндоваскулярного лечения (ангиопластика, стентирование).

Применение ТЛТ на догоспитальном этапе значительно повысило эффективность лечения фибринолитическими препаратами, в частности пууролазой, за счет простоты введения и безопасности применения.

Рекомбинантная пуурокиназа — один из наиболее распространенных препаратов, разрешенных к применению в РФ; препарат сопоставим по эффективности с ТАП и выигрывает по экономической эффективности.

Именно рекомбинантная пуурокиназа соответствует требованиям, предъявляемым к тромболитическим препаратам в Европе, и может успешно использоваться по показаниям.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.06.2019

Принята в печать 15.10.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссии по кардиологии. М.: МЗРФ, 2014. [Diagnosis and treatment of patients with STEMI. Recommendations of Society of Specialists in Emergency Cardiology and Relevant Committee in cardiology. M.: Ministry of Health of Russian Federation, 2014].
2. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Ibanez B., James S., Agewall S. *European Heart Journal*. 2018;39 (2):119–177.
3. Староверов И.И., Коткин К.Л. Пууролаза — отечественный тромболитический препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда. *PMЖ*. 2004;9:538–542. [Staroverov I., Kotkin K. *Purolose — trombolytic drug of the third generation produced in Russia. Usage in acute myocardial infarction. RMJ*. 2004;9:538–542].
4. Sinnaeve P., Alexander J., Belmans A. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003;146(1):27–32.
5. Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716–22.

6. Алекан Б.Г., Стаферов А.В., Григорян А.М. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. 2017. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5 (2):93-240. [Alekyan B., Staferov A., Grigoryan A. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation. *Endovascular Surgery*. 2018;5 (2):93-240].
7. Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р. и др. Выполнение рекомендованных лечебных мероприятий у больных с острым коронарным синдромом в 2014 году: отчет по данным федерального регистра. *Кардио-ИТ*. 2015;2(1): e0101. [Posnenkova O., Korotin A., Kiselev A et al. Implementation of the recommended therapeutic measures in patients with acute coronary syndrome in 2014: report of the Federal register of patients. *Cardio-IT*. 2015;2(1): e0101].
8. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* Apr 2013;368(15):1379-87.
9. Armstrong P.W. et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010;160:30-35(e31).
10. Bates E.R. Evolution from fibrinolytic therapy to a fibrinolytic strategy for patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2014;130(14):1133-1135.
11. Gershlick A. et al. Impact of a pharmacoinvasive strategy when delays to primary PCI are prolonged. *Heart*. 2015;101:692-698.
12. Sinnaeve P.R. et al. STEMI patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary PCI: The STREAM 1-Year mortality follow-up. *Circulation*. 2014; 130 (14):1139-1145.
13. Shavadia J. et al. Infarct size, shock, and heart failure: does reperfusion strategy matter in early presenting patients with ST-segment elevation myocardial infarction? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002049.
14. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2017;00:1-66.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.003>

Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

М.Д. МУКСИНОВА, О.Ю. НАРУСОВ, А.А. СКВОРЦОВ

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

Резюме

Обзорная статья посвящена значению определения концентраций натрийуретических пептидов (НУП) и нового биомаркера sST2 для диагностики, оценки прогноза и лечения пациентов с сердечной недостаточностью. В статье обсуждаются слабые и сильные стороны этих биомаркеров и их место в современных рекомендациях. Подробно изложены результаты исследований, в которых продемонстрирована высокая прогностическая ценность sST2 у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обоснованы возможность использования sST2 для стратификации риска и оценки эффективности лечения у больных с ХСН и его преимущество по сравнению с НУП. Обсуждены основные исследования, посвященные проблеме лечения больных с ХСН под контролем концентрации НУП, и детально проанализированы причины неудач работ, в которых не удалось показать превосходство НУП-управляемой терапии над стандартным подходом к лечению. Приведены теоретические предпосылки эффективности использования для этой цели sST2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогноз, лечение, sST2, натрийуретические пептиды.

Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure

M.D. MUKSINOVA, O.YU. NARUSOV, A.A. SKVORTSOV

Federal state budgetary institution National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Summary

The review paper dwells upon the importance to determine natriuretic peptide (NUP) and new sST2 biomarker concentrations for diagnosis, prognosis assessment, and treatment of patients with heart failure. It discusses strengths and weaknesses of these biomarkers and their place in modern recommendations. This paper provides a detailed description of study results indicating a high prognostic value of sST2 in patients with acute decompensated heart failure and stable congestive heart failure (CHF). The possibility of using sST2 for risk stratification and treatment efficiency assessment in patients with CHF, as well as its advantage over NUP are justified. It discusses the main studies dwelling upon the issue of NUP-guided therapy of patients with CHF and provides a detailed analysis of reasons for failure of works that could not demonstrate the advantage of NUP-guided therapy over the standard treatment approach. Theoretical prerequisites for the efficiency of using sST2 for this purpose are presented.

Key words: chronic heart failure, prognosis, treatment, sST2, natriuretic peptides.

Сведения об авторах:

Муksинова Марина Дамировна — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6516-5322>

Нарусов Олег Юрьевич — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-2960-0950>, тел.: +7 (495) 414-6635; моб. тел.: +7 (916) 121-4785; e-mail: dnarusov@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Скворцов Андрей Александрович — д. м. н. вед. научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Введение

Несмотря на значительные успехи в лекарственной терапии, разработку и внедрение в клиническую практику различных устройств, лечение больных с сердечной недостаточностью (СН) остается сложной и дорогостоящей задачей, а смертность от этой патологии – высокой. Наибольшая частота летальных исходов отмечается среди пациентов, перенесших декомпенсацию СН, достигая 17,4–23,2% [1–3]. По данным регистра OPTIMIZE-HF, 29,9% пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и 29,2% с сохраненной ФВ госпитализируются повторно в течение 90 дней после выписки [4]. Еще более высокие цифры получены в российском исследовании: 31% больных повторно госпитализируются в течение 30 дней, 42% – на протяжении 3 месяцев, еще 11% – в течение 180 дней, а за год – 60% [5]. Повторные госпитализации в стационар по причине острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) являются не только значимым прогностически неблагоприятным фактором, но и приводят к дополнительным финансовым тратам и создают серьезную проблему общественного здравоохранения [6]. Поэтому одним из важных критериев эффективности терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наряду со снижением смертности является ее способность уменьшать частоту повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией.

Одна из причин частых повторных госпитализаций – преждевременная выписка больных с ОДХСН из стационара. К сожалению, попытки решить задачу чисто экономическими методами оказались неэффективны. Так, в США была внедрена программа снижения госпитализации (HRRP), которая началась в октябре 2012 года и заключалась в штрафовании больниц в связи с повторными госпитализациями. Уровень повторных госпитализаций пациентов с СН в течение 30 дней снизился с 20,0% до внедрения HRRP до 18,4% на этапе штрафов HRRP ($p < 0,001$). Напротив, смертность за 30 дней увеличилась с 7,2 до 8,6% ($p < 0,001$). Та же тенденция прослеживалась в течение года, коэффициент повторных госпитализаций снизился с 57,2 до 56,3% ($p < 0,001$), а коэффициент смертности увеличился с 31,3 до 36,3% ($p < 0,001$) [7]. Иными словами, пациенты с СН стали умирать вне медицинских учреждений. Результат такой «оптимизации» был вполне предсказуем.

Вторая причина – неэффективное лечение пациентов с ХСН на амбулаторном этапе. Известно, что во многих регионах России из-за дефицита кардиологов наблюдение за этими пациентами осуществляют терапевты, что негативно сказывается на качестве медицинской помощи. Как правило, титрацию доз препаратов, назначенных в стационаре, не только не проводят, но и в ряде случаев их отменяют [8]. Решением может быть выделение группы пациентов высокого риска, которые требуют особого внимания со стороны врачей. Наиболее оптимальным для этой цели представляется ис-

пользование биомаркеров. Более того, активно изучается эффективность биомаркер-управляемой терапии. Существует обоснованная надежда, что такая стратегия сможет снизить не только стоимость лечения и количество повторных госпитализаций, но и смертность.

Патогенез СН многогранен, и в нем задействованы различные патофизиологические процессы. В настоящее время выявлено большое количество биомаркеров, которые отражают разные этапы и механизмы развития СН: повреждение миокарда, воспаление, фиброз, ремоделирование, состояние гемодинамики. Влияя на эти механизмы при помощи того или иного вида терапии, можно достичь снижения уровней биомаркеров и, соответственно, корректировать лечение в зависимости от их значений. Данный подход изучался только для натрийуретических пептидов (НУП), однако результаты исследований оказались противоречивы. В настоящее время стартовали работы с использованием относительно нового маркера – растворимого ST2-рецептора (sST2). Таким образом, несмотря на наличие теоретической основы, эффективность лечения под контролем биомаркеров не доказана, а значит, необходимы дополнительные исследования.

Что же мы знаем о НУП и sST2?

НУП: преимущества и недостатки

Самые изученные биомаркеры – это НУП, к которым относятся предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-натрийуретический (CNP). Это гормоны одного семейства, которые секретируются в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов [9]. Наибольшее применение в медицинской практике нашел BNP. Образование пептида *de novo* и секреция предшественника BNP (proBNP) регулируется степенью механического растяжения кардиомиоцитов, «миоцитарным стрессом», который является следствием повышения давления или объема в полостях сердца, что характерно для ХСН [9, 10]. К таким изменениям могут приводить систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, легочная гипертензия, клапанные пороки сердца, нарушения ритма сердца (фибрилляция/трепетание предсердий) [10]. К дополнительным факторам секреции НУП относятся ишемия миокарда (гипоксия) [11] и чрезмерная нейрогормональная активация (эндокринный и паракринный механизмы, модулирующие экспрессию генов BNP и ANP): норэпинефрин [12], эндотелин-1 [13], глюкокортикоиды, провоспалительные цитокины [11]. В периферической крови proBNP под действием специфического фермента расщепляется на активный, короткоживущий BNP и неактивный, но более стабильный N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP). Оба пептида образуются в эквивалентных количествах, но период полувыведения NT-proBNP в 6 раз больше (120 минут против 20 минут), что и определяет его преимущество при использовании в клинике.

Механизм экспрессии BNP делает его наиболее показательным индикатором дисфункции ЛЖ, а его

концентрация прямо коррелирует с выраженностью симптомов СН [14]. Именно эти свойства BNP и NT-proBNP позволили использовать их для диагностики СН и определения прогноза у больных с СН, что нашло отражение в клинических рекомендациях [15–17]. В то же время у НУП имеется и ряд недостатков.

Во-первых, высокая биологическая вариация. По данным А. Wu и соавт., коэффициент критической разницы (RCV) для BNP составляет 138% (индекс индивидуальности 1,11), а для NT-proBNP – 92% (индекс индивидуальности 0,91) [18]. Схожие результаты были получены J. Агаццо и соавт. Причем более значительные колебания уровня NT-proBNP наблюдали у пациентов с исходно низким его значением. Но и при базальной концентрации NT-proBNP более 1300 пг/мл отмечены ее изменения в течение 3 недель от –30% до +37% без динамики клинического состояния больных [19].

Во-вторых, влияние на концентрации BNP и NT-proBNP ряда факторов. К ним относятся возраст (они выше у пожилых больных) [14, 20], пол пациента [21], нарушение почечной функции [21], гипертиреозидизм [22] и ожирение (у пациентов, страдающих ожирением, концентрации BNP и NT-proBNP в крови значительно ниже, чем у лиц со сниженной массой тела) [23, 24]. Такая зависимость затрудняет использование НУП для диагностики. Низкие концентрации НУП делают диагноз СН маловероятным (высокая отрицательная прогностическая ценность), но повышение уровня может быть следствием нескольких сердечных и несердечных заболеваний. Таким образом, существует диапазон значений, в котором трактовка повышения уровня НУП неоднозначна. Так, при острой одышке серая зона для BNP находится в пределах 100–400 пг/мл, для NT-proBNP у пациентов в возрасте моложе 50 лет – 300–450 пг/мл, 50–75 лет – 300–900 пг/мл, старше 75 лет – 300–1800 пг/мл [20].

И, наконец, влияние на концентрацию НУП терапии β-адреноблокаторами (β-АБ), которое имеет сложный, как правило, двухфазный характер. В начале лечения β-АБ концентрация BNP может увеличиваться (что не является следствием развития декомпенсации), но в последующем при длительном применении, как правило, происходит снижение концентрации пептидов, что совпадает с улучшением клинического состояния больного с ХСН и отражает эффект терапии на remodelирование ЛЖ [25–28].

Растворимый ST2-рецептор – перспективный биомаркер СН

ST2-рецептор, представитель Toll-подобных/IL-1-рецепторов, существует как в трансмембранной (ST2L), так и в растворимой форме (sST2). sST2 связан с воспалительным и иммунным процессами, такими как регуляция тучных клеток и клеток CD4 (Т-хелперы типа 2), а также продуцирование Th2-ассоциированных цитокинов [29]. Повышение концентрации sST2 отмечается при заболеваниях, связанных с преобладающим Th2-ответом, в том числе при бронхиальной астме, ле-

гочном фиброзе, ревматоидном артрите, коллагеновых сосудистых заболеваниях, сепсисе, травмах, злокачественных новообразованиях, фибропролиферативных заболеваниях, глистных инфекциях и язвенных колитах [29]. В то же время высокий уровень sST2 ассоциирован с фиброзом миокарда, гипертрофией кардиомиоцитов и неблагоприятным remodelированием сердца. Такое негативное влияние обусловлено действием sST2 в качестве рецептора-ловушки, который связывается с интерлейкином-33 и тем самым блокирует кардиопротективное влияние IL-33/ST2L взаимодействия [30].

Основной источник sST2 у здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями в настоящее время полностью не установлен. Первоначально предполагалось, что при заболеваниях сердца sST2 продуцируется клетками миокарда в ответ на объемную перегрузку [31]. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что не менее, а возможно, и более важным источником маркера являются клетки эндотелия сосудов [32]. В экспериментальной модели острого инфаркта миокарда и ишемической СН была обнаружена существенная и устойчивая легочная продукция sST2 пневмоцитами II типа в ответ на нагрузку [33]. Экспрессия sST2 в легких при заболеваниях сердца была подтверждена в аспириате бронхов, полученным от пациентов с кардиогенным отеком легких [33]. По мнению авторов исследования, уровень ST2 характеризует состояние всего звена «сердце – сосуды – легкие», что отличает этот маркер от других.

У sST2 имеются и другие преимущества. Так, например, А. Wu и соавт. оценили RCV sST2 в 30%, что намного ниже, чем у BNP (138%) или NT-proBNP (92%) [34]. По данным S. Piper и соавт., RCV для sST2 у больных ХСН находится в диапазоне от 31% для 1 часа и до 47% для 6 месяцев, в то время как для NT-proBNP эти показатели составили 51 и 128% соответственно [35]. Кроме того, в отличие от НУП значения sST2 существенно не зависят от возраста, пола, индекса массы тела [36] и функции почек [37].

Таким образом, sST2 является стабильным показателем, который интегрально отражает напряженность трех ключевых звеньев патогенеза СН: воспаления, фиброза и миокардиального стресса. Вышеперечисленные качества дают теоретическое обоснование использованию sST2 при ХСН, что и послужило поводом к проведению большого количества исследований и метаанализов, в которых изучали прогностическую значимость sST2. Как же теория соотносится с практикой?

Протокол PRIDE, первое исследование sST2, в которое были включены 593 пациента, поступившие в отделение неотложной помощи с острой одышкой, показал, что уровни sST2 были значительно выше у пациентов с ОДСН, чем у пациентов без СН (0,50 против 0,15 нг/мл, $p < 0,001$). Однако NT-proBNP оставался лучшим биомаркером для диагностики СН [38, 39].

Хотя sST2 не является диагностическим маркером, он может быть полезен в стратификации риска пациентов с СН и является мощнейшим предиктором

смертности. В одном из первых исследований по оценке серийных измерений sST2, проведенным S. Voisot и соавт., продемонстрировано, что уровень sST2 быстро изменяется в ответ на лечение. Пациенты, у которых концентрация биомаркера снижалась на фоне лечения, имели хороший краткосрочный прогноз, и, напротив, у больных с увеличением значений sST2 за время госпитализации была высокая вероятность смерти через 6 месяцев [40].

В работе T. Bredthardt и соавт. средний уровень sST2 у умерших был выше (108 против 69 нг/мл; $p < 0,01$), а его снижение в течение первых 48 часов госпитализации меньше, чем у выживших (медиана -25% против -42% ; $p < 0,01$) [41].

В рамках исследования CORONA изучали прогностическое значение sST2 у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) ишемической этиологии и старше 60 лет. Концентрация sST2 у больных была относительно невысокой – медиана составила 17,8 (13,0–25,0) нг/мл. Тем не менее уровень биомаркера выше медианы оказался тесно связан со смертью и госпитализацией из-за ухудшения СН, а также с госпитализацией по любой сердечно-сосудистой причине даже после коррективки по уровню NT-проBNP, С-реактивного белка и клиническим показателям [относительный риск (ОР) = 1,57 (1,05–2,34, $p = 0,03$), 1,30 (1,04–1,62, $p = 0,02$), 1,2 (1,07–1,52, $p = 0,006$)], 95% доверительный интервал (ДИ) для все случаев соответственно [42].

В исследовании МОСА с участием 5306 пациентов среди большого числа биомаркеров, измеренных при поступлении у пациентов с ОДХСН, sST2 стал лучшим предиктором 1-летней смертности [43].

В большом международном исследовании PARADIGM-HF исходный уровень sST2 оказался независимым, в том числе после коррективки по NT-проBNP и высокочувствительному тропонину Т, предиктором госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти и их комбинации. При этом отмечена линейная связь между концентрацией sST2 и риском развития конечных точек. Кроме того, повышение уровня sST2 через 1 месяц наблюдения также было независимо связано с неблагоприятными исходами [44].

Наконец, исследование TRIUMPH, в которое были включены 496 пациентов с острой СН, не только подтвердило результаты вышеуказанных работ, но и продемонстрировало, что уровень sST2 повышается за несколько недель до наступления неблагоприятного события [45].

Результаты проведенного нами исследования также выявили высокую прогностическую ценность sST2. Всего были включены 159 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в связи с ОДХСН. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть по сердечно-сосудистой причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и сердечно-сосуди-

стую смерть с успешной реанимацией. В момент госпитализации, при выписке, а затем через 3, 6 и 12 месяцев определяли концентрации целого ряда биомаркеров, включая sST2, NT-проBNP, высокочувствительный тропонин Т, копептин и галектин-3. ROC-анализ показал, что наибольшую чувствительность в отношении развития в течение года ККТ имели значения sST2, определенные при выписке, – площадь под кривой (AUC) составила 0,768 (при 95% ДИ от 0,682 до 0,854, $p < 0,0001$), в то время как для NT-проBNP этот показатель был несколько меньше – 0,727 (при 95% ДИ от 0,637 до 0,816). Более высокий риск достижения ККТ имели пациенты с уровнем sST2 $> 37,8$ нг/мл [ОР = 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082, $p < 0,0001$)] и NT-проBNP > 1696 пг/мл [ОР = 4,41 (при 95% ДИ от 1,41 до 9,624, $p < 0,0001$)]. Неблагоприятное прогностическое значение также имело недостаточное, менее чем на 28,3%, снижение концентрации sST2 за время госпитализации. Многофакторный анализ показал, что уровень sST2 при выписке из стационара является самым мощным предиктором развития ККТ при длительном наблюдении ($\beta = 0,519$, $p < 0,0001$) и способен улучшить любую клинико-биохимическую модель [46]. Проведенный анализ реклассификации подтвердил, что sST2 в качестве прогностического фактора превосходит другие биомаркеры и лишь незначительно уступает наиболее сильной комбинации – sST2 и NT-проBNP (индекс реклассификации составил $-1,9$) [47]. Надо отметить, что найденное нами при ROC-анализе пороговое значение концентрации sST2 – 37,8 нг/мл, которое делило пациентов на группы высокого и низкого риска, оказалось выше показателей, определенных в других исследованиях, – 33 нг/мл, 35 нг/мл и 36,3 нг/мл [48–50], что, по всей видимости, обусловлено более тяжелым контингентом больных, включенных в нашу работу. Следует сказать, что частота сердечно-сосудистых событий зависела не только от концентрации sST2 при выписке, но и от ее динамики во время амбулаторного лечения. Для снижения риска развития ККТ было необходимо достичь концентрации sST2 менее чем 30 нг/мл или снизить более чем на 24,9% [51]. Этот результат крайне важен, так как позволяет определить ориентиры для терапии, проводимой под контролем sST2.

В исследовании ПРОТЕСТ попытались оценить эффективность терапии β -адреноблокаторов (β -АБ) в зависимости от исходной концентрации sST2. Наименьшая частота развития ККТ была в группе с низким значением концентрации sST2 (≤ 35 нг/мл) и высокой дозой β -АБ (> 50 мг метопролола), и, наоборот, наибольший риск развития ККТ имели пациенты с высоким уровнем биомаркера и низкой дозой β -АБ. Две остальные группы заняли промежуточное положение. Авторы делают вывод, что пациенты с высокой концентрацией sST2 имеют худший прогноз, но именно в этой группе и надо проводить агрессивную терапию, активно титруя β -АБ [52].

Результаты метаанализов, опубликованные A. Aimo и соавт. в 2017 году, подтвердили, что sST2 является

независимым предиктором развития неблагоприятных событий (смерть от всех причин, смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализация из-за СН) при острой СН и ХСН [53, 54]. Интересно, что риск повторной госпитализации связан только с концентрацией биомаркера, определенной в момент выписки из стационара [54].

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что sST2 является мощным и независимым прогностическим фактором, который по своей силе по крайней мере не уступает NT-proBNP. При этом sST2 лишен недостатков, присущих НУП: у него меньшая зависимость от пола, массы тела и функции почек, небольшая биологическая вариабельность. Связь sST2 сразу с несколькими патогенетическими звеньями СН позволяет рассчитывать на успешное его использование для определения долгосрочного прогноза и лечения больных с ХСН.

Однако, несмотря на многочисленные работы, в настоящее время sST2 наряду с галектином-3 занимает в клинических рекомендациях скромное место. Так, в рекомендациях ESC 2016 года отмечается растущий интерес к «новым» биомаркерам СН, но подчеркивается, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать их использование в клинической практике [15]. В обновлении американского руководства ACCF/АНА 2017 года говорится, что контроль биомаркеров воспаления и фиброза, таких как галектин-3 и растворимый ST2, наряду с контролем других биомаркеров может улучшить прогностическую стратификацию у пациентов с ХСН и ОДСН. Однако рекомендация имеет низкий класс и уровень доказательности [17].

Место терапии под контролем НУП в клинических рекомендациях

В настоящее время в рекомендациях по лечению СН имеются сдержанные упоминания возможности использования НУП в качестве руководства к терапии, с низким классом доказательности. В частности, в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года [15] следует начинать лечение валсартаном-сакубитрилом только у пациентов с высоким уровнем НУП. В рекомендациях ACCF/АНА 2013 года предусмотрено использование BNP или NT-proBNP для оптимизации терапии только пациентам с эуволемией и в контексте хорошо структурированной программы ведения ХСН [16]. Что касается острой СН, то терапия под контролем НУП не рекомендуется. В обновлении американских рекомендаций ACCF/АНА 2017 года указано, что в связи с отсутствием последовательных исследований, указывающих на улучшение исходов и прогнозов, в данном документе нет соответствующих рекомендаций по терапии под контролем биомаркеров [17]. В рекомендациях NICE 2014 года обобщены данные и сделан вывод, что использование НУП для руководства лечением ХСН может привести к потенциальному снижению смертности в некоторых подгруппах, хотя общая полезность

для всех пациентов с СН остается неопределенной [55]. В канадских рекомендациях имеются указания, что в амбулаторных условиях у пациентов с ХСН со сниженным ФВ рекомендуется лечение под контролем измерения BNP или NT-proBNP для уменьшения госпитализаций, связанных с СН, и потенциального снижения смертности, за исключением лиц старше 75 лет [56]. Однако данные рекомендации имеют низкий класс и уровень доказательности. В практическом руководстве по использованию НУП Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, опубликованном в 2019 году, допустили, что в некоторых случаях определение уровня НУП в процессе лечения может принести пользу [57]. На чем же основываются клинические рекомендации, почему существует между ними разница в отношении использования НУП?

Клинические исследования и метаанализы по изучению терапии под контролем НУП

Так или иначе, вопрос о пользе лечения под контролем биомаркеров остается открытым. Результаты проведенных исследований по использованию НУП с этой целью противоречивы. Чтобы понять причину этих различий, рассмотрим наиболее значимые работы более подробно.

Первое пилотное исследование терапии под контролем NT-proBNP показало благоприятный эффект этой тактики. В это небольшое исследование, проведенное в эпоху, когда бета-блокаторы были мало распространены в лечении СН, были включены 69 пациентов с ФВЛЖ < 40% после перенесенной декомпенсации. Лечение с целевым значением NT-proBNP < 1691 пг/мл (200 пкмоль/л) было связано со снижением риска развития ККТ, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию и декомпенсацию ХСН (19 событий в группе NT-proBNP против 54 в группе стандартной терапии, $p=0,02$) [58]. Первые положительные результаты дали толчок дальнейшему изучению этой проблемы.

В многоцентровом контролируемом исследовании STARS сравнили группы стандартного лечения СН и терапии под контролем BNP с целевым значением ниже 100 пг/мл у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК). В группе BNP титрация доз препаратов происходила более агрессивно, средние дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и β -АБ были выше ($p<0,05$) при одинаковой дозе диуретиков. В этой же группе наблюдали снижение риска смерти от ХСН или госпитализации в связи с ХСН – всего 24% пациентов достигли конечной точки по сравнению с 52% в группе стандартного лечения, $p<0,001$ [59].

В исследовании R.Bergeg и соавт. пациенты с ХСН-нФВ были рандомизированы в одну из трех групп: стандартное лечение, лечение СН, осуществляемое с помощью программы медсестер, и терапия под руководством NT-proBNP. В группе НУП больные находились на более интенсивной терапии. Им чаще назначали тройную комбинацию [иАПФ/блокаторы

рецепторов к ангиотензину II (БРА) + β -АБ + блокаторы минералкортикоидных рецепторов (АМКР)] и титровали дозы препаратов, которые в итоге в среднем превысили 50% от целевых. Именно у пациентов этой группы отмечено наиболее выраженное снижение концентрации NT-proBNP к концу 18-месячного периода наблюдения и удалось достичь снижения частоты развития ККТ – госпитализации из-за ХСН/смерти – 37% против 50% у больных в группе лечения с помощью программы медсестер и 65% в группе стандартной терапии ($p < 0,05$) [60].

Результаты еще одного исследования – PROTECT, также показали, что существенное снижение NT-proBNP ассоциировано со значительным снижением сердечно-сосудистых событий, а также с улучшением структуры и функции сердца. Целью лечения в группе NT-proBNP было снижение биомаркера до уровня менее 1000 пг/мл, который удалось достичь у 44,3% пациентов. В связи со значимым снижением количества исходов по первичной конечной точке у больных в группе терапии под контролем НУП – 58 эпизодов против 100 в группе стандартной терапии ($OR=0,44$, $p=0,02$), исследование было остановлено досрочно. При эхокардиографическом контроле выявлено достоверно более значимое улучшение систолической (увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение объемов ЛЖ) и диастолической функции ЛЖ в группе НУП, что явилось дополнительным подтверждением успеха такой тактики лечения. В этой работе терапия под контролем НУП была эффективна, в том числе и у пациентов старше 75 лет [61].

Схожие результаты получены и в нашем исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, у больных ХСНнФВ, госпитализированных в связи с декомпенсацией. Критерием включения являлся уровень NT-proBNP при выписке более 1400 пг/мл. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: лечение под контролем NT-proBNP и стандартная терапия. В качестве контроля выступала группа пациентов низкого риска с уровнем NT-proBNP < 1400 пг/мл. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. ККТ включала смерть по сердечно-сосудистой причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и сердечно-сосудистую смерть с успешной реанимацией. Целью лечения под контролем NT-proBNP, так же как и в исследовании PROTECT, было снижение уровня маркера менее 1000 пг/мл или более чем на 50% от исходного. Среднее снижение концентрации NT-proBNP в этой группе составило 53% (с 3750 пг/мл до 1585,5 пг/мл, $p=0,001$) по сравнению с 10,2% в группе стандартной терапии (с 2783 пг/мл до 2189 пг/мл, $p=0,037$), $p=0,001$, снижение более чем на 50% было достигнуто у 74% пациентов группы НУП-управляемого лечения, у 30% через 6 месяцев наблюдения концентрация NT-proBNP была меньше 1000 пг/мл. В группе NT-proBNP пациенты статистически значимо реже достигали ККТ по сравнению со стандартной терапией

за счет уменьшения числа госпитализаций из-за СН (4 против 14, $p=0,007$) и случаев сердечно-сосудистой смерти (4 против 10, $p=0,033$), что сопровождалось улучшением эхокардиографической картины – уменьшением объема ЛЖ с одновременным увеличением ФВ ЛЖ. По данным нашей работы, значимого снижения частоты сердечно-сосудистых событий удается достичь только при уменьшении концентрации NT-proBNP более чем на 40% [отношение шансов (ОШ) = 0,1 (при 95% ДИ от 0,01 до 0,8, $p=0,01$)], наименьший риск развития ККТ был при достижении уровня NT-proBNP < 988,5 пг/мл [$OR=0,14$ (при 95% ДИ от 0,04 до 0,54, $p=0,001$)], а наибольший – с концентрацией выше 3059,5 пг/мл [$OR=56$ (при 95% ДИ от 1,9 до 16,1, $p=0,00$)] [62].

Чем же отличаются исследования, в которых не удалось продемонстрировать эффективность НУП-управляемой терапии? Рассмотрим более подробно наиболее важные из них, выделив вероятные причины неудачи.

Исследование PRIMA: целевым значением NT-proBNP выбрана концентрация при выписке. На момент завершения наблюдения 80% больных имели исходный или даже более высокий уровень биомаркера [63]. Аналогичный дизайн и результат имело исследование STARBRITE – целевой показатель BNP был неоправданно высоким, а у более 61,5% пациентов концентрация BNP стала выше исходной [64].

В исследовании SIGNAL-HF были включены 252 пациента с ХСНII-IV ФК и ФВЛЖ < 50%. Одним из критериев включения было относительно небольшое повышение NT-proBNP: более 800 пг/мл у мужчин и 1000 пг/мл у женщин. Снижение концентрации НУП за время наблюдения было одинаково в обеих группах и в среднем составило всего 10%, и лишь у 19% пациентов группы контроля биомаркера оно превысило 50%. При этом отмечена тенденция к более выраженному снижению уровня NT-proBNP у пациентов моложе 75 лет ($-2,4\% \geq 75$ лет против $-20,3\% < 75$ лет, $p=0,06$) [65].

В исследовании TIME-CHF (499 пациентов в возрасте 60 лет и старше, ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ $\leq 45\%$) также включали больных с исходно невысокими концентрациями NT-proBNP (более 400 пг/мл для пациентов моложе 75 лет и более 800 пг/мл для больных старше 75 лет), целевым уровнем биомаркера были эти же значения. В целом NT-proBNP-управляемая терапия приводила к снижению частоты госпитализаций в связи с ХСН [$OR=0,68$ (при 95 ДИ от 0,5 до 0,92, $p=0,01$)]. Однако в подгруппе больных старше 75 лет этот эффект отсутствовал. И, наоборот, у пациентов в возрасте моложе 75 лет такое лечение сопровождалось уменьшением и смертности [$OR=0,41$ (при 95% ДИ от 0,19 до 0,87, $p=0,02$)] и количества госпитализаций по любой причине [($OR=0,7$ (при 95% ДИ от 0,49 до 1,01, $p=0,05$))] [66].

Благоприятное влияние терапии под контролем NT-proBNP на смертность среди больных моложе 75 лет и его отсутствие в более возрастной подгруппе отмечено и в исследовании BATTLESCARRED [67].

В исследовании UPSTEP, включавшем пациентов после декомпенсации с ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ < 40%, также не было выявлено никаких преимуществ терапии под контролем BNP, за исключением времени до первой декомпенсации СН. Критерием включения являлось повышение концентрации BNP > 150 пг/мл для больных моложе 75 лет и более 300 пг/мл для больных старше 75 лет. Эти же уровни НУП были определены в качестве целевых значений, а «ответчиками» на терапию считали пациентов со снижением концентрации биомаркера на 30% и более по сравнению с исходной. Надо отметить, что, несмотря на относительно невысокие значения НУП в качестве критерия включения, в исследование были набраны больные с тяжелой СН: 70% из них имели III–IV ФК, а средняя концентрация BNP составила 808 пг/мл в группе BNP и 899 пг/мл в группе стандартной терапии. Особенностью исследования было то, что терапия пациентов уже исходно была хорошо подобрана, а ее коррекция происходила одинаково в обеих группах с достижением целевых доз. Так, средняя доза иАПФ к концу наблюдения была доведена до 21 мг эналаприла. При этом только 60% пациентов группы BNP могли быть отнесены к «ответчикам». Именно у этих больных отмечено улучшение в отношении всех конечных точек, в том числе смертности и заболеваемости [68].

И, наконец, самая большая работа – исследование GUIDE-IT, включавшее 894 пациента со сниженной ФВ (< 40%) и уровнем NT-proBNP > 2000 пг/мл или BNP > 400 пг/мл. Целью лечения под управлением биомаркера было снижение концентрации NT-proBNP менее чем 1000 пг/мл. Через 12 месяцев наблюдения не было отмечено никакой разницы между группами в отношении как ККТ (госпитализация по поводу СН и смерть по сердечно-сосудистой причине), так и всех других конечных точек (общая смертность, количество госпитализаций и др.). Группы также не различались по динамике уровня NT-proBNP и числу пациентов, достигших его целевого значения: 46% в группе НУП-управляемой терапии и 40% в группе стандартного лечения. Важно отметить, что дозы препаратов также были одинаковы, но в отличие от исследования UPSTEP они часто не достигали целевых, а интенсификации терапии не происходило даже в случае недостаточного снижения концентрации биомаркера [69].

Результаты большинства метаанализов показали, что лечение под контролем НУП ассоциировалось со снижением смертности [70–79]. Интересно, что снижение относительного риска смерти пациентов по любой причине отсутствовало в исследованиях с мониторингом BNP ($p=0,37$) и достигало 28% ($p=0,007$) в исследованиях с использованием NT-proBNP [74]. Метаанализ также подтвердил, что выживаемость больных старше 75 лет не зависит от выбранной тактики лечения [72]. Это, вероятно, обусловлено наличием большого количества сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов. Риск смерти у больных СН со сниженной ФВ в отсутствие различных коморбидных состояний

(транзиторные ишемические атаки, инсульты, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и др.) снижается при (NT-pro) BNP-управляемой терапии ($OR=0,61$, 95% ДИ 0,42–0,88, $p=0,008$), что нельзя сказать при их наличии. Примечательно, что у пациентов со сниженной ФВ в отличие от больных ХСНсФВ такие заболевания, как почечная недостаточность и артериальная гипертензия, не влияли на эффективность НУП-управляемой терапии. В то же время у больных с сохранной ФВ без артериальной гипертензии в отличие от пациентов с повышенным артериальным давлением более эффективным было стандартное лечение ($p=0,02$) [79].

Недавний метаанализ, включающий 3968 пациентов с СН (1982 больных с терапией под контролем НУП и 1986 больных со стандартным лечением), показал, что терапия под руководством биомаркера не снижает смертность, но уменьшает количество госпитализаций, связанных с СН, на 19% ($p=0,03$). В то же время проведенный субанализ подтвердил эффективность НУП-управляемой терапии в отношении снижения риска смерти от всех причин у пациентов в возрасте до 75 лет ($OR=0,70$, 95% ДИ 0,53–0,92) и со сниженной ФВ ЛЖ ($OR=0,84$, 95% ДИ 0,71–0,99), но не у больных старше 75 лет ($OR=1,07$, 95% ДИ 0,84–1,37) и с ХСНсФВ ($OR=1,33$, 95% ДИ 0,83–2,11) [72].

Обсуждая ограничения проведенного метаанализа, авторы указывали на разнородность включенных в работу исследований: они имели разные дизайны и цели при лечении под контролем НУП, в них включались больные как с низкой, так и с сохранной ФВ ЛЖ. Кроме того, многие результаты этого метаанализа имеют пограничную статистическую значимость, а общее качество доказательств варьировалось от низкого до очень низкого [72].

Таким образом, эффективность использования НУП при лечении СН остается спорной, а результаты исследований – противоречивыми. Неудачи, на наш взгляд, обусловлены следующими причинами: включение в исследования больных невысокого риска, то есть с относительно низкими концентрациями НУП, а также пациентов преклонного возраста, недостаточно активное лечение и умеренное снижение уровня биомаркера. Однако существует и другая сторона этого вопроса. Критикуя сам принцип НУП-управляемой терапии, скептики указывают, что лечение должно соответствовать клиническим рекомендациям и быть оптимальным, а следовательно, одинаковым, независимо от тактики, что и продемонстрировало исследование UPSTEP. К сожалению, в обычной клинической практике это далеко не так, и целевые дозы препаратов достигаются достаточно редко [80]. Обсуждая результаты исследования GUIDE-IT, J. Januzzi и соавт. обращают внимание на то, что пациенты наблюдались у специалистов по лечению СН, но тем не менее терапия не была максимальной и не проводилась ее интенсификация даже при высокой концентрации NT-proBNP [81].

В целом стремление внедрить мониторинг НУП, как и другого биомаркера, для лечения больных ХСН — это попытка получить объективный, легкий в использовании и понятный, как гликированный гемоглобин при сахарном диабете, показатель, ориентируясь на который любой врач мог бы корректировать лечение. Известно, что и врачи, и больные часто избегают увеличений доз препаратов, в первую очередь иАПФ и β -АБ, опасаясь гипотонии, особенно в случае стабильного клинического состояния. В такой ситуации высокий уровень маркера может служить дополнительной мотивацией к более агрессивному лечению. При этом следует добиваться значительного, не менее 50%, снижения уровня НУП. Кроме того, определение НУП может помочь с определением причины тех или иных жалоб. Так, значимое увеличение уровня биомаркера у клинически стабильного пациента может быть поводом для более тщательного его обследования или коррекции диуретической терапии для предотвращения декомпенсации. Даже в исследовании UPSTEP, в котором пациенты получали максимально возможную терапию, лечение под контролем BNP сопровождалось увеличением срока до первой декомпенсации ХСН [OR=0,54 (при 95% ДИ от 0,33 до 0,88, p=0,01)] [68]. Таким образом, важно определить алгоритм действий, которым должны руководствоваться врачи при тех или иных изменениях уровня НУП. Надо отметить, что вопрос о целесообразности дальнейшего усиления терапии при достижении целевого уровня биомаркера остается нерешенным.

Терапия СН под контролем sST2 — новые перспективы?

Быстрое реагирование концентрации sST2 в ответ на лечение, способность с большой точностью прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с СН, повышение его уровня заблаговременно до наступления события и низкий показатель вариации делают его хорошим кандидатом для мониторинга, в том числе руководства для оптимизации терапии при СН. Немаловажным является связь sST2 сразу с несколькими патогенетическими механизмами. К настоящему времени нет ни одного завершившегося исследования эффективности sST2-управляемой терапии. Однако такие работы начаты во Франции (исследование STADE-HF) [82] и в России в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Планируя исследование, мы ориентировались на результаты наших предыдущих работ. Всего предполагается включить 120 пациентов с ХСНнФВ III–IV ФК, госпитализированных в связи с ОДХСН. Перед выпиской у всех будут определены концентрации sST2 и NT-proBNP. Пациенты с уровнем sST2 \geq 37,8 нг/мл рандомизируются в группы стандартного лечения и терапии по контролю sST2. Цель — снижение концентрации биомаркера до 30 нг/мл или минимум на 30%. Больные с повышением только NT-proBNP>1700 пг/мл войдут в группу НУП-управляемой терапии. Цель — снижение уровня NT-proBNP до 1000 пг/мл и ниже или не менее чем на 50%.

Пациенты низкого риска войдут в контрольную группу. Надо заметить, что мы не противопоставляем эти 2 биомаркера. Возможно, самым эффективным окажется использование одновременно и sST2, и NT-proBNP. НУП быстро реагируют на изменение давления наполнения ЛЖ, механизм же регулирования sST2 более сложный. Таким образом, значительное повышение NT-proBNP требует коррекции диуретической терапии, в то время как увеличение концентрации sST2 при относительно стабильном уровне NT-proBNP говорит о необходимости усиления базового лечения. К сожалению, в отношении этого подхода имеются не только медицинские проблемы, но и, возможно, в первую очередь финансовые. Завершение исследования планируется в 2020 году.

Заключение

На сегодняшний день НУП являются эталонными биомаркерами для диагностики и стратификации риска больных с СН, что нашло свое отражение в европейских, американских и российских рекомендациях. Важно, что серийное измерение концентрации BNP/NT-proBNP может служить дополнительным критерием оценки эффективности проводимого лечения помимо изменения симптомов ХСН, а также тем инструментом, который может быть использован в качестве критерия при принятии решения у конкретного пациента. Однако польза использования мониторинга BNP и NT-proBNP при ХСН остается спорной, а результаты исследований противоречивыми. Согласно результатам проведенных метаанализов, эффективность такого подхода выше у пациентов в возрасте до 75 лет, имеющих сниженную ФВ ЛЖ, и без наличия большой коморбидности.

Наш собственный опыт свидетельствует о том, что максимального успеха данная тактика может принести при лечении больных СН, имеющих самый высокий риск смерти по сердечно-сосудистой причине/госпитализаций из-за ХСН. К этой категории в первую очередь относятся пациенты с ОДХСН после выписки из стационара с наиболее высокими концентрациями биомаркеров, требующие оптимизации терапии в амбулаторных условиях. Такая тактика дополнительно мотивирует и больного, и врача, обеспечивая более эффективную титрацию основных средств терапии больных СН (иАПФ/БРА, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, β -АБ, АМКР), что в итоге позволяет достичь снижения концентрации NT-proBNP на 50% и более в течение первых 6 месяцев амбулаторного наблюдения после выписки из стационара — основного условия гарантии успеха терапии больных с СН под контролем биомаркера.

sST2 является новым современным биомаркером СН. От НУП его выгодно отличает значимо меньшая биологическая вариабельность и гораздо менее выраженная зависимость от функции почек и массы тела. Результаты многочисленных исследований и метаанализов свидетельствуют, что на сегодняшний день sST2 готов для клинического

использования и применения в качестве маркера оценки прогноза. В то же время, являясь мощным маркером для стратификации риска, sST2 обладает способностью быстро и четко реагировать изменением концентрации в ответ на лечение декомпенсированного больного с СН, заблаговременно до наступления сердечно-сосудистого события предопределять его развитие, имеет низкий уровень вариации и высокую информативность повторного определения. В этой связи, на наш взгляд, sST2 на сегодняшний день мо-

жет быть маркером выбора для ведения больных во время и после ОДХСН. Тем не менее не исключено, что наиболее перспективным будет одновременное определение концентраций sST2 и НУП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.09.2019

Принята в печать 23.09.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A., Nielsen O., Zannad F. and Tavazzi L. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013; 15(7): 808-817. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>.
- Harjola V., Follath F., Nieminen M., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Hochadel M., Komajda M., Lopez-Sendon J., Ponikowski P. and Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12(3): 239-248. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002>.
- Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A., Nielsen O., Zannad F. and Tavazzi L. EUR Observational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12(10): 1076-1084. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq154>.
- Fonarow G., Stough W., Abraham W., Albert N., Gheorghide M., Greenberg B., O'Connor C., Sun J., Yancy C. and Young J. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(8):768-777. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>.
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2014;15(2):67–75. [Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation («Pavlov's hospital registr»). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Russian Heart Failure Journal*. 2014; 15(2): 67–75. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18087/rhfj.2014.2.1934>.
- Antman E., Bax J., Chazal R., Creager M., Filippatos G., Halperin J., Houser S., Lindenfeld J., Pinto F., Vardas P., Walsh M., Williams K. and Zamorano J. Updated Clinical Practice Guidelines on Heart Failure: An International Alignment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(13):1474-1475. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.012>.
- Wadhwa R., Joynt Maddox K., Wasfy J., Haneuse S., Shen C., Yeh R. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program With Mortality Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, and Pneumonia. *JAMA*. 2018;320(24):2542. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19232>.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В., Шербинина Е.В., Иванченко Е.Ю. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-) *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2016; 5(98):299-305. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaysberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V., Shechbinina E.V., Ivanchenko E.Yu. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016; 5(98):299-305. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.5.2239>.
- Yasue H., Yoshimura M., Sumida H., Kikuta K., Kugiyama K., Jougasaki M., Ogawa H., Okumura K., Mukoyama M. and Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195-203. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.1.195>.
- Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S., Noguchi T., Sase K., Kihara Y., Goto Y., Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:742–748. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.030>.
- Cameron V.A., Rademaker M.T., Ellmers L.J., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M. Atrial and brain natriuretic peptide expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblast infiltration of the infarct. *Endocrinology*. 2000;141:4690–4697. <https://doi.org/10.1210/endo.141.12.7847>.
- Magga J., Marttila M., Mntymaa P., Vuolteenaho O. and Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology*. 1994;134:2505–2515. <https://doi.org/10.1210/endo.134.6.8194476>.
- Bianciotti L.G., de Bold A.J. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. *Cardiovascular Research*. 2001;49:808–816. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00311-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00311-4).
- Maisel A., Mueller C., Adams K., Anker S., Aspromonte N., Cleland J., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., Di Somma S., Filippatos G., Fonarow G., Jourdain P., Komajda M., Liu P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Nieminen M., Peacock W., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C., Zannad F. and Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):824-839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31829e8807>.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509>.
- Wu A., Smith A., Wiecek S., Mather J., Duncan B., White C., McGill C., Katten D. and Heller G. Biological variation for N-Terminal Pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(5):628-631. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00741-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00741-0).
- Arajo J., Azevedo A., Lourenço P., Rocha-Gonçalves F., Ferreira A., Bettencourt P. Intraindividual Variation of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Stable Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(9):1248-1250. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.017>.

20. Januzzi J., van Kimmenade R., Lainchbury J., Bayes-Genis A., Ordóñez-Llanos J., Santalo-Bel M., Pinto Y. and Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631>.
21. Luchner A., Behrens G., Stritzke J., Markus M., Stark K., Peters A., Meisinger C., Leitzmann M., Hense H., Schunkert H. and Heid I. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(8):859-867. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft048>.
22. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A., Pedersen F., Wiinberg N. and Hildebrandt P. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clinical Endocrinology*. 2004;60(1):54-59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x>
23. Wang T., Larson M., Levy D., Benjamin E., Leip E., Wilson P. and Vasan R. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000112582.16683.ea>
24. Khan A., Cheng S., Magnusson M., Larson M., Newton-Cheh C., McCabe E., Coviello A., Florez J., Fox C., Levy D., Robins S., Arora P., Bhasin S., Lam C., Vasan R., Melander O. and Wang T. Cardiac Natriuretic Peptides, Obesity, and Insulin Resistance: Evidence from Two Community-Based Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3242-3249. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1182>.
25. Davis M., Richards A., Nicholls M., Yandle T., Frampton C., Troughton R. Introduction of Metoprolol Increases Plasma B-Type Cardiac Natriuretic Peptides in Mild, Stable Heart Failure. *Circulation*. 2006;113(7):977-985. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.567727>.
26. Stanek B., Frey B., H Ismann M., Berger R., Sturm B., Strametz-Juraneck J., Bergler-Klein J., Moser P., Bojic A., Hartter E. and Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):436-442. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01383-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01383-3).
27. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000;101:378-384. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.4.378>.
28. Doughty R., Whalley G., Walsh H., Gamble G., Lopez-Sendo n J., Sharpe N. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(2):201-206. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000108928.25690.94>.
29. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D., Bazan J. and Kastelein R. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>.
30. Pascual-Figal D., Januzzi J. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):3B-7B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>.
31. Weinberg E., Shimpo M., De Keulenaer G., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S., Rouleau J. and Lee R. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>.
32. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F., Muller O., Casselman F., De Wiest B., Croes R., Verstreken S., Goethals M., de Raedt H., Sarma J., Joseph L., Vanderheyden M. and Weinberg E. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2166-2174. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.027>.
33. Pascual-Figal D., Prez-Martinez M., Asensio-Lopez M., Sanchez-Ms J., Garc a-Garc a M., Martinez C., Lencina M., Jara R., Januzzi J. and Lax A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005488. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005488>.
34. Wu A., Wians F., Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *American Heart Journal*. 2013;165(6):995-999. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.029>.
35. Piper S., deCourcey J., Sherwood R., Amin-Youssef G., McDonagh T. Biologic Variability of Soluble ST2 in Patients With Stable Chronic Heart Failure and Implications for Monitoring. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(1):95-98. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.017>.
36. Rehman S., Mueller T., Januzzi J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458-1465. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.042>.
37. Bayes-Genis A., Zamora E., de Antonio M., Gal n A., Vila J., Urrutia A., D ez C., Coll R., Altimir S. and Lup n J. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):768-775. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.09.005>.
38. Januzzi J., Peacock W., Maisel A., Chae C., Jesse R., Baggish A., O'Donoghue M., Sakhujia R., Chen A., van Kimmenade R., Lewandrowski K., Lloyd-Jones D. and Wu A. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>.
39. Dieplinger B., Januzzi J., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M. and Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1-2):33-40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.08.010>.
40. Boisot S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J., Maisel A. and Fitzgerald R. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732-738. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.06.415>.
41. Breidhardt T., Balmelli C., Twerenbold R., Mosimann T., Espinola J., Haaf P., Thalman G., Moehring B., Mueller M., Meller B., Reichlin T., Murray K., Ziller R., Benkert P., Osswald S. and Mueller C. Heart Failure Therapy-Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(12):821-828. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.11.003>.
42. Broch K., Ueland T., Nymo S., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P., McMurray J., Wikstrand J., Cleland J., Aukrust P. and Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic etiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268-277. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs006>.
43. Lasso J., Gayat E., Mueller C., Peacock W., Spinar J., Harjola V., van Kimmenade R., Pathak A., Mueller T., diSomma S., Metra M., Pascual-Figal D., Laribi S., Logeart D., Nouira S., Sato N., Potocki M., Parenica J., Collet C., Cohen-Solal A., Januzzi J. and Mebazaa A. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2186-2194. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.228>.
44. O'Meara E., Prescott M., Claggett B., Rouleau J., Chiang L., Solomon S., Packer M., McMurray J. and Zile M. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(5):e004446. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004446>.
45. vanVark L., Lesman-Leegte I., Baart S., Postmus D., Pinto Y., Orsel J., Westenbrink B., Brunner-la Rocca H., van Miltenburg A., Boersma E., Hillege H. and Akkerhuis K. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378-2388. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.026>.
46. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Определение концентрации растворимого рецептора подавления опухоленности 2-го типа расширяет возможности стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*, 2017;57 (1): 48-58. [Skvortsov A. A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Nasonova S.N., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Risk Stratification After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologiia*. 2017;57 (1): 48-58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>.
47. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Петрухина А.А., Масенко В.П., Терешенко С.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1S):53-64. [Protasov V.N., Narusov O. Yu., Skvortsov A.A., Protasova D.E., Kuznetsova T.V., Petrukina A.A., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. *Kardiologiia*. 2019;59(1S):53-64. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2637>.
48. Anand I., Rector T., Kuskowski M., Snider J., Cohn J. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(3):418-426. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.001036>.
49. Januzzi J., Mebazaa A., Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):26B-31B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.037>.

50. Ky B., French B., McCloskey K., Rame J., McIntosh E., Shahi P., Dries D., Tang W., Wu A., Fang J., Boxer R., Sweitzer N., Levy W., Goldberg L., Jessup M. and Cappola T. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180-187. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.110.958223>.
51. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Мукшинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27-41. [Skvortsov A.A., Narusov O. Yu., Muksinova M.D., Protasov V.N., Protasova D.E., Kuznetsova T.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27-41. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2634>.
52. Gaggin H., Motiwala S., Bhardwaj A., Parks K., Januzzi J. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1206-1213. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.000457>.
53. Aimo A., Vergaro G., Passino C., Ripoli A., Ky B., Miller W., Bayes-Genis A., Anand I., Januzzi J. and Emdin M. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280-286. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.010>.
54. Aimo A., Vergaro G., Ripoli A., Bayes-Genis A., PascualFigal D., de Boer R., Lassus J., Mebazaa A., Gayat E., Breidhardt T., Sabti Z., Mueller C., Brunner-La Rocca H., Tang W., Grodin J., Zhang Y., Bettencourt P., Maisel A., Passino C., Januzzi J. and Emdin M. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):287-296. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.016>.
55. Dworzynski K., Roberts E., Ludman A., Mant J. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014; 349:g5695. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5695>.
56. Ezekowitz J., O'Meara E., McDonald M., Abrams H., Chan M., Ducharme A., Giannetti N., Grzeslo, A., Hamilton P., Heckman G., Howlett J., Koshman S., Lepage S., McKelvie R., Moe G., Rajda M., Swiggum E., Virani S., Zieroth S., Al-Hesayan A., Cohen-Solal A., D'Astous M., De S., Estrella-Holder E., Fremes S., Green L., Haddad H., Harkness K., Hernandez A., Kouz S., LeBlanc M., Masoudi F., Ross H., Roussin A. and Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1342-1433. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.
57. Mueller C., McDonald K., de Boer R., Maisel A., Cleland J., Kozhuharov N., Coats A., Metra M., Mebazaa A., Ruschitzka F., Lainscak M., Filippatos G., Seferovic P., Meijers W., Bayes Genis A., Mueller T., Richards M. and Januzzi J. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.
58. Troughton R., Frampton C., Yandle T., Espine E., Nicholls M., Richards A. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*. 2000;355(9210):1126-1130. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02060-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02060-2).
59. Jourdain P., Jondeau G., Funck F., Gueffet P., Le Helloco A., Donal E., Aupetit J., Aumont M., Galinier M., Eicher J., Cohen-Solal A. and Juilli re Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(16):1733-1739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.081>.
60. Berger R., Moertl D., Peter S., Ahmadi R., Huelsmann M., Yamuti S., Wagner B. and Pacher R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):645-653. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078>.
61. Januzzi J., Rehman S., Mohammed A., Bhardwaj A., Barajas L., Barajas J., Kim H., Baggish A., Weiner R., Chen-Tournoux A., Marshall J., Moore S., Carlson W., Lewis G., Shin J., Sullivan D., Parks K., Wang T., Gregory S., Uthamalingam S. and Semigran M. Use of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Guide Outpatient Therapy of Patients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(18):1881-1889. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072>.
62. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Протасов В.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. *Кардиология*. 2016;56(7):25-38. [Skvortsov A.A., Koshkina D.E., Narusov O.Yu., Protasov V.N., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Therapy of High Risk Patients After Decompensation of Heart Failure Under NT-proBNP Control. Main Results. *Kardiologiya*. 2016;56(7):25-38. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.7.25-38>.
63. Eurlings L., van Pol P., Kok W., van Wijk S., Lodewijks-van der Bolt C., Balk A., Lok D., Crijns H., van Kraaij D., de Jonge N., Meeder J., Prins M. and Pinto Y. Management of Chronic Heart Failure Guided by Individual N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Targets. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):2090-2100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.030>.
64. Shah M., Califf R., Nohria A., Bhapkar M., Bowers M., Mancini D., Fiuzat M., Stevenson L. and O'Connor C. The STARBRITE Trial: A Randomized, Pilot Study of B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(8):613-621. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.012>.
65. Persson H., Erntell H., Eriksson B., Johansson G., Swedberg K., Dahlstr m U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure - SIGNAL-HF (Swedish Intervention study - Guidelines and NT-proBNP Analysis in Heart Failure). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1300-1308. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq169>.
66. Pfisterer M., Buser P., Rickli H., Gutmann M., Erne P., Rickenbacher P., Vuillomenet A., Jeker U., Dubach P., Beer H., Yoon S., Suter T., Osterhues H., Schieber M., Hilti P., Schindler R., Brunner-La Rocca H. and TIME-CHF Investigators. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy. *JAMA*. 2009;301(4):383-392. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2>.
67. Lainchbury J., Troughton R., Strangman K., Frampton C., Pilbrow A., Yandle T., Hamid A., Nicholls M. and Richards A. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;55(1):53-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.095>.
68. Karlstr m P., Alehagen U., Boman K., Dahlstr m U. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(10):1096-1103. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr078>.
69. Felker G.M., Anstrom K.J., Adams K.F., Ezekowitz J.A., Fiuzat M., Houston-Miller N., Januzzi J.L. Jr., Mark D.B., Pica I.L., Passmore G., Whellan D.J., Yang H., Cooper L.S., Leifer E.S., Desvigne-Nickens P., O'Connor C.M. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318:713-720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>.
70. Balion C., McKelvie R., Don-Wauchope A. C., Santaguida P. L., Oremus M., Keshavarz H., Raina P. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Failure Reviews*. 2014; 19(4): 553-564. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9451-x>.
71. Felker G., Hasselblad V., Hernandez A., O'Connor C. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2009;158(3):422-430. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.018>.
72. Porapakham P. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):507. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.35>.
73. Savarese G., Trimarco B., Dellegrottaglie S., Prastaro M., Gambardella F., Rengo G., Leosco D. and Perrone-Filardi P. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058287>.
74. Li P., Luo Y., Chen Y. B-type Natriuretic Peptide-guided Chronic Heart Failure Therapy: A Meta-analysis of 11 Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(10):852-860. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.077>.
75. Xin W., Lin Z., Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*. 2014;20(1):69-80. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9437-8>.
76. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G., Ariano C., Giasi A., Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;15(2):122-134. <https://doi.org/10.2459/jcm.0b013e328364bde1>.
77. Brunner-La Rocca H., Eurlings L., Richards A., Januzzi J., Pfisterer M., Dahlstr m U., Pinto Y., Karlstr m P., Erntell H., Berger R., Persson H., O'Connor C., Moertl D., Gaggin H., Frampton C., Nicholls M. and Troughton R. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1252-1261. <https://doi.org/10.1002/ejhf.401>.

78. Troughton R., Frampton C., Brunner-La Rocca H., Pfisterer M., Eurlings L., Erntell H., Persson H., O'Connor C., Moertl D., Karlstrom P., Dahlstrom U., Gaggin H., Januzzi J., Berger R., Richards A., Pinto Y. and Nicholls M. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(23):1559-1567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu090>.
79. Pufulete M., Maishman R., Dabner L., Higgins J., Rogers CA., Dayer M., MacLeod J., Purdy S., Hollingworth W., Schou M., Anguita-Sanchez M., Karlstr m P., Shochat MK., McDonagh T., Nightingale AK., Reeves B.C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Systematic reviews*. 2018, 7(112):1-21. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>.
80. Komajda M., Anker S., Cowie M., Filippatos G., Mengelle B., Ponikowski P. and Tavazzi L. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(5):514-522. . <https://doi.org/10.1002/ejhf.510>.
81. Januzzi J., Richards A. Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy After the GUIDE-IT Study. *Circulation*. 2018;137(20):2101-2103. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.033853>.
82. Curinier C., Solecki K., Dupuy A., Breuker C., Lotierzo M., Zerkowski L., Kalmanovich E., Akodad M., Adda J., Battistella P., Castet-Nicolas A., Kuster N., Marques S., Soltani S., Chettouh M., Verchere A., Belloc C., Roubille C., Fesler P., Mercier G., Cristol J., Audurier Y. and Roubille F. Evaluation of the sST2-guided optimization of medical treatments of patients admitted for heart failure, to prevent readmission: Study protocol for a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*. 2018;66:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.01.007>.

Форма кальций-фосфатных бионов определяет их токсичность для культур эндотелиальных клеток человека

А.Г. КУТИХИН, Е.А. ВЕЛИКАНОВА, Д.К. ШИШКОВА, В.Г. МАТВЕЕВА, Е.В. ГРИГОРЬЕВ, О.Л. БАРБАРАШ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнение токсичности сферических кальций-фосфатных бионов (СКФБ) и игольчатых кальций-фосфатных бионов (ИКФБ) для культур эндотелиальных клеток.

Материал и методы. Эндотелиотоксичность бионов была изучена при помощи добавления равных концентраций СКФБ или ИКФБ к: 1) разреженным или конфлюэнтным культурам immortalized венозных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926 с последующим культивированием в течение 24 или 4 часов соответственно; 2) конфлюэнтным культурам коммерчески первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерии человека с последующим культивированием в течение 24 часов. Эндотелиотоксические эффекты бионов оценивали при помощи сочетанного окрашивания клеток флуоресцентными красителями Hoechst 33342 и бромистым этидием, а также посредством колориметрического теста. Кроме того, методом проточной цитометрии определяли морфотип и стадии гибели клеток вышеуказанных культур.

Результаты. СКФБ и ИКФБ индуцировали гибель эндотелиальных клеток всех трех линий по апоптотическому морфотипу, при этом ИКФБ продемонстрировали значительно более высокую цитотоксичность, чем СКФБ. Устойчивость культур к токсическому действию кальций-фосфатных бионов (КФБ) определялась степенью их конфлюэнтности (конфлюэнтные культуры были более устойчивы, чем разреженные) и типом клеточной линии (эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии показали большую устойчивость в сравнении с эндотелиальными клетками коронарной артерии).

Выводы. Токсичность КФБ для культур эндотелиальных клеток зависит от их формы: формирующиеся при тяжелом перенасыщении среды ионами кальция и фосфора ИКФБ обладают более высокой эндотелиотоксичностью, чем образующиеся при умеренном перенасыщении СКФБ. Эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии менее чувствительны к воздействию СКФБ и ИКФБ в сравнении с эндотелиальными клетками коронарной артерии человека.

Список сокращений: КФБ — кальций-фосфатные бионы, СКФБ — сферические кальций-фосфатные бионы, ИКФБ — игольчатые кальций-фосфатные бионы, НСАЕС — первичные эндотелиальные клетки коронарной артерии человека, НИТАЕС — первичные эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии человека, ФСБ — фосфатно-солевой буфер.

Ключевые слова: атеросклероз, бионы, гидроксиапатит, эндотелий, цитотоксичность, апоптоз.

Shape of calcium phosphate bions dictates their toxicity for human venous and arterial endothelial cells

A.G. KUTIKHIN, E.A. VELIKANOVA., D.K. SHISHKOVA, V.G. MATVEEVA, E.V. GRIGORIEV, O.L. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Summary

Aim. To compare toxicity of spherical calcium phosphate bions (SCPБ) and needle-shaped calcium phosphate bions (NCPБ) for endothelial cells.

Materials and Methods. To assess endothelial toxicity of the bions, we first added equal concentrations of either SCPБ or NCPБ to: 1) non-confluent or confluent cultures of immortalized human venous endothelial cells EA.hy 926 with the exposure time of 24 h or 4 h, respectively; 2) confluent cultures of commercially available primary human coronary artery and internal thoracic artery endothelial cells, with the exposure time of 24 h. Endothelial toxicity was then evaluated by combined Hoechst 33342 and ethidium bromide staining following fluorescence microscopy and by colorimetric cytotoxicity assay. In addition, we attempted to determine the morphotype of bion-induced cell death utilizing flow cytometry.

Results. Both SCPБ and NCPБ provoked death of all three cell lines accompanied by an apoptotic morphotype. Notably, NCPБ demonstrated a significantly higher cytotoxicity as compared to SCPБ. Resistance of endothelial cells to CPБ was defined by their confluence (confluent cultures demonstrated higher resistance), and cell type (internal thoracic artery endothelial cells were more resistant to the CPБ as compared to the coronary artery endothelial cells).

Conclusions. Endothelial toxicity of the CPБ is defined by their shape: NCPБ formed at severe supersaturation with calcium and phosphate evince considerably higher endothelial toxicity than SCPБ formed under moderate supersaturation. Human internal thoracic artery endothelial cells are

more resistant to SCPB and NCPB in comparison with coronary artery endothelial cells.

List of abbreviations: CPB – calcium phosphate bions, CPBS – spherical calcium phosphate bions, CPBN – needle-shaped calcium phosphate bions, HCAEC – human coronary artery endothelial cells, HITAEC – human internal thoracic artery endothelial cells, PBS – phosphate buffered saline.

Key words: *atherosclerosis, bions, hydroxyapatite, endothelium, cytotoxicity, apoptosis.*

Сведения об авторах:

Кутихин Антон Геннадьевич — к. м. н., зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, +79609077067, <http://orcid.org/0000-0001-8679-4857>, antonkutikhin@gmail.com.

Великанова Елена Анатольевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, +79505702873, <http://orcid.org/0000-0002-1079-1956>, velikanova_ea@mail.ru.

Шишкова Дарья Кирилловна — мл. научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, +79516121144, <http://orcid.org/0000-0002-1518-3888>, shishkovadk@gmail.com.

Матвеева Вера Геннадьевна — к. м. н., вед. научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, +79069276601, <https://orcid.org/0000-0002-4146-3373>, matveeva_vg@mail.ru.

Григорьев Евгений Валерьевич — д. м. н., проф., зам. директора по научной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, +73842643308, <https://orcid.org/0000-0002-3898-0740>, grigoriev@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна — член-кор. РАН, д. м. н., проф., директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, +73842643308, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>, barbol@kemcardio.ru.

Введение

Из клинко-эпидемиологических исследований достаточно давно известно, что перенасыщение крови ионами кальция и фосфора, возникающее вследствие повышения абсолютного количества данных элементов (например, при гиперпаратиреозе или гипервитаминозе D) или по причине снижения уровня основных ингибиторов эктопической кальцификации фетуина-А и альбумина (например, при терминальной хронической почечной недостаточности или выраженной хронической печеночной недостаточности), ассоциировано с атеросклерозом и его клиническими проявлениями (ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболевания периферических артерий) [1, 2].

В ряде экспериментальных исследований было выявлено, что искусственное перенасыщение сыворотки крови ионами кальция и фосфора приводит к опосредованному фетуином-А формированию кристаллических частиц губчатой структуры диаметром 500 нм и менее, состоящих из гидроксиапатита, карбонат-гидроксиапатита и ряда сывороточных белков помимо собственно фетуина-А [3, 4]. Данные частицы были отнесены к семейству бионов — минералоорганических частиц, формирующихся в биологических жидкостях при их перенасыщении определенными положительно и отрицательно заряженными ионами, и были соответственно названы кальций-фосфатными бионами (КФБ) [3, 4].

Поскольку перенасыщение крови ионами кальция и фосфора одновременно является фактором риска развития атеросклероза и приводит к формированию КФБ, нами была выдвинута гипотеза о триггерной роли КФБ в развитии атеросклероза путем повреждения ими эндотелия [5], так как нарушение целостности эндотелия является обязательным инициирующим фактором патогенеза атеросклероза [6–8]. Обнаружено, что КФБ после своего формирования интернализируются эндотелиальными клетками, индуцируя ими секрецию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8, запуская процесс апоптоза по внутреннему пути и вызывая развитие гипертрофии интимы брюшной аорты крыс [5]. Кроме того, КФБ выделяются из 75% атеросклеротических бляшек крупных артерий человека [5] и также могут быть синтезированы искусственно для экспериментального моделирования эндотелиотоксичности [4, 5].

Проведенные ранее эксперименты позволили предположить, что при умеренном перенасыщении крови ионами кальция и фосфора могут образовываться КФБ сферической формы (СКФБ), а при тяжелом перенасыщении — КФБ игольчатой формы (ИКФБ) [9]. При этом известно, что форма наночастиц гидроксиапатита является одним из основных факторов, определяющих их токсичность; в частности, наночастицы игольчатой формы значительно токсичнее сферических [10], причем данная зависимость также характерна и для других

типов наночастиц [11]. Целью данного исследования было сравнить токсическое действие СКФБ и ИКФБ для культур венозных и артериальных эндотелиальных клеток человека.

Материал и методы

Искусственный синтез СКФБ и ИКФБ

Искусственный синтез СКФБ осуществляли путем последовательного добавления 9,9 мкл 0,5М CaCl₂ (Sigma-Aldrich) и 21,5 мкл 0,2М Na₂HPO₄ (Sigma-Aldrich) в 1319 мкл среды DMEM (Gibco), содержащей 150 мкл (10% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки (Gibco). ИКФБ были синтезированы при помощи последовательного добавления 16,5 мкл 0,5М CaCl₂ и 37,5 мкл 0,2М Na₂HPO₄ в 936 мкл среды DMEM, содержащей 10 мкл (1% от общего объема) фетальной телячьей сыворотки. Контроль pH осуществляли путем предварительного добавления 5 мл буфера HEPES (Gibco) к 495 мл среды DMEM (таким образом, конечная концентрация HEPES-буфера в среде составила 1%).

После кратковременного перемешивания на вортексе пробирки объемом 1,5 мл с реагентами для синтеза бионов помещали в инкубатор при 37 °С, 5% CO₂ и высокой влажности (МСО-18AIC, Sanyo) на 24 часа с дальнейшим центрифугированием при 200,000 x g и 4 °С в течение 1 часа (Optima MAX-XP, Beckman Coulter). С целью получения рабочей суспензии к осадку СКФБ добавляли 300 мкл, а к осадку ИКФБ — 1500 мкл однократного фосфатно-солевого буфера (ФСБ, 1,06 мМ (0,144 г/л) KH₂PO₄, 155,17 мМ (9 г/л) NaCl, 2,97 мМ (0,795 г/л) Na₂HPO₄*7H₂O), что позволяло достичь мутности суспензии в 0,5 стандарта МакФарланда (МкФ), эквивалентной оптической плотности на длине волны 650 нм (ОП₆₅₀) в 0,08–0,10 оптических единиц. Данные значения соответствуют минимально измеримой концентрации бионов в растворе (значения ОП₆₅₀ ниже 0,08 находятся в пределах погрешности большинства микропланшетных спектрофотометров, учитывая базовую ОП₆₅₀ ФСБ в 0,045–0,055, поэтому большее разведение суспензии бионов может привести к снижению воспроизводимости результатов экспериментов). Все вышеуказанные процедуры проводили в стерильных условиях.

Экспозиция эндотелиальных клеток СКФБ и ИКФБ

Для экспериментов была использована культура иммортализованных венозных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926, предоставленная Dr. C-J. S. Edgell (University of North Carolina at Chapel Hill, США), а также коммерческие культуры первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии человека (human coronary artery endothelial cells, HCAEC) и первичных эндотелиальных клеток внутренней грудной артерии человека (human internal thoracic endothelial cells, HITAEC) (Cell Applications).

Клеточная линия EA.hy 926 является гибридомой, которая была получена путем слияния эндотелиальных

клеток пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) с клетками аденокарциномы легкого человека линии A549, и сохраняет основные морфологические и функциональные особенности венозных эндотелиальных клеток человека. Клетки культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, 2% гипоксантина-аминоптерина-тимидина, 1% HEPES-буфера, 1% L-глутамин-пенициллина-стрептомицина и 0,4% амфотерицина В (все – Gibco).

Согласно информации поставщика (Cell Applications), первичные эндотелиальные клетки человека были получены из здоровых артерий доноров (HCAEC – мужчина, 27 лет; HITAEC – мужчина, 50 лет) с криоконсервацией на втором пассаже (500,000 клеток в базальной среде MesoEndo Cell Basal Medium (Cell Applications), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и 10% диметилсульфоксида. Для проведения эксперимента клетки размораживали и культивировали согласно рекомендациям производителя в среде для роста клеток MesoEndo Cell Growth Medium (Cell Applications). Пересев проводили по достижении 80% конфлюэнтности. После четырех-пяти пассажей клетки рассевали в лунки 6-луночного планшета для проведения дальнейших экспериментов. Все эксперименты с клетками проводили в стерильных условиях при 37 °С, 5% CO₂ и высокой влажности.

Токсичность бионов для культур эндотелиальных клеток человека изучали при помощи добавления суспензии СКФБ или ИКФБ (100 мкл на лунку 6-луночного планшета или 10 мкл на лунку 96-луночного планшета в зависимости от эксперимента, мутность суспензии 0,5 МкФ) к: 1) клеточным культурам линии EA.hy 926 (около 40% конфлюэнтности в культуральной посуде и культивирование в течение 24 часов либо около 90% конфлюэнтности в культуральной посуде и культивирование в течение 4 часов); 2) вышеописанным первичным культурам артериальных эндотелиальных клеток (около 85% конфлюэнтности в культуральной посуде, культивирование в течение 24 часов). В качестве контрольной группы использовали те же линии клеток, к которым вместо бионов в аналогичном объеме добавляли стерильный ФСБ с последующим аналогичным временем культивирования. Эксперименты с иммортализованными венозными эндотелиальными клетками (неконфлюэнтный и конфлюэнтный тип культуры) вследствие большого объема репликат проводили в разное время и однократно. Эксперименты с первичными эндотелиальными клетками коронарной и внутренней грудной артерий осуществляли одновременно с обеими линиями и также однократно (в связи с высокой стоимостью данных клеточных линий).

Цитотоксичность бионов оценивали при помощи колориметрического теста (набор ab112118, 24 лунки 96-луночного планшета на группу) и сочетанного окрашивания клеток флуоресцентными красителями Hoechst 33342 (2 мкл/мл) и бромистым этидием (10 мкл/мл) с дальнейшей фазово-контрастной и

флуоресцентной микроскопией. При экспериментах с клетками линии EA.hy 926 количество исследуемых лунок 6-луночного планшета на группу составляло 21, при экспериментах с первичными артериальными эндотелиальными клетками — 11 (подсчитывали клетки в трех полях зрения на лунку). Посредством проточной цитометрии (набор ab14085, 8 лунок 6-луночного планшета на группу) оценивали стадию и морфотип клеточной смерти (морфотип раннего апоптоза — аннексин V-положительные и пропидия иодид-отрицательные клетки, морфотип позднего апоптоза — аннексин V- и пропидия иодид-положительные клетки и некротический морфотип — аннексин V-отрицательные и пропидия иодид-положительные клетки) под воздействием бионов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Межгрупповое сравнение проводили посредством критерия Краскела — Уоллиса, в случае выявления статистически значимых различий между группами осуществляли последующее попарное сравнение групп с использованием критерия Данна. Данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха с обозначением минимального и максимального значений. Различия между группами признавали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

При проведении фазово-контрастной и флюоресцентной микроскопии после сочетанного окрашивания Hoechst 33342 (живые клетки) и бромистым этидием (мертвые клетки) было обнаружено, что экспозиция как СКФБ, так и ИКФБ приводит к гибели венозных эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 как на разреженной (рис. 1, А, Б), так и на конфлюэнтной (рис. 2, А, Б) моделях культивирования, причем ИКФБ обладали существенно большей эндотелиотоксичностью. Общее число живых и мертвых клеток EA.hy 926 при экспозиции бионам в сравнении с контрольными культурами отличалось лишь в случае воздействия ИКФБ на конфлюэнтной модели культивирования (рис. 1, В и 2, В). Схожие результаты были получены посредством колориметрического теста на цитотоксичность (рис. 1, Г и 2, Г).

Обсуждение

Проведенные ранее исследования ряда авторов показали цитотоксическое [5, 9], в частности эндотелиотоксическое [5], действие КФБ. При этом степень перенасыщения крови ионами кальция и фосфора определяет форму КФБ [9], которая, в свою очередь, может быть фактором их цитотоксичности [10, 11]. В данном исследовании нам удалось синтезировать КФБ сфериче-

Рисунок 1. Сравнительная токсичность СКФБ и ИКФБ для разреженных культур иммортализованных венозных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926. ФСБ — фосфатно-солевой буфер. А — флюоресцентная микроскопия. Синяя окраска — Hoechst 33342 (живые клетки), красная — бромистый этидий (мертвые клетки), $\times 200$; Б — количественный анализ результатов флюоресцентной микроскопии. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 21, подсчет клеток проводили в трех полях зрения на лунку; В — подсчет общего количества клеток (живых и мертвых) на флюоресцентной микроскопии; Г — колориметрический тест. ОП₃₃₀ отражает нормальную жизнеспособность клеток, ОП₆₅₀ — сниженную. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 24. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха (границы «коробки») с обозначением минимального и максимального значений («усы»). Эксперименты проведены однократно

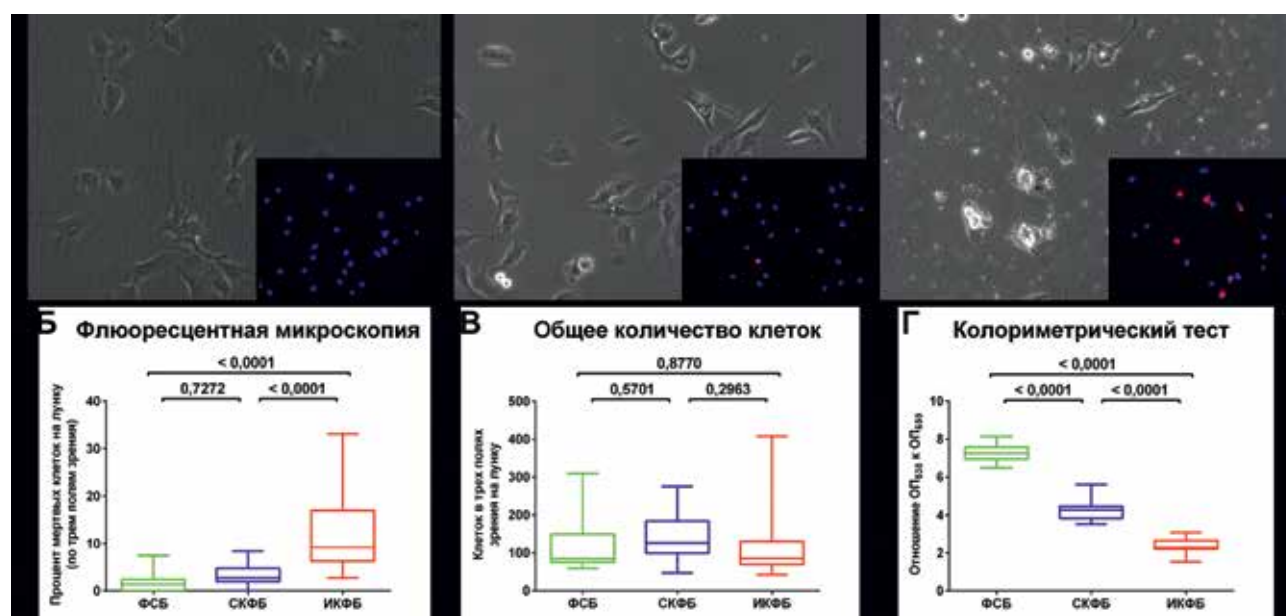
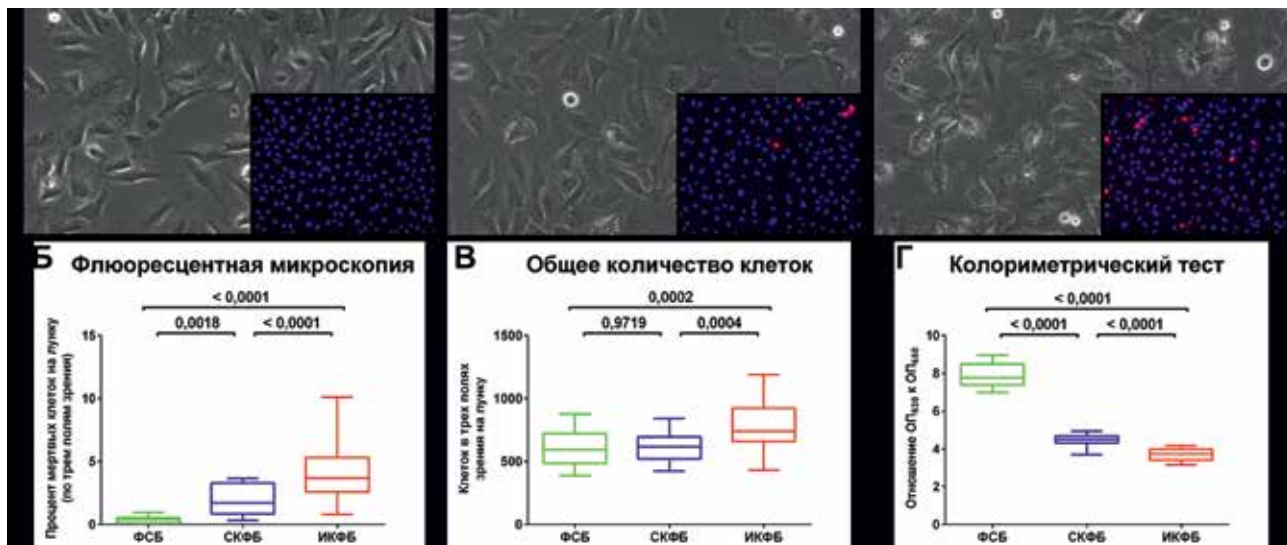


Рисунок 2. Сравнительная токсичность СКФБ и ИКФБ для конфлюэнтных культур immortalized венных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926. ФСБ — фосфатно-солевой буфер. А — флюоресцентная микроскопия. Синяя окраска — Hoechst 33342 (живые клетки), красная — бромистый этидий (мертвые клетки), x200; Б — количественный анализ результатов флюоресцентной микроскопии. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 21, подсчет клеток проводили в трех полях зрения на лунку; В — подсчет общего количества клеток (живых и мертвых) на флюоресцентной микроскопии; Г — колориметрический тест. ОП₅₃₀ отражает нормальную жизнеспособность клеток, ОП₆₅₀ — сниженную. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 24. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха (границы «коробки») с обозначением минимального и максимального значений («усы»). Эксперименты проведены однократно



ской и игольчатой формы с идентичным минеральным (гидроксиапатит и карбонат-гидроксиапатит) и органическим (одинаковый набор сывороточных белков) профилем, а также сходной размерностью (статья в печати). Таким образом, СКФБ и ИКФБ представляли собой максимально пригодные группы для оценки влияния формы бионов на их токсичность для культур эндотелиальных клеток.

Поскольку immortalized венные эндотелиальные клетки широкодоступны и относительно просты в культивировании, начальные эксперименты по изучению эндотелиотоксичности СКФБ и ИКФБ проводили на линии EA.hy 926. Так как целостность и функциональная активность эндотелия играют ключевую роль в его устойчивости к атерогенезу [6–8], а высокая конфлюэнтность культуры эндотелиальных клеток определяет ее устойчивость к повреждающим агентам [12–14], эндотелиотоксичность бионов исследована на двух *in vitro* моделях: разреженной, где клетки культивировались до 40% конфлюэнтности и далее экспонировались бионам в течение 24 часов, и конфлюэнтной, где клетки культивировались до 90% конфлюэнтности и затем экспонировались бионам в течение 4 часов.

Как и ожидалось, конфлюэнтные культуры эндотелиальных клеток показали большую устойчивость к экспозиции СКФБ и ИКФБ в сравнении с разреженными, однако ИКФБ продемонстрировали более высокую эндотелиотоксичность, чем СКФБ, на обеих моделях культивирования. Стоит отметить, что на

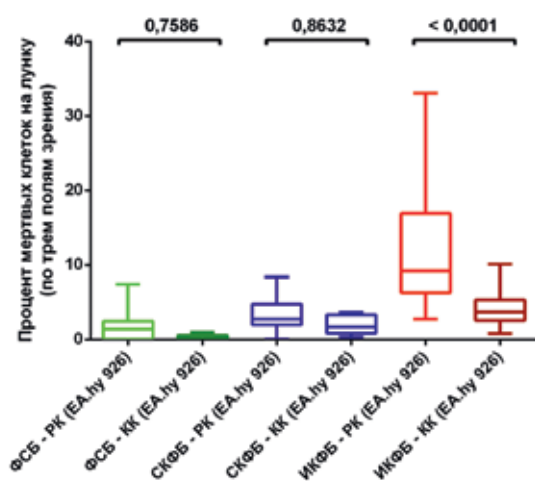
выявленные различия в выраженности токсических эффектов двух типов КФБ между двумя моделями теоретически могло также повлиять разное время экспозиции (24 часа в случае с разреженной моделью и 4 часа в случае с конфлюэнтной). Такой экспериментальный протокол был обусловлен тем, что immortalized по гибридной технологии клетки линии EA.hy 926 характеризуются быстрой пролиферацией и при культивировании с 90%-ной конфлюэнтностью в течение 24 часов начинают погибать от гиперконфлюэнтности (7–8% мертвых клеток в контрольной культуре по данным проточной цитометрии, собственные наблюдения авторов), а не только от воздействия повреждающего фактора.

Известно, что физиология эндотелия различных сосудов (в частности, вен и артерий) существенно отличается [15]. Поскольку атеросклероз представляет собой патологию именно артериального русла, для надежного подтверждения эндотелиотоксического действия бионов необходимо проведение экспериментов на первичных артериальных эндотелиальных клетках, конфлюэнтные культуры которых к тому же могут быть экспонированы СКФБ и ИКФБ в течение относительно длительного времени в связи с их относительно медленным ростом. Так как различные артерии в силу своих анатомических и физиологических особенностей характеризуются разной склонностью к развитию атеросклероза [16], для анализа токсичности бионов для артериальных эндотелиальных клеток были выбраны две

Рисунок 3. Сравнительная токсичность СКФБ и ИКФБ для разреженных (РК) и конглоэнтных (КК) культур immortalizированных венозных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926 (по данным флуоресцентной микроскопии). ФСБ — фосфатно-солевой буфер.

Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 21, подсчет клеток проводили в трех полях зрения на лунку. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха (границы «коробки») с обозначением минимального и максимального значений («усы»). Эксперимент проведен однократно

Сравнительная цитотоксичность



клеточных линии: эндотелиальные клетки коронарной артерии человека, которая поражается атеросклерозом достаточно часто [17], и эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии человека, устойчивой к развитию атеросклероза [16].

Как и в случае с клетками линии EA.hy 926, добавление СКФБ к ИКФБ конглоэнтным культурам первичных артериальных эндотелиальных клеток вызвало их гибель, при этом цитотоксичность ИКФБ была значительно выше, чем СКФБ. Эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии продемонстрировали меньшую чувствительность к воздействию как СКФБ, так и ИКФБ в сравнении с эндотелиальными клетками коронарной артерии, что может быть вызвано повышенной экспрессией эндотелиальной синтазы оксида азота [18, 19] и, соответственно, повышенным выделением ими монооксида азота (NO) [18, 20], который обладает выраженным сосудорасширяющим и атеропротективным действием, а также препятствует развитию тромбоза [21]. Кроме того, эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии также характеризуются увеличенным уровнем ответственного за реализацию сосудорасширяющего эффекта NO циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) по сравнению с эндотелиальными клетками большой подкожной вены человека [22].

Гибель эндотелиальных клеток под воздействием различных повреждающих факторов может происходить по различным морфотипам, включая апоптотический и некротический. Характерными признаками апоптотического морфотипа являются сжатие цитоплазмы, конденсация хроматина (пикноз), фрагментация ядра (кариорексис) и

Рисунок 4. Сравнительная токсичность СКФБ и ИКФБ для конглоэнтных культур первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии человека. ФСБ — фосфатно-солевой буфер. А — флуоресцентная микроскопия. Синяя окраска — Hoechst 33342 (живые клетки), красная — бромистый этидий (мертвые клетки), $\times 200$; Б — количественный анализ результатов флуоресцентной микроскопии. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 11, подсчет клеток проводили в трех полях зрения на лунку; В — подсчет общего количества клеток (живых и мертвых) на флуоресцентной микроскопии; Г — колориметрический тест. ОП₅₃₀ отражает нормальную жизнеспособность клеток, ОП₆₅₀ — сниженную. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 24. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха (границы «коробки») с обозначением минимального и максимального значений («усы»). Эксперименты проведены однократно

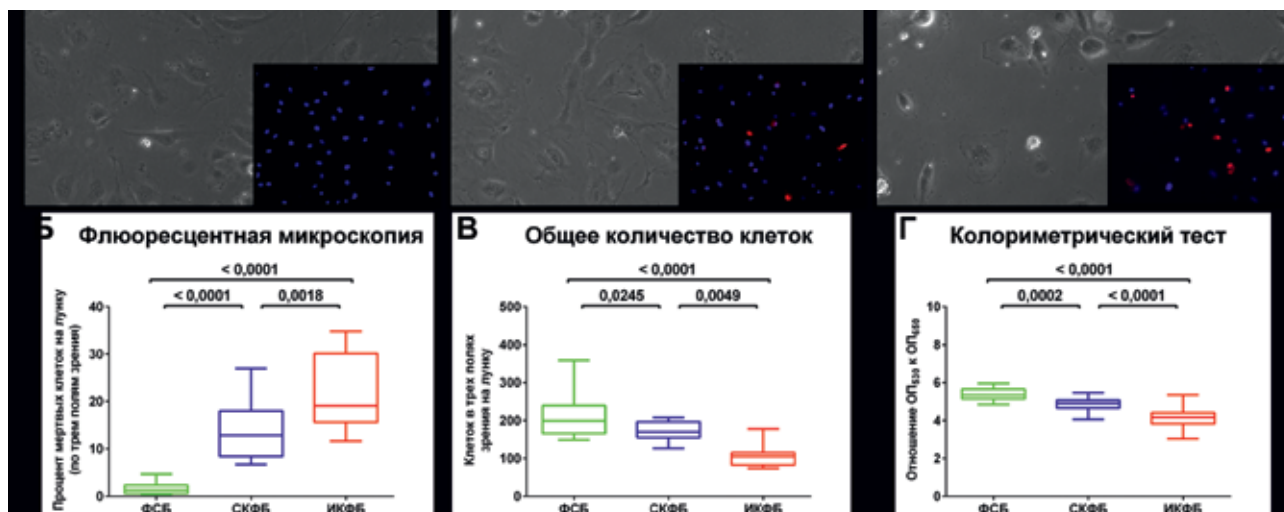


Рисунок 5. Сравнительная токсичность СКФБ и ИКФБ для конфлюэнтных культур первичных эндотелиальных клеток внутренней грудной артерии человека. ФСБ — фосфатно-солевой буфер. А — флюоресцентная микроскопия. Синяя окраска — Hoechst 33342 (живые клетки), красная — бромистый этидий (мертвые клетки), x200; Б — количественный анализ результатов флюоресцентной микроскопии. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 11, подсчет клеток проводили в трех полях зрения на лунку; В — подсчет общего количества клеток (живых и мертвых) на флюоресцентной микроскопии; Г — колориметрический тест. ОП₅₃₀ отражает нормальную жизнеспособность клеток, ОП₆₅₀ — сниженную. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 24. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха (границы «коробки») с обозначением минимального и максимального значений («усы»). Эксперименты проведены однократно

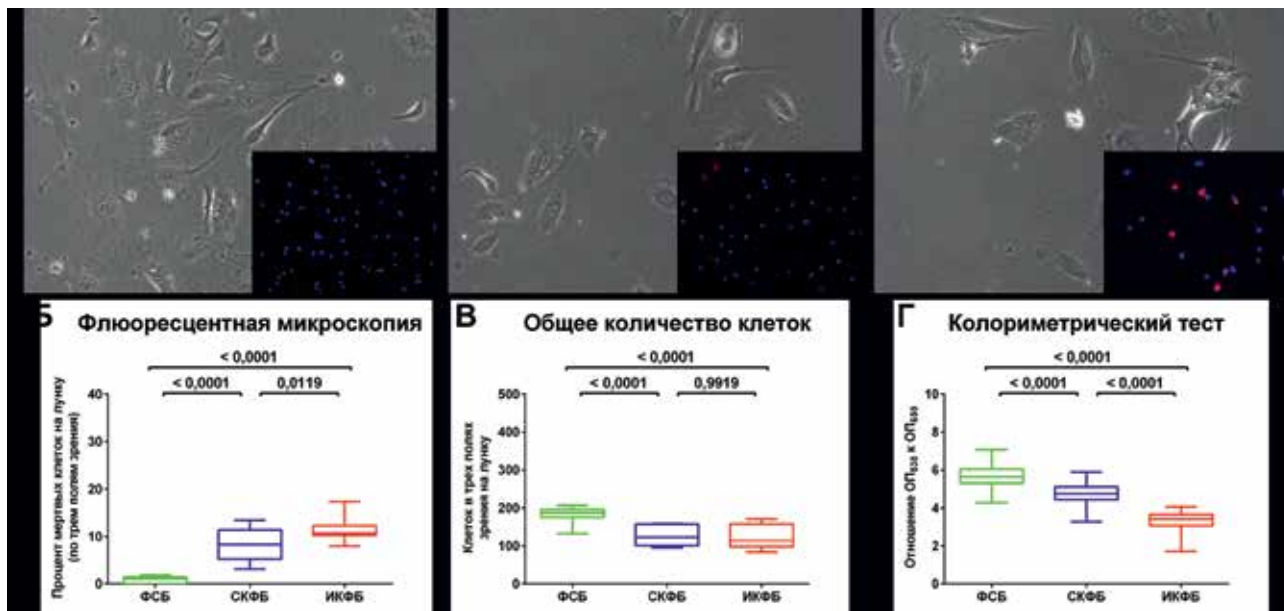
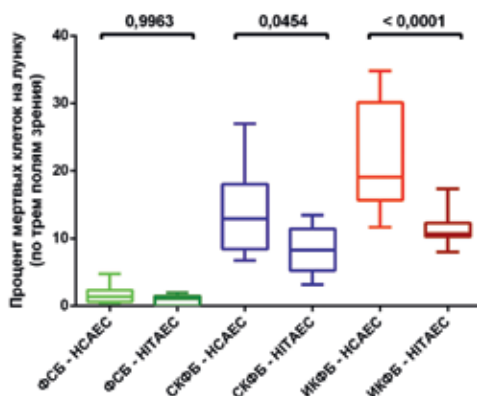


Рисунок 6. Сравнительная токсичность СКФБ и ИКФБ для конфлюэнтных культур первичных эндотелиальных клеток коронарной (НСАЕС) и внутренней грудной артерии (НТАЕС) человека (по данным флюоресцентной микроскопии). ФСБ — фосфатно-солевой буфер. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 11, подсчет клеток проводили в трех полях зрения на лунку. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха (границы «коробки») с обозначением минимального и максимального значений («усы»). Эксперимент проведен однократно

Сравнительная цитотоксичность

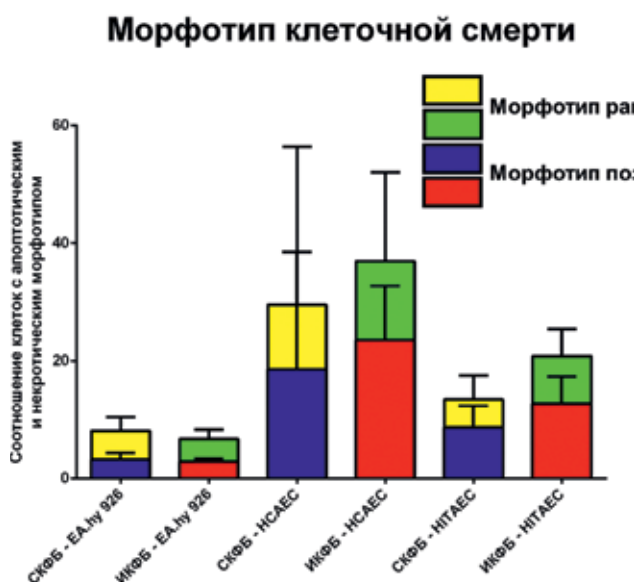


образование пузырей в плазматической мембране (блеббинг), что в итоге завершается формированием апоптотических тел, которые далее поглощаются клетками с фагоцитарной активностью и расщепляются в лизосомах (эффероцитоз) [23]. Некротический морфотип характеризуется отсутствием данных признаков, равно как и признаков аутофагии (вакуолизация цитоплазмы с последующим эффероцитозом), и не сопровождается поглощением останков клеток фагоцитами [23]. Исследование морфотипов и стадий смерти иммортализованных венозных и первичных артериальных эндотелиальных клеток под воздействием СКФБ и ИКФБ методом проточной цитометрии выявило клетки, гибнущие по апоптотическому морфотипу как на ранней, так и на поздней стадии (с сопоставимым соотношением клеток на данных стадиях), однако практически не обнаружило клеток, гибнущих по некротическому морфотипу, что согласуется с полученными нами ранее результатами [5]. Таким образом, можно предположить регулируемый, а не мгновенный характер гибели эндотелиальных клеток при воздействии бионов.

Выводы

Токсичность КФБ для культур эндотелиальных клеток определяется их формой (КФБ игольчатой формы значительно более цитотоксичны, чем сферические), однако как СКФБ, так и ИКФБ обладают выраженной эндотелиоток-

Рисунок 7. Оценка морфотипа и стадий клеточной смерти под воздействием СКФБ и ИКФБ на конфлюэнтные культуры иммортализованных венозных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926, первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC) и внутренней грудной артерии (HITAEC) человека. Морфотип раннего апоптоза — аннексин V-положительные и пропидия иодид-отрицательные клетки, морфотип позднего апоптоза — аннексин V и пропидия иодид-положительные клетки. Количество репликат (лунок культурального планшета) в каждой группе составило 8. Данные представлены в виде медианы (средняя линия) и межквартильного размаха («усы»). Эксперимент проведен однократно



сичностью. Эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии были менее чувствительны к воздействию обоих типов бионов в сравнении с эндотелиальными клетками коронарной артерии человека.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.08.2018

Принята в печать 18.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Larsson T.E., Olauson H., Hagström E. et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):333-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196675.
- Sun Z.L., Xie Q.Y., Guo G.L. et al. Serum fetuin-A levels in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:691540. doi: 10.1155/2014/691540.
- Heiss A., DuChesne A., Denecke B. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333-41. doi: 10.1074/jbc.M210868200.
- Wu C.Y., Young L., Young D. et al. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One.* 2013;8(9):e75501. doi: 10.1371/journal.pone.0075501.
- Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A. et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. doi: 10.1038/srep27255.
- Gimbrone M.A., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527.
- Yurdagul A., Finney A.C., Woolard M.D. et al. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochem J.* 2016;473(10):1281-95. doi: 10.1042/BJ20150844.
- Peng H.H., Wu C.Y., Young D. et al. Physicochemical and biological properties of biomimetic mineralo-protein nanoparticles formed spontaneously in biological fluids. *Small.* 2013;9(13):2297-307. doi: 10.1002/smll.201202270.
- Lebre F., Sridharan R., Sawkins M.J. et al. The shape and size of hydroxyapatite particles dictate inflammatory responses following implantation. *Sci Rep.* 2017;7(1):2922. doi: 10.1038/s41598-017-03086-0.
- Zhang B., Sai Lung P., Zhao S. et al. Shape dependent cytotoxicity of PLGA-PEG nanoparticles on human cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):7315. doi: 10.1038/s41598-017-07588-9.
- Nguyen L.K., Yee R.W., Sigler S.C. et al. Use of in vitro models of bovine corneal endothelial cells to determine the relative toxicity of viscoelastic agents. *J Cataract Refract Surg.* 1992;18(1):7-13.
- Rauen U., Noll T., Piper H.M. et al. Endothelial cell toxicity of preservation solutions: comparison of endothelial cells of different origin and dependence on growth state. *Cryobiology.* 1994;31(2):144-53.
- van Setten P.A., van Hinsbergh V.W., van der Velden T.J. et al. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int.* 1997;51(4):1245-56.
- Hauser S., Jung F., Pietzsch J. Human Endothelial Cell Models in Biomaterial Research. *Trends Biotechnol.* 2017;35(3):265-277. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.09.007.
- Perrotta I., Sciangula A., Concistrè G. et al. Internal mammary artery atherosclerosis: an ultrastructural study of two cases. *Ultrastruct Pathol.* 2014;38(3):199-203. doi: 10.3109/01913123.2013.868568.
- Brown R.A., Shantsila E., Varma C. et al. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med.* 2017;130(3):268-282. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022.
- He G.W., Fan L., Grove K.L. et al. Expression and function of endothelial nitric oxide synthase messenger RNA and protein are higher in internal mammary than in radial arteries. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):845-50. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.063.
- Gaudino M., Toesca A., Maggiano N. et al. Localization of nitric oxide synthase type III in the internal thoracic and radial arteries and the great saphenous vein: a comparative immunohistochemical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1510-5. doi: 10.1016/S0022-5223(03)00029-1.
- Broeders M.A., Doevendans P.A., Maessen J.G. et al. The human internal thoracic artery releases more nitric oxide in response to vascular endothelial growth factor than the human saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):305-9. doi: 10.1067/mtc.2001.113602.
- Vanhoutte P.M., Zhao Y., Xu A. et al. Thirty Years of Saying NO: Sources, Fate, Actions, and Misfortunes of the Endothelium-Derived Vasodilator Mediator. *Circ Res.* 2016;119(2):375-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306531.
- Tadjkarimi S., O'Neil G.S., Luu T.N., Allen S.P., Schyns C.J., Chester A.H., Yacoub M.H. Comparison of cyclic GMP in human internal mammary artery and saphenous vein: implications for coronary artery bypass graft patency. *Cardiovasc Res.* 1992;26(3):297-300.
- Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.

Роль материнских полиморфных вариантов гена HLA-G3'UTR 14-bp *ins/del в реализации генетического детерминирования риска формирования спорадических септальных врожденных пороков сердца без хромосомных болезней

А.В. ШАБАЛДИН^{1,2}, А.В. ЦЕПОКИНА¹, А.В. ПОНАСЕНКО¹, Е.В. ШАБАЛДИНА²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Россия

Резюме

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются ведущей патологией среди всех пороков и аномалий развития плода. Известно, что тератогенный эффект ксенобиотика будет максимально представлен при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион». Неоднократно показано, что женский гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del ассоциирован с репродуктивными потерями.

Цель исследования. Изучить распределение аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, имеющих детей с ВПС, носительниц вариантных генотипов HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del.

Материал и методы. Обследованы 103 женщины, у которых дети при рождении имели врожденный порок сердца без хромосомных заболеваний и родословной историей, а также 103 женщины (контрольная группа), родивших двух здоровых детей и более. Типирование полиморфных сайтов генов HLA-G 3'UTR 14-bp*ins/del, GSTM1 (rs74837985), CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136, rs762551); GSTT1 (rs2266633, rs2266637, rs2234953); GSTP1 (rs6591256, rs1695, rs1871042, rs1793068), GATA 6 (rs10454095) проводили методом RT-PCR.

Результаты. Показано, что у женщин основной группы, являющихся носительницами гомозиготного генотипа 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR, статистически значимо чаще встречались гетерозиготные генотипы GSTP1 (rs6591256) A/G ($p=0,01$; отношение шансов — ОШ=5,1, 2,57–10,27), GSTP (rs1793068) G/T ($p=0,01$; ОШ=5,1, 2,57–10,27), CYP1A2 (rs762551) A/C ($p=0,01$; ОШ=6,81, 3,35–13,73) и гомозиготный минорный генотип GSTP1 (rs1871042) T/T ($p=0,001$; ОШ=7,32, 3,62–14,76) по сравнению с группой контроля. В основной группе женщин G/G rs74837985 GSTM1 статистически значимо реже ($p=0,01$; ОШ =0,20, 0,06–0,59) встречался у носительниц 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR по сравнению с носительницами гетерозиготного генотипа 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR.

Заключение. В ходе исследования установлено, что при одновременном носительстве мутантных аллелей HLA-G и генов системы трансформации ксенобиотиков риски рождения детей с дефектом межжелудочковой перегородки выше, чем при носительстве изолированных мутаций.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, HLA-G, CYP 1A1, GSTP, GATA6.

Role of parents polymorphic variant of the gene HLA-G3'UTR 14-bp * ins / del The genetic determination implementation risk of formation sporadic septal congenital heart disease without chromosomal diseases

A.V. SHABALDIN^{1,2}, A.V. TSEPOKINA¹, A.V. PONASENKO¹, E.V. SHABALDINA²

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd, 650002.

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Voroshilova 22a, 650056.

Summary

Congenital heart defects (CHD) are the leading pathologies among all congenital malformations and fetal development abnormalities. It is known that the teratogenic effect of xenobiotic will be maximally presented in the case of disturbed immune interactions in the «mother-embryo» system. It has been repeatedly shown that the female homozygous genotype HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del is associated with reproductive losses.

The purpose of this study was to study the distribution of alleles and genotypes of xenobiotic biotransformation genes in women with children with CHD, carriers of variant HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del genotypes. Material and method: It was examined 103 women whose children had a ventricular septal defect (VSD) without chromosomal diseases and a pedigree history at birth, and 103 women (control group) who gave birth to two or more healthy children. The typing of polymorphic sites of the genes HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del, GSTM1 (rs74837985), CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136, rs762551); GSTT1 (rs2266633, rs2266637, rs2234953); GSTP1 (rs6591256, rs1695, rs1871042, rs1793068), GATA 6 (rs10454095) was

performed by the RT-PCR method. Mathematical processing was carried out using the application software STATISTICA 8.0 (StatSoftInc., USA) and SNPstats. Results: It was shown that the heterozygous genotypes GSTP1 (rs6591256) A / G ($p=0,01$, OR=5,1 (2,57–10,27)), GSTP (rs1793068) G / T ($p=0,01$, OR=5,1 (2,57–10,27)), CYP1A2 (rs762551) A/C ($p=0,01$, OR=6,81 (3,35–13,73)) and the homozygous minor genotype GSTP1 (rs1871042) T/T ($p=0,001$, OR=7,32 (3,62–14,76)) were statistically significantly more frequent in the main group of women who are carriers of the homozygous genotype 14-bp ins/ins HLA-G 3'UTR, in comparison with the control group. In the main group of women G/G rs74837985 GSTM1 statistically significantly less ($p=0,01$, OR=0,20 (0,06–0,59)) was found in carriers of 14-bp ins / ins HLA-G 3'UTR, in comparison with carriers of the heterozygous genotype 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR. Conclusion: It was found that with the simultaneous carrier of the mutant alleles of HLA-G and the genes of the xenobiotics transformation system, the risk of having children with VSD is higher, compared with the carriage of isolated mutations.

Key words: congenital heart diseases, HLA-G, CYP1A1, GSTP, GATA6.

Сведения об авторах:

Шабалдин Андрей Владимирович — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». E-mail: weit2007@yandex.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>.

Цепочкина Анна Викторовна — мл. научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». E-mail: seroav1991@gmail.com, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Понасенко Анастасия Валериевна — к. м. н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». E-mail: ponaav@kemcardio.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>.

Шабалдина Елена Викторовна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: weit2007@yandex.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) — наиболее распространенная патология среди всех врожденных и наследственных аномалий плода, что определяет их значимость в структуре перинатальной и младенческой смертности [1, 2]. С позиции генетического детерминирования эту патологию можно разделить как минимум на три группы: миссенс-мутации в генах, синдромальные ВПС при хромосомных заболеваниях и спорадические ВПС без хромосомных заболеваний.

На сегодняшний день, несмотря на высокие достижения в современной медицине, нет единого мнения об этиологии и патогенезе спорадических ВПС без хромосомных заболеваний, так как в большинстве случаев патология имеет многофакторное происхождение и возникает в результате взаимодействия комплекса факторов. Кроме того, остается нерешенной проблема прегабаритарного прогнозирования риска рождения ребенка с ВПС.

При формировании ВПС как многофакторной патологии важным звеном является система биотрансформации ксенобиотиков, обеспечивающая выведение химических токсинов, обладающих тератогенным эффектом. Известно, что тератогенный эффект ксенобиотика будет максимально представлен при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион» [3]. Неоднократно показано, что женский гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/ins ассоциирован с репродуктивными потерями и нарушенными иммунными взаимодействиями в системе «мать — эмбрион» [4]. Метаболизм ксенобиотиков предопределен генетически, и мутации в генах, кодирующих белки ферментов I и II фаз биотрансформации, влияют на функциональную активность фермента [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, имеющих детей с ВПС, носительниц вариантных генотипов HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, оно было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, все участницы подписали информированное согласие на собственное участие и участие своих детей в научном исследовании, в том числе и на проведение генетического тестирования.

Обследованы 103 женщины (основная группа), у которых дети (49 мальчиков и 54 девочки) при рождении имели ВПС, этиологически независимый от хромосомных аномалий, и 103 женщины (контрольная группа), родившие двух здоровых детей и более. Из семейного анамнеза женщин основной группы выяснено, что в их родословной по материнской и отцовской линии дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) не встречался. Средний возраст матерей основной группы был 26 лет (от 18 до 43 лет), а контрольной — 27 лет (от 19 до 44 лет); средний возраст отцов основной группы — 25 лет (от 18 до 40 лет), а контрольной — 28 лет (от 20 до 46 лет).

Проведено анкетирование матерей (оценка социальных и медицинских факторов) основной и контрольной групп. Основные разделы анкеты были посвящены социальным и медицинским факторам родителей: образование, вредные привычки, профессиональные вред-

ности, этажность проживания во время беременности, адрес проживания во время беременности, хронические болезни различных органов и систем организма, наследственная отягощенность как по ВПС, так и по другим заболеваниям, акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, особенности родов и перинатального периода. Качественные показатели были представлены двумя категориями: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака. Другие показатели отражались в соответствующей им размерности.

Сбор крови из локтевой вены у обследуемых женщин осуществляли в вакуумную пробирку с 0,1% ЭДТА в объеме 5 мл. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции [6].

Типирование HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del (rs1704) проводили с помощью амплификации полиморфных участков генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems, США), с дальнейшей электрофоретической детекцией в 3,0% агарозном геле.

Типирование полиморфных сайтов генов: GSTM1 (rs74837985), CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136, rs762551); GSTT1 (rs2266633, rs2266637, rs2234953); GSTP1 (rs6591256, rs1695, rs1871042, rs1793068), GATA6 (rs10454095) проводили с использованием флуоресцентномеченых зондов (Applied Biosystems, США) методом ПЦР в реальном времени по протоколу производителя.

После предварительного профилирования основную группу разделили на подгруппы по признаку выявленного носительства минорного генотипа ins/ins HLA-G 3'UTR.

Математическую обработку провели с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA) и SNPstats.

Анализ половозрастных характеристик проводили при помощи описательной статистики (медиана; 25-й и 75-й процентиля). Равновесие Харди – Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Об ассоциации разных аллелей и генотипов с заболеваниями судили

по величине отношения шансов (ОШ). Рассчитывали его 95% доверительный интервал (ДИ). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Анализ социальных, медицинских и наследственных факторов, полученных при анкетировании родителей, показал, что основная и контрольная группы не имели статистически значимых отличий по своей структуре. Полученные данные указывают на незначимую роль социальных, медицинских и наследственных факторов родителей в формировании спорадического септального ВПС без хромосомных нарушений у рожденных детей.

Проведенное молекулярно-генетическое тестирование показало, что распределение частоты генотипов HLA-G 3'UTR CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136); CYP1A2 (rs762551); GSTM1 (rs74837985); GSTT1 (rs2266633); GSTT1 (rs2266637); GSTT1 (rs2234953); GSTP1 (rs6591256); GSTP1 (rs1695); GSTP1 (rs1871042); GSTP (rs1793068); GATA6 (rs10454095) по всей выборке (без разделения на группы) не имело статистически значимых отличий от частот генотипов, рассчитанных в уравнении Харди – Вайнберга.

Исходя из рабочей гипотезы о первичных нарушениях в системе «мать – эмбрион/плод», детерминированных генами HLA-G, провели сравнение распределения полиморфного варианта гена HLA-G 3'UTR в группе женщин, имеющих детей с ВПС (основная группа) и в контрольной группе женщин, родивших здоровых детей.

Сравнение частот аллелей и генотипов HLA-G 3'UTR в группе женщин, родивших детей с ВПС, и в контрольной группе не выявило значимых различий по пяти моделям наследования (табл. 1).

Исследование распределения частот аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков среди женщин основной группы и контроля не выявило достоверных различий по пяти моделям наследования (табл. 2). В то же время было получено одно статистически значимое раз-

Таблица 1. Частоты генотипов HLA-G 3'UTR в основной и контрольной группах.

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа		Основная группа абс. %		ОШ (95% ДИ)	p
		абс.	%	абс.	%		
Кодоминантная	D/D	36	35,6	44	42,7	1	0,44
	I/D	53	52,5	51	49,5	0,79 (0,44–1,41)	
	I/I	12	11,9	8	7,8	0,55 (0,2–1,48)	
Доминантная	D/D	36	35,6	44	42,7	1	0,3
	I/D-I/I	65	64,4	59	57,3	0,74 (0,42–1,31)	
Рецессивная	D/D-I/D	89	88,1	95	92,2	1	0,32
	I/I	12	11,9	8	7,8	0,62 (0,24–1,6)	
Сверхдоминантная	D/D-I/I	48	47,5	52	50,5	1	0,67
	I/D	53	52,5	51	49,5	0,89 (0,51–1,54)	
Лог-аддитивная	---	---	---	---	---	0,76 (0,49–1,17)	0,21

Таблица 2. Определение вероятности связи носительства матерями определенных генотипов с рисками ВПС у их детей.

Ген	Код SNP	Генотип	Контрольная группа		Основная группа абс. %		ОШ (95% ДИ)	p
			абс.	доля	абс.	доля		
GSTP1	rs6591256	A/A	39	0,38	30	0,3	1	0,44
		A/G	51	0,5	58	0,586	1,48 (0,81–2,71)	
		G/G	12	0,12	11	0,11	1,19 (0,46–3,07)	
GSTP1	rs1695	A/A	48	0,47	35	0,368	1	0,34
		A/G	46	0,45	52	0,547	1,55 (0,86–2,79)	
		G/G	9	0,09	8	0,084	1,22 (0,43–3,47)	
GSTP1	rs1871042	C/C	45	0,44	38	0,384	1	0,49
		C/T	46	0,45	44	0,444	1,13 (0,62–2,06)	
		T/T	12	0,12	17	0,172	1,68 (0,71–3,95)	
GSTP1	rs1793068	G/G	40	0,36	31	0,313	1	0,42
		G/T	51	0,5	57	0,576	1,44 (0,79–2,63)	
		T/T	12	0,12	11	0,111	1,18 (0,46–3,04)	
GSTT 1	rs2266633	C/C	103	1	99	1	>0,05	1
GSTT 1	rs2266637	C/C	103	1	99	1	>0,05	1
GSTT 1	rs2234953	T/T	103	1	99	1	>0,05	1
CYP1A2	rs35694136	T/T	83	0,81	82	0,828	1	0,79
		T/-	19	0,19	17	0,172	0,91 (0,44–1,86)	
CYP1A2	rs762551	A/A	52	0,51	43	0,434	1	0,59
		A/C	39	0,38	45	0,455	1,40 (0,77–2,52)	
		C/C	11	0,11	11	0,111	1,21 (0,48–3,06)	
CYP1A1	rs1048943	C/T	12	0,12	6	0,61	1	0,17
		T/T	91	0,88	92	0,939	0,49 (0,18–1,37)	
GATA 6	rs10454095	C/C	35	0,35	48	0,485	1	0,023*
		C/T	60	0,59	40	0,404	0,49 (0,27–0,88)	
		T/T	6	0,06	11	0,111	1,34 (0,45–3,96)	

Примечание.* Значимое различие, $p < 0,05$.

личие по частоте встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфного сайта rs10454095 гена GATA 6, имеющего положительную ассоциацию с септальными ВПС (ДМЖП).

Принимая во внимание, что тератогенный эффект ксенобиотика будет максимально представлен при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать – эмбрион/плод», провели сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков в основной группе, разбитой по факту носительства минорного аллеля HLA-G 3'UTR 14-bp ins, ассоциированного с репродуктивными потерями и нарушенными иммунными взаимодействиями в системе «мать – эмбрион/плод» (табл. 3).

Представленные в табл. 3 статистически значимые различия получены только для основной группы женщин, имеющих гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins. Именно в этой группе статистически значимо чаще встречались гетерозиготные генотипы GSTP1 (rs6591256) A/G, GSTP (rs1793068) G/T, CYP1A2 (rs762551) A/C и гомозиготный минорный генотип GSTP1 (rs1871042) T/T. На этом этапе исследования было выявлено, что в основной группе с генотипом HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins достоверно

чаще, чем в контрольной группе, встречался гомозиготный мажорный генотип C/C гена септальных ВПС GATA 6 (rs10454095). Как видно из выше представленных данных, с основной группой в целом был ассоциирован минорный гомозиготный генотип T/T GATA 6 (rs10454095). Это принципиальное различие требует дальнейшего изучения.

Одновременно установлено, что в основной группе женщин с минорным гомозиготным генотипом ins/ins HLA-G 3'UTR 14-bp значимо реже встречался и гомозиготный минорный генотип G/G (rs74837985) GSTM1 ($p=0,01$; ОШ=0,20, 0,06–0,59), по сравнению с женщинами основной группы – носительницами гетерозиготного генотипа ins/del HLA-G 3'UTR 14-bp.

При анализе суммарных аллелей и генотипов всех выше исследованных полиморфных вариантов генов в основной и контрольной группах был выявлен суммарный генотип, ассоциированный с спорадическими септальными ВПС без хромосомных заболеваний – HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins, GSTP1 (rs6591256) A/G, GSTP (rs1793068) G/T, CYP1A1 (rs 1048943) T/T, GATA6 (rs10454095) C/C ($p=0,01$, ОШ=15,91 (4,34–58,25)).

Таблица 3. Положительные ассоциативные связи генотипов варибельных сайтов генов биотрансформации ксенобиотиков в сравнении представительниц подгрупп по варибельному сайту 3'UTR гена HLA-G с обследуемыми контрольной группы.

Полиморф гена	Генотип	1. ins/ins		2. ins/del		3. del/del		4. Контроль		ОШ (95% ДИ)	P _{1,4}
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
GSTP1 rs6591256	A/G	7	87,51	30	57,69	26	59,09	51	49,51	5,1(2,57–10,27)	0,01
GSTP1 rs1871042	T/T	4	50,00	10	19,23	8	18,18	12	11,65	7,32(3,62–14,76)	0,001
GSTP1 rs1793068	G/T	7	87,52	29	55,76	26	59,09	51	49,51	5,1(2,57–10,27)	0,01
CYP1A2 rs35694136	T/T	3	37,53	43	82,69	39	88,63	83	80,58	0,16 (0,077–0,315)	0,01
CYP1A2 rs35694136	T/-	5	62,51	9	17,31	5	11,36	19	18,44	8,16 (4,04–16,46)	0,01
CYP1A2 rs762551	C/A	7	87,54	24	46,15	18	40,90	39	37,86	6,81(3,35–13,73)	0,01
CYP1A2 rs762551	A/A	1	12,57	21	40,38	22	50,00	53	51,46	0,19 (0,094–0,381)	0,01
GATA6 rs10454095	C/C	7	87,52	27	51,92	18	40,91	36	34,95	6,81 (3,35–13,73)	0,01
GSTM1 rs74837985	G/G	3	37,54	38	73,07*	30	68,18	no	no	0,20 (0,06–0,59)	0,01

Примечание.* Дополнительный результат, описанный в тексте.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что септальные ВПС у детей не ассоциированы с материнскими генами HLA-G 3'UTR, несмотря на то что ранее описаны ассоциации носительства минорного аллеля и гомозиготного генотипа этого полиморфного участка гена с репродуктивными потерями [7]. Ассоциативных связей полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков у матерей с ВПС у детей также не получено, несмотря на то что, как уже говорилось выше, для этих полиморфных вариантов были получены взаимосвязи с септальными ВПС в исследованиях некоторых регионов Российской Федерации [8, 9]. Так как гены семейства GST кодируют белки второй фазы детоксикации ксенобиотиков, гены семейства цитохромов — первой фазы, можно предположить, что женщины, имеющие мутантные аллели этих генов, будут иметь нарушения в метаболизме ксенобиотиков и при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион/плод» эти метаболиты будут выступать потенциальными тератогенами. Поэтому наиболее важным считаем получение значимых ассоциаций полиморфизма материнских генов биотрансформации ксенобиотиков с детскими ВПС. Нами получены данные, что риск рождения детей с ВПС многократно возрастает у женщин, имеющих минорный гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins, ассоциированный, по данным литературы, с репродуктивными потерями [7].

Нами выявлена одна положительная ассоциация ВПС у детей с полиморфизмом материнского гена семей-

ства GATA — GATA6. Известно, что у позвоночных семейство GATA представлено 6 членами (GATA1–GATA6), однако высокая экспрессия в мезодермальных и эндодермальных тканях во время эмбриогенеза наблюдается только у трех: GATA4, GATA5 и GATA6 [10]. У человека GATA6 картирован на 18-й хромосоме (18q11.1-q11.2), содержит семь экзонов и кодирует белок, состоящий из 595 аминокислот. Мутация в сайте rs10454095 расположена в некодирующей области — интроне и сопровождается заменой одного пиримидинового основания (тимин) на другое (цитозин), что может оказывать влияние на эффективность транскрипции гена.

GATA6 содержит высококонсервативный ДНК-связывающий домен, экспрессирующийся при эмбриогенезе сердца и продолжающийся проявляться во взрослых кардиомиоцитах человека и экспериментальных животных. Помимо этого, GATA6 регулирует транскрипцию генов, которые активно экспрессируются во время эмбриогенеза и морфогенеза сердца [11]. Во время эмбрионального развития GATA-факторы регулируют дифференцировку клеток, пролиферацию и их выживание. Мутации GATA6 зарегистрированы для семейных случаев и спорадических больных ВПС в различных этнических популяциях. В структуре ВПС, ассоциированных с варибельностью GATA6, фигурируют различные пороки развития, в том числе дефект межпредсердной перегородки, атриовентрикулярный дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло и ДМЖП [11, 12].

Одним из возможных вариантов применения на практике полученных результатов исследования яв-

ляется создание генетической прегравидарной панели прогнозирования риска развития ВПС, в которую будут включены гены, контролируемые различные функции организма.

Заключение

1. В основной группе женщин, имеющих детей с ВПС, с генотипом ins/ins HLA-G 3'UTR 14-bp значимо реже встречался и гомозиготный минорный генотип G/G (rs74837985) GSTM1 ($p=0,01$; ОШ=0,20, 0,06–0,59).

2. В этой же группе женщин статистически значимо чаще встречались гетерозиготные генотипы GSTP1 (rs6591256) A/G, GSTP (rs1793068) G/T, CYP1A2 (rs762551) A/C и гомозиготный минорный генотип GSTP1 (rs1871042) T/T.

Таким образом, установлено, что при одновременном носительстве мутантных аллелей *HLA-G* и генов системы трансформации ксенобиотиков риски рождения детей с ДМЖП выше по сравнению с носительством изолированных мутаций.

Ограничение исследования

Несмотря на то что при проведении исследования придерживались правил надлежащей лабораторной практики, наше исследование имеет ряд ограничений: исследование является одноцентровым, малый объем выборки, возможность упустить другие значимые ассоциации из-за ограниченности выбора генов и их варибельных сайтов.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.10.2018

Принята в печать 17.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <http://www.eurocat-network.eu>.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия – 2014*. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: 2015. [Bokeriya L.A., Gudkova R.G. *Serdechno-sosudistaya hirurgiya – 2014*. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: 2015 (In Russ.)].
3. Glushkov A.N. Immunological mechanisms of adaptation to the low-weight chemical compounds in ontogenesis. *Medical hypotheses*. 2003; 61(3):405-411. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00183-X).
4. Xue S., Yang J., Yao F., Xu L., Fan L. Recurrent spontaneous abortions patients have more -14 bp/+14 bp heterozygotes in the 30UT region of the HLA-G gene in a Chinese Han population. *Tissue Antigens*. 2007; 69(1): 153-155. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.763_7.x.
5. Абилев С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология. *Природа*. 2012; 10: 39-46. [Abilev S.K. Chemical Mutagens and Genetic Toxicology. *Nature*. 2012; 10: 39-46].
6. Маниатис Т., Фрич Э. Сэмбрук Д. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. М.: Мир; 1984. [Maniatis T., Fritch E.H., Sambrook D. *Metody geneticheskoy inzhenerii. Molekulyarnoe klonirovanie*. M.: Mir; 1984. (In Russ.)].
7. Wang X., Jiang W., Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Tissue Antigens*. 2013; 81(2): 108-115. <https://doi.org/10.1111/tan.12056>.
8. Лазарев К.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Швецов Я.Д., Полоников А.В. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов Val432Leu гена CYP1B1, G590A гена NAT2 и C3435T гена ABCB1 у детей с изолированным дефектом предсердной перегородки в Краснодарском крае. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2013; 18 (161):152-157. [Lazarev K.U., Brayko O.P., Golubcov V.I., Shvetsov Y.D., Polonikov A.V. Molecular genetic analysis of polymorphisms VAL432LEU gene CYP1B1, G590A gene NAT2 and C3435T gene ABCB1 (MDR1) in children with the isolated atrial defect in Krasnodar region. *Belgorod State University Scientific bulletin. Series «Medicine. Pharmacy»*. 2013; 18 (161): 152-157. (In Russ.)].
9. Брайко О.П., Лазарев К.Ю., Полоников А.В., Голубцов В.И., Швецов Я.Д. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма Val432Leu гена CYP1B1 и G590A гена NAT2 у детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 5: 52-55. [Brayko O.P., Lazarev K.U., Polonikov A.V., Golubcov V.I., Shvetsov Y.D. The molecular and genetic analysis of polymorphism VAL432LEU gene CYP1B1 and G590A gene NAT2 in children associated with the isolated defect of interventricular development in Krasnodar region. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; 5: 52-55. (In Russ.)].
10. Zheng G.F., Wei D., Zhao H., Zhou N., Yang Y.Q., Liu X.Y. A novel GATA6 mutation associated with congenital ventricular septal defect. *International journal of molecular medicine*. 2012; 29 (6): 1065-1071. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.930>.
11. Wang J., Luo X.-J., Xin Y.-F., Liu Y., Liu Z.-M., Wang Q., Yang Y.-Q. Novel GATA6 Mutations Associated with Congenital Ventricular Septal Defect or Tetralogy of Fallot. *DNA and Cell Biology*. 2012; 31(11): 1610-1617. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1814>.
12. Wang X., Ji W., Wang J., Zhao P., Guo Y., Xu R., Sun K. Identification of two novel GATA6 mutations in patients with nonsyndromic conotruncal heart defects. *Molecular medicine reports*. 2014; 10 (2): 743-748. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2247>.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.006>

Возможность выявления семейной гиперхолестеринемии при остром коронарном синдроме (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома)

М.В. ЕЖОВ¹, С.А. БЛИЗНЮК¹, О.В. САГАЙДАК¹, В.А. ВЫГОДИН², У.В. ЧУБЫКИНА¹, Т.Е. КОЛМАКОВА¹, Е.В. ОШЕПКОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение и цель. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное наследственное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и преждевременным возникновением ишемической болезни сердца. Целью исследования была оценка частоты СГХС у пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС), поступивших в 2015 году в клиники, участвующие в федеральном регистре ОКС.

Материал и методы. В анализ включены данные 924 лиц, из них 554 (60%) мужчины, средний возраст 65 ± 12 лет, госпитализированных по поводу ОКС в 2015 году. При поступлении был выполнен сбор анамнеза для уточнения профиля риска и анализ крови с определением липидного профиля.

Результаты. Среди 924 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, частота возможной СГХС с уровнем общего ХС (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л составила 10% ($n=95$), из них 35% ($n=33$) — лица моложе 60 лет; артериальная гипертензия диагностирована в 85% случаев, сахарный диабет 2-го типа — у 15% участников, курение в настоящее время — 20%. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имели 65% ($n=62$) человек, из них 24% ($n=23$) лиц ранее перенесли инфаркт миокарда. Средний уровень ОХС составил $7,7 \pm 1,0$ ммоль/л, ХС ЛНП — $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л, триглицеридов — $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л. При поступлении только 4% ($n=4$) принимали статины. При пересчете исходного уровня ХС ЛНП среди больных, получавших статины в общей группе, доля больных с потенциальной СГХС возросла до 15% ($n=140$).

Заключение. Частота возможной СГХС среди больных, госпитализированных по поводу ОКС в 2015 году, достигла 10%, из них 2/3 уже имели атеросклеротические ССЗ. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о более высокой частоте СГХС среди пациентов, перенесших ОКС.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, статины, холестерин липопротеидов низкой плотности.

Prevalence of familial hypercholesterolemia in russian acute coronary syndrome registry

M.V. EZHOV¹, S.A. BLIZNYUK¹, N.V. LAZAREVA¹, O.V. SAGAYDAK¹, V.A. VYGODIN², U.V. CHUBYKINA¹, T.E. KOLMAKOVA¹, E.V. OSHCHERKOVA¹

¹Federal State budget organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of the Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str., 15a, Moscow, 121552.

²The National Medical Research Center of Preventive of the Ministry of the Russian Federation, Petroverigsky lane 10 page 3, Moscow, 101990.

Summary

Aims. Familial Hypercholesterolemia (FH) is a hereditary common disorder that is characterized by elevated level of low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C) and premature coronary heart disease (CHD). The aim of the study was to estimate the frequency of FH among patients with acute coronary syndrome (ACS), admitted in 2015 to clinics participating in the federal ACS registry.

Materials and methods. The database included 924 persons (554 (60%) men, mean age 65 ± 12 years), hospitalized with ACS in 2015. At the time of hospitalization for ACS were available medical history and lipid profile.

Results. Among 924 patients hospitalized for ACS, the frequency of possible FH (total cholesterol level $\geq 7,5$ mmol/l and/or LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l) was 10% ($n=95$), of which 35% ($n=33$) — persons younger than 60 years; hypertension is diagnosed in 85% of cases, diabetes mellitus — in 15% of participants, smoking — 20%. Atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) had 65% ($n=62$) people, of whom 24% ($n=23$) had previously suffered myocardial infarction. The mean level of total cholesterol was $7,7 \pm 1,0$ mmol/l, LDL-C was $5,8 \pm 0,8$ mmol/l, triglycerides was $1,7 \pm 0,9$ mmol/l, high-density lipoprotein cholesterol was $1,1 \pm 0,2$ mmol/l. At the time of hospitalization only 4% ($n=4$) used statins. When recalculating the baseline level of LDL cholesterol in patients who used statins in the general group, the part of patients with potential FH increased to 15% ($n=140$).

Conclusion. The frequency of possible FH among patients hospitalized for ACS in 2015 reached 10%, of which 2/3 already had atherosclerotic CVD. Therefore, the data may show a higher prevalence of FH in patients presenting with ACS.

Key words: registry, acute coronary syndrome, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, statins, low density lipoprotein cholesterol.

Сведения об авторах:

Ежов Марат Владиславович — д. м. н., проф., г. н. с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

Близнюк Светлана Александровна — аспирант отдела проблем атеросклероза; тел. 8 (906) 794-72-74; эл. почта: sabliznyuk@mail.ru (автор, ответственный за переписку), ORCID: 0000-0002-2619-1592.

Сагайдак Олеся Владимировна — к. м. н., м. н. с. отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: orcid.org/0000-0002-2534-8463.

Выгодин Владимир Анатольевич — с. н. с. лаборатории биостатистики.

Чубыкина Ульяна Валериевна — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2760-2792.

Колмакова Татьяна Евгениевна — к. м. н., врач отд. проблем атеросклероза.

Ошепкина Елена Владимировна — д. м. н., проф., г. н. с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний; orcid: 0000-0003-4534-9890.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее распространенным наследственным заболеванием, которое характеризуется повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и преждевременным возникновением ишемической болезни сердца (ИБС). Традиционно встречаемость гетерозиготной СГХС в общей популяции составляет 1 на 500 человек [1]. Развитие методов секвенирования и открытие новых генетических вариантов, обуславливающих развитие заболевания, могут способствовать увеличению показателей распространенности СГХС. По данным проведенного метаанализа, при сравнении результатов 19 исследований с использованием клинических и генетических методов диагностики распространенности гетерозиготной СГХС составила 1 на 250 человек [2].

С целью изучения распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 12 регионах России проводится исследование «ЭСССЕ-РФ» (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). В рамках исследования «ЭСССЕ-РФ» при обследовании жителей Тюменской и Кемеровской областей распространенность определенной СГХС, согласно модифицированному голландскому критерию, составила 1:407 человек, а вероятной СГХС — 1:148 [3].

Высокая распространенность СГХС и обусловленное ею существенное увеличение риска атеросклеротических ССЗ представляет собой серьезную проблему для здравоохранения. Недооценка и позднее выявление СГХС приводит к тому, что для многих пациентов первым проявлением заболевания становится острый коронарный синдром (ОКС). По данным многоцентрового исследования SPUM-ACS (Swiss Special Program University Medicine-Acute Coronary Syndrome), проведенного в Швейцарии в 2015 году среди 4778 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, у 1,6% выставлен вероятный или определенный диагноз СГХС согласно модифицированным критериям голландских клиник [4]. Частота СГХС была выше среди женщин моложе 60 и мужчин моложе 55 лет и достигла 4,8%, то есть у каждого двадцатого пациента [5].

В исследовании Европейского общества кардиологов EUROASPIRE IV (A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries), включающем более 7000 пациентов с ИБС, распространенность вероятной/определенной СГХС составила 8,3% и достигла 15,4% среди 2212 пациентов моложе 60 лет [6]. По результатам исследовательской программы, которая была проведена в Испании, среди 103 пациентов моложе 65 лет, перенесших ОКС и имеющих уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) более 160 мг/дл (4,14 ммоль/л), частота вероятной и определенной СГХС при применении голландских критериев и критериев Саймона Брума (Simon Broome Registry) составила 27,2% (28 лиц). При оценке результатов генетического анализа выявлено, что 40% (n=41) участников имели мутации, связанные с СГХС, из них 8,7% (n=9) являлись носителями патогенных мутаций. Следует отметить, что 4 и 3 пациента с подтвержденным генетическим тестированием диагнозом СГХС не соответствовали голландским и британским критериям соответственно [7]. В связи с тем, что исследование частоты СГХС у больных с ОКС в РФ не проводилось, работа в данном направлении представляется актуальной.

Материал и методы

Объектом исследования являлись данные пациентов Федерального регистра ОКС, который функционирует с 2008 года по настоящее время. Введение данных проводится на стационарном этапе лечения с использованием программного обеспечения, позволяющего аккумулировать и анализировать данные о пациентах с ОКС.

От всех больных, включенных в регистр, получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с федеральными законами от 27 июля 2006 года №152-ФЗ «О персональных данных» и №149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» данные поступают на сервер ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России в обезличенном виде по

сертифицированному безопасному каналу. Экспорт данных производится при помощи удаленного доступа к серверу через интерфейс сайта в сети Интернет.

Критериями исключения являлись застойная сердечная недостаточность и применение в прошлом афереза липопротеидов.

Методика обследования больных описана нами ранее [8]. Компьютерный анализ результатов исследования выполняли с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики. Для анализа количественных данных рассчитаны средние значения и стандартные отклонения. При сравнении межгрупповых различий был применен U-критерий Манна — Уитни. Для проверки гипотез о значимости различий между частотами, измеренными по номинальной шкале, использовали точный критерий Фишера.

Результаты

Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, была описана нами ранее [8]. Из общей когорты были отобраны лица, имеющие концентрацию об-

щего ХС (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 5,0$ ммоль/л, которые составили группу СГХС (95 пациентов). Из них 65% больных имели в анамнезе ССЗ и только 4 человека принимали статины.

Клиническая и биохимическая характеристика пациентов с СГХС в сравнении с общей когортой больных представлена в таблице.

В группе СГХС 35% (n=33) лиц были моложе 60 лет, что достоверно не отличалось от основной когорты (37%, n=306). В сравнении с общей когортой пациентов не наблюдали достоверной разницы по наличию факторов риска: артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, курения. В группе СГХС средний уровень ОХС и ХС ЛНП составил $7,7 \pm 1,0$ и $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно, что было существенно выше, чем в общей когорте. Диагноз «потенциальная СГХС» был выставлен в соответствии с модифицированными критериями голландских липидных клиник. Ввиду отсутствия данных семейного анамнеза и фенотипических признаков СГХС (наличие кожных и сухожильных ксантом, ксантелазм, липоидной дуги) при подсчете баллов были использованы сведения о возрасте и уровне ХС ЛНП. В соответствии с голландскими критериями число пациентов с вероятным диагнозом СГХС (6–8 баллов) составило 20% (n=19), при этом 1 па-

Таблица 1. Клиническая и биохимическая характеристика пациентов.

Показатель	Без СГХС (n=829)	СГХС (n=95)	p
Мужской/женский пол	501 (60%)/ 328 (40%)	53 (56%)/ 42 (44%)	0,4/ 0,4
Возраст, годы	65 ± 12	65 ± 13	1,0
Возраст <60 лет	306 (37%)	33 (35%)	0,7
Ожирение, ИМТ >30 кг/м ²	246 (30%)	31 (33%)	0,2
Курение в настоящее время/ курение ранее	185 (22%)/ 161 (19%)	19 (20%)/ 9 (20%)	0,7/ 0,7
Артериальная гипертензия	710 (86%)	85 (89%)	0,3
Хроническая почечная недостаточность	28 (3%)	1 (1%)	0,4
Сахарный диабет 2-го типа	141 (17%)	14 (15%)	0,7
ССЗ атеросклеротического генеза	575 (69%)	62 (65%)	0,4
ИБС	509 (61%)	59 (65%)	0,9
Перенесенный инфаркт миокарда	224 (27%)	23 (24%)	0,6
Чрескожное вмешательство	57 (7%)	5 (5%)	0,7
Перенесенный инсульт/ транзиторная ишемическая атака	79 (10%)	8 (9%)	0,9
Заболевание артерий нижних конечностей	51 (6%)	6 (6%)	1,0
ОХС, ммоль/л	$4,9 \pm 1,1$	$7,7 \pm 1,0$	< 0,0001
Триглицериды, ммоль/л	$1,7 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,9$	0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	< 0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,1 \pm 1,0$	$5,8 \pm 0,8$	< 0,0001
Статины	186 (22%)	4 (4%)	< 0,0001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЛВП – липопротеиды высокой плотности.

циент, имеющий уровень ХС ЛНП 8,9 ммоль/л, соответствовал определенной СГХС. Остальные 79 (79%) человек отвечали критериям возможной СГХС. В результате пересчета исходного уровня ХС ЛНП среди пациентов, принимавших статины, по формуле ХС ЛНП/0,7 число лиц с концентрацией ХС ЛНП > 5,0 ммоль/л достигло 140 (15%).

Обсуждение

Отсутствие данных об истинной распространенности СГХС, а также проблема ее несвоевременной диагностики и лечения актуальна во всем мире. В 2013 году Европейское общество атеросклероза выпустило экспертную статью, в которой отмечено, что в большинстве стран, включая США, Канаду, Японию, Италию, информация о диагностированной СГХС имеется менее чем в 1% случаев [9]. В исследовательской работе, проведенной в клинике Мейо (Рочестер), предложен алгоритм системного поиска больных с СГХС с помощью специально разработанного программного обеспечения, позволившего обработать информацию 130 000 резидентов графства Олмстед. Диагностический алгоритм основан на модифицированных голландских критериях и включает данные персонального и семейного анамнеза, физикального осмотра и уровня ХС ЛНП [10]. В этой же работе была предложена формула для определения исходной концентрации ХС ЛНП у больных, принимающих статины (ХС ЛНП/0,7).

Принимая во внимание, что 21% (n=190) лиц из общей когорты находились на гиполипидемической терапии, при расчете исходного уровня ХС ЛНП, число лиц с концентрацией ХС ЛНП > 5,0 ммоль/л составило 140 (15%) больных. Высокая встречаемость СГХС среди данной категории больных наглядно иллюстрирует проблему низкой выявляемости и недостаточной эффективности программ первичной и вторичной профилактики, существующих в настоящее время. Выявление высокой концентрации ХС ЛНП должно служить поводом для дальнейшего обследования: исключения вторичных гиперлипидемий, постановки фенотипического диагноза СГХС, диагностики коронарного и периферического атеросклероза. Активное выявление бессимптомных больных и своевременное начало гиполипидемической терапии позволит приостановить развитие атеросклеротического процесса и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Информированность о рисках отказа от гиполипидемической терапии позволит увеличить приверженность к лечению и вовлеченность пациентов в процесс каскадного скрининга и проведение регулярных обследований.

В соответствии с действующими рекомендациями с целью замедления атеросклеротического процесса и предотвращения его осложнений всем больным с СГХС должна быть назначена гиполипидемическая терапия. Целью лечения должно быть снижение концентрации ХС ЛНП на 50% от исходных значений, достигнутое высокоинтенсивным режимом гиполипидемической терапии: назначение аторвастатина 40–80 мг/сутки, розувастатина 20–40 мг/сутки или комбинации гиполипидемических препаратов.

При недостаточной эффективности или непереносимости статинов показано назначения ингибиторов PCSK9 (пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9) [11]. Основываясь на данных регистра SAFEHEART (Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia) для пациентов, имеющих уровень ХС ЛНП > 4,5 ммоль/л на фоне приема комбинированной гиполипидемической терапии и относящихся к категории высокого риска, целесообразно назначение ингибиторов PCSK9. Добавление ингибиторов PCSK9 у пациентов с тяжелой СГХС может снизить потребность в дорогостоящих и инвазивных процедурах афереза липопротеидов [12]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD 2 (PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia) у пациентов с клинически диагностированной гетерозиготной СГХС в двух группах, различных по режиму дозирования эволокумаба, было отмечено значимое снижение уровня ХС ЛНП на 12-й неделе лечения по сравнению с плацебо. В группе принимающих эволокумб каждые 2 недели по 140 мг снижение было отмечено на 59% и в группе приема по 420 мг 1 раз в месяц – на 61% [13]. Результаты двух рандомизированных исследований с применением алирокумаба ODYSSEY FH 1 и 2 (Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia not Adequately Controlled with Current Lipid-Lowering Therapy) продемонстрировали значительное снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с гетерозиготной СГХС на фоне терапии алирокумабом. Через 24 недели отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 57,9% в первом и на 51,4% во втором исследовании (p<0,0001). При повторном обследовании на 78-й неделе лечения доля снижения ХС ЛНП составила 51,8 и 52,1%, соответственно (p<0,0001) [14]. В 2018 году эксперты Европейского общества атеросклероза подготовили практические рекомендации, согласно которым применение ингибиторов PCSK9 показано гетерозиготным пациентам, не имеющим клинически диагностированного ССЗ, связанного с атеросклерозом, при концентрации ХС ЛНП > 4,5 ммоль/л на фоне лечения или ХС ЛНП > 3,6 ммоль/л при наличии дополнительных факторов риска: сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии (а), раннего развития ССЗ в семье [15]. При дополнительном анализе исследования ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) были отобраны 1257 пациентов с СГХС, перенесших ОКС и находившихся на максимально переносимой гиполипидемической терапии, период наблюдения составил 78 недель, в дальнейшем 838 больных получали алирокумаб и 419 человек – плацебо. На 24-й неделе у принимавших алирокумаб пациентов уровень ХС ЛНП снизился на 48,8% при приеме 75 или 150 мг и на 55% при приеме 150 мг. В группе алирокумаба отмечено значимое снижение апоВ, ХС не-ЛВП, ОХС и Лп (а) по сравнению с плацебо [16].

В России высокие показатели ССЗ и смертности во многом обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии и в том числе ее наследственных форм. Точное число больных в стране неизвестно, однако результаты

дополнительного анализа исследования «ЭССЕ-РФ» свидетельствуют о более высокой, чем 1:500, распространенности, что означает наличие не менее 500 000 человек с гетерозиготной СГХС среди взрослого населения РФ. Расчетное число больных СГХС в стране составляет не менее 287 000 человек, при этом истинная распространенность может оказаться выше. Разработка и внедрение в медицинскую практику современных и адаптированных клинических стандартов по диагностике и лечению СГХС позволит улучшить качество оказания медицинской помощи: способствовать назначению адекватной гиполипидемической терапии (высокие дозы статинов, эзетимиб и ингибиторы PCSK9) и достижению целевого уровня ХС ЛНП. Инструментом

эффективного мониторинга и платформы для научных исследований может служить Всероссийский регистр больных СГХС, создание которого ознаменовало собой важный этап в контроле СГХС в РФ [17]. Мы надеемся, что в дальнейшем скоординированная работа медицинских центров и расширение масштабов программы приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности и инвалидизации населения страны, особенно лиц трудоспособного возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.09.2018

Принята в печать 18.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3478–3490.
- Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7 (9): e016461.
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181148.
- World Health Organization. 1999. Familial Hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2015; 36 (36): 2438–45.
- De Backer G., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 169–175.
- Amor-Salamanca A., Castillo S., Gonzalez-Vioque E. et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (14): 1732–1740.
- Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018; 1 (30): 57–47. [M.V. Ezhov, N.V. Lazareva, O.V. Sagaydak et al. Prevalence of Dyslipidemia and Statins Use In Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2018; 1 (30): 57–47].
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3478–90a.
- Safarova M.S., Liu H., Kullo I.J. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SEARCH study. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1230–9.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.В. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016; 4 (25): 21–9. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.V. et al. Russian recommendations on the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2016; 4 (25): 21–9].
- Perez de Isla L., Alonso R., Mata N. et al. SAFEHEART investigators. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry. *Circulation.* 2017; 135: 2133–2144.
- Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 24; 385 (9965): 331–40.
- Kastelein J.J., Robinson J.G., Farnier M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28 (3): 281–9.
- Landmesser Ulf., Chapman M.J., Stock J.K. et al. Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal.* 2018; 39 (14): 1131–1143.
- Goodman S.G., Schwartz G.G., Bhatt D.L. et al. Use of high-intensity statin therapy post-acute coronary syndrome in the ongoing ODYSSEY OUTCOMES trial of alirocumab, a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, versus placebo: interim baseline data. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 153.
- Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017; 2 (27): 5–15. [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V. et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2017; 2 (27): 5–15]

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.007>

Госпитальные результаты коронарного шунтирования и течение раннего послеоперационного периода у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка: аргументы в пользу предоперационной подготовки левосименданом

В.П. ГАЗИЗОВА, Э.Е. ВЛАСОВА, Е.В. ДЗЫБИНСКАЯ, В.В. ГРАМОВИЧ, В.П. ВАСИЛЬЕВ, Д.М. ГАЛЯУТДИНОВ, А.А. ШИРЯЕВ, Р.С. АКЧУРИН

Институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Синдром низкого сердечного выброса — основное и наиболее опасное осложнение коронарного шунтирования (КШ) у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), повышающее госпитальную летальность. Снизить риск его развития — главная задача предоперационной медикаментозной подготовки. Помимо стандартных препаратов для лечения сердечной недостаточности (СН) с этой целью используется левосимендан, способный сохранять кислородный баланс ишемизированного миокарда на фоне положительного инотропного действия. Получены обнадеживающие результаты, сохраняется потребность в накоплении данных.

Материал и методы. Обследованы 59 пациентов с многососудистой коронарной болезнью и ФВЛЖ ≤ 35%, которым выполнено КШ. Из них 19 пациентов, оперированных в 2016–2017 годах, за 2–3 суток до операции в дополнение к стандартной терапии хронической СН получили предоперационную подготовку левосименданом (12,5 мг в течение 24 ± 10,5 часа, без болюса) и составили группу Л. Группу ретроспективного контроля К сформировали 40 пациентов, оперированных ранее, которые получали только стандартную терапию ХСН. Проведено сравнение госпитальных результатов КШ у больных обеих групп.

Результаты. При сходной длительности искусственного кровообращения проблемы при его отключении развивались в группе Л реже (5% против 20%), однако статистическая достоверность не достигнута по причине различной численности групп. Также отмечена тенденция к меньшей продолжительности послеоперационной инотропной поддержки (24 часа против 72 часов) у больных, получивших левосимендан; использовались более низкие дозы препаратов.

Заключение. При включении левосимендана в предоперационную подготовку больных с ишемической болезнью сердца с низкой ФВЛЖ определено прослеживается позитивный эффект на течение постперфузионного и раннего послеоперационного периодов. Исследование рассматривается как пилотное. На основании полученных данных принято решение о продолжении изучения эффективности препарата в аналогичной селективной группе больных с целью формирования весомой доказательной базы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, синдром низкого сердечного выброса, левосимендан.

In-hospital results of Coronary artery surgery and current of the early post-operative period in patients with low left ventricular ejection fraction: arguments in preoperative Levosimendan

V.P. GAZIZOVA, E.E. VLASOVA, E.V. DZYBINSKAYA, V.V. GRAMOVICH, A.A. SHIRYAEV, V.P. VASILIEV, D.M. GALYAUTDINOV, R.S. AKCHURIN

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center of Cardiology

Summary

Objective. Low cardiac output syndrome is the main complication of coronary artery bypass surgery (CABG) in patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF), which increases in-hospital mortality. To reduce the risk of this syndrome is the main goal of preoperative medical preparation. Levosimendan (L) in addition to standard therapy for chronic heart failure (CHF) is expected to be useful for this purpose due to its ability to maintain oxygen balance in ischemic myocardium and at the same time showing a positive inotropic action. Promising results have already received; there is still a need to accumulate more data.

Methods. 59 patients with multivessel coronary disease and LVEF ≤ 35% who underwent CABG were included. 19 patients received L, administered by a cardiologist, as infusion of 12.5mg for 24 ± 10.5h, without a bolus, 2 days before surgery (group L). 40 patients, operated earlier, made up the retrospective control group (group C). We compared in-hospital results of CABG in patients with LVEF ≤ 35% who was preoperatively treated only with standard therapy for CHF (group C) and who additionally received levosimendan (group L).

© Коллектив авторов

Results. While the duration of cardiopulmonary bypass was similar, the problems after weaning developed significantly less frequently in group L (5% vs 20%), however, statistical significance was not achieved due to the different size of the groups. We also noted a tendency for a shorter duration of postoperative inotropic support (24h vs 72h) in patients who received L as well as significantly lower doses of sympathomimetics used.

Conclusion. The inclusion of levosimendan in the preoperative preparation of CAD patients with low LVEF definitely has a positive effect on the CABG results and the course of the early postoperative period. The study is considered as a pilot. It is necessary to continue to form a significant evidence base and to confirm the cardioprotective effect of levosimendan in a similar selective group of patients.

Key words: heart failure, low cardiac output syndrome, levosimendan.

Сведения об авторах:

Акчурин Ренат Сулейманович — акад. РАН, проф., зам. гендиректора по хирургии ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.

Ширяев Андрей Андреевич — д. м. н., проф., руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.

Власова Элина Евгеньевна — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: docelina@yandex.ru.

Дзыбинская Елена Владимировна — д. м. н., ст. научный сотрудник отдела анестезиологии и защиты миокарда НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: edzybinskaya@bk.ru.

Грамович Владимир Владимирович — к. м. н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: vgramovich@yandex.ru.

Васильев Владислав Петрович — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.

Галяутин Дамир Мажитович — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. E-mail: cardio-paper@yandex.ru.

Газизова Виктория Петровна — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: viktoriia.barkar@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2904-2883 (автор, ответственный за переписку).

Введение

При рассмотрении вопроса о хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с низкой сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ) неизменным предметом обсуждения становится высокий риск развития синдрома низкого сердечного выброса (СНВ). Показано, что этот риск тем выше, чем более выражены клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) исходно, до операции [1]. В рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012 год) указывается, что некомпенсированная ХСН до операции является фактором риска развития острой сердечной недостаточности (ОСН) в периоперационном периоде [2]. Опыт коронарного шунтирования (КШ) больных с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), накопленный в отделе сердечно-сосудистой хирургии, также свидетельствует о том, что успех операции во многом зависит от степени компенсации сердечной недостаточности (СН) перед вмешательством. Дисфункция ЛЖ у кандидатов на КШ практически во всех случаях обусловлена обширным рубцовым поражением и/или гипертрофией миокарда на фоне многососудистого поражения коронарного русла. Согласно выводам исследований STICHES (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) и DDCD (Duke Databank for Cardiovascular Disease), КШ у этой категории больных улучшает отдаленный прогноз [3, 4]. В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2014 год) КШ у данной категории обозначено как показанное с классом до-

казательности IA [5]. Однако, несмотря на обнадеживающие отдаленные результаты, госпитальная летальность больных с низкой ФВЛЖ по-прежнему остается высокой по сравнению с больными с сохранной ФВЛЖ; основной причиной летальности является фатальная ОСН [6].

Ключевая роль в лечении ОСН принадлежит препаратам с положительным инотропным действием, таким как адреномиметики, сердечные гликозиды, ингибиторы фосфодиэстеразы III, инсулин. Однако они не решили проблему средне- и долгосрочного улучшения состояния и даже оказали негативное влияние на относительно отдаленные результаты лечения [7]. С 2000-х годов стал широко использоваться новый инотропный препарат группы кальциевых сенситайзеров — левосимендан [8]. Результаты многих исследований показали обнадеживающие результаты использования левосимендана в лечении послеоперационной ОСН [9–12]. Позже появились попытки интраоперационного применения левосимендана для профилактики и лечения постперфузионной СН [13, 14], а затем — использования его и до операции в качестве предоперационной медикаментозной подготовки больных с низкой ФВЛЖ [15, 16]. Однако эти исследования все еще немногочисленны, сохраняется потребность в накоплении данных.

Целью данного исследования явилась оценка госпитальных результатов КШ и параметров, отражающих течение раннего послеоперационного периода у пациентов с низкой ФВЛЖ, получивших дооперационную подготовку левосименданом в дополнение к стандартной терапии ХСН, и сравнение их с данными пациентов, не получивших левосимендан.

Материал и методы

В исследование на ретропроспективной основе были включены 59 пациентов — больные с ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, подтвержденным коронароангиографией, со стенокардией напряжения II–IV функционального класса (ФК), с клинической картиной ХСН II–III ФК, крупноочаговым постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) при давности инфаркта миокарда не менее 6 месяцев и с ФВЛЖ $\leq 35\%$. В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором или кардиостимулятором, а также с тяжелой сопутствующей патологией, самостоятельно влияющей на прогноз. Всем исследуемым больным выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК); в 26 случаях КШ сочеталось с аневризмомэктомией ЛЖ. До операции всем больным на аппарате Philips IE 33 выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) с определением ФВЛЖ, конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического (КСР) размеров ЛЖ, систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Для оценки жизнеспособного миокарда проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с гадолинием на томографе Siemens Avanto 1,5T. Уровень BNP определяли на иммунолюминесцентном анализаторе Architect i1000. Все пациенты до операции получали медикаментозную терапию, включающую ИАПФ/АРА, бета-блокатор, антагонист альдостерона, петлевой диуретик, аспирин (в некоторых случаях аспирин + антикоагулянт), статины. Подачу в операционную осуществляли только при достижении максимально возможной компенсации СН, которую оценивал кардиолог по клиническим данным и их динамике. С 2016 года при дооперационной подготовке больных с низкой ФВЛЖ мы применяем левосимендан. Препарат назначается карди-

ологом, вводится за 2–3 суток до операции в суммарной дозе 12,5 мг, без болюса, в течение $24 \pm 10,5$ часов, со скоростью инфузии от 0,05 до 0,1 мкг/кг/мин. В нашем исследовании пациенты, оперированные в период с 2016 по 2017 год и получившие левосимендан в дополнение к стандартной предоперационной терапии ХСН, составили исследуемую проспективную группу Л (n=19). Все пациенты с низкой ФВЛЖ, оперированные с 2010 по 2016 год и соответствовавшие критериям отбора, сформировали группу ретроспективного контроля, или группу К (n=40); они получали только стандартную терапию для лечения ХСН. Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим признакам (табл. 1). Тяжесть стенокардии оценивали в соответствии с Канадской классификацией, класс СН — согласно Нью-Йоркской классификации.

В обеих группах оценивали течение периоперационного периода согласно его общепринятому разделению на предперфузионный (время от начала операции до подключения ИК), перфузионный (время ИК) и постперфузионный (время от отлучения от ИК до окончания операции) этапы, а также раннего послеоперационного периода. Анализировали следующие события и параметры: необходимость экстренного подключения к ИК, проблемы при отлучении от ИК, длительность ИК, потребность в инотропной поддержке на различных этапах хирургии, нарушения ритма сердца, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с момента перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность инотропной поддержки, сроки пребывания в ОРИТ и госпитальный койко-день. Наибольшее внимание мы обращали на частоту проблем при отключении от ИК (так называемый failure to wean), которые фактически отражают развитие периоперационного синдрома низкого сердечного выброса.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа Л, n=19	Группа К, n=40	p
Возраст, годы	59 \pm 6	61 \pm 9	$\geq 0,05$
Мужчины, абс. (%)	18 (95)	33 (82)	$\geq 0,05$
ПИКС, абс. (%)	19 (100)	40 (100)	$\geq 0,05$
Стенокардия (CCS), абс. (%)			
II	2 (10)	8 (20)	$\geq 0,05$
III	14 (74)	25 (62)	
IV	3 (16)	7 (18)	
ФК ХСН (NYHA), абс. (%)			
II	15 (79)	32 (80)	$\geq 0,05$
III	4 (21)	8 (20)	
ФВЛЖ, %	33,5 (30;35)	35,0 (32;35)	$\geq 0,05$
КДР ЛЖ, см	6,6 (6,5;7,1)	6,5 (6,1;6,9)	$\geq 0,05$
СДЛА, мм рт.ст.	30 (27;39)	30 (27;39)	$\geq 0,05$
BNP, пг/мл	282 (119;618)	280 (112;632)	$\geq 0,05$

Таблица 2. Предперфузионный период

Показатель	Группа А, n=19	Группа К, n=40	Р
Проблемы до подключения к ИК (фибриляция желудочков, АВ-блокада 3-й степени, СНСВ), абс. (%)	2 (10)	5 (12)	0,9
Потребность в инотропах, абс. (%)	15 (79)	37 (92)	0,4

Результаты

При анализе непосредственных результатов КШ в общей когорте больных с ФВЛЖ $\leq 35\%$ нами отмечены удовлетворительные исходы: госпитальная летальность не зарегистрирована, частота развития периоперационного инфаркта миокарда составила лишь 1,7% (1/59).

Результаты анализа течения предперфузионного, перфузионного и постперфузионного периодов представлены в табл. 2 и 3, результаты анализа раннего послеоперационного периода — в табл. 4.

Основными проблемами предперфузионного периода были атриовентрикулярная (АВ) блокада 3-й степени, фибриляция желудочков и падение гемодинамики, потребовавшее введения кардиотоников или экстренного подключения ИК. Эти проблемы возникали одинаково часто у больных в обеих группах. В группе К нами отмечена статистически недостоверно более частая потребность в инотропной поддержке до подключения ИК.

При анализе характеристик перфузионного и постперфузионного периодов отмечено, что при одинаковой длительности ИК проблемы при его первичном отлучении встречались чаще (20% против 5%) в группе К; статистической достоверности также не достигли из-за различий в численности групп. Потребность в инотропной поддержке к концу операции встречалась одинаково часто в обеих группах, однако дозы адреналина, норадреналина, допамина были заметно больше в группе К.

Анализ параметров раннего послеоперационного периода показал, что пациентам, не получившим дооперационную подготовку левосименданом, чаще требовалась

Таблица 3. Перфузионный и постперфузионный периоды

Показатель	Группа А, n=19	Группа К, n=40	Р
Длительность ИК, мин.	119 (100;130)	111 (90;125)	0,8
Проблемы при отлучении от ИК, абс. (%)	1 (5,2)	8 (20,0)	0,4
Потребность в инотропах, абс. (%)	17 (89)	40 (100)	0,5
Максимальные дозы в конце операции			
допамин, мкг/кг/мин.	5	8	
адреналин, нг/кг/мин.	70	100	
норадреналин, нг/кг/мин.	50	120	

Таблица 4. Ранний послеоперационный период

Показатель	Группа А, n=19	Группа К, n=40	Р
Длительность ИВА, ч	8 (6;14)	12 (10;20)	0,67
Продленная ИВА (>24ч), абс. (%)	2 (10)	7 (17)	0,5
Длительность инотропной поддержки, ч	24 (4;96)	72 (48;144)	0,2
Фибриляция предсердий, абс.	4	10	0,76
ЖТ и ФЖ, абс.	4	6	0,44
Пребывание в ОРИТ, ч	45 (45;48)	55 (45;65)	0,4
Госпитальный койко-день	9 (7;10)	12 (8;14)	0,4

продленная ИВЛ (≥ 24 часов) и более длительная инотропная поддержка, что, полагаем, удлинит и пребывание в ОРИТ, и госпитальный койко-день.

Малое количество наблюдений в группе левосимендана и заметное различие в численности групп (в ретроспективную группу контроля мы включили не избранных, а всех без исключения больных с низкой ФВЛЖ, включенных в базу данных ОССХ с 2010 года и соответствующих критериям) не позволяет статистически подтвердить эффективность препарата в комплексной подготовке больных с СН. Однако описанная тенденция к улучшению течения периоперационного и раннего послеоперационного периодов, несомненно, заслуживает внимания и служит основой для планирования дальнейшего исследования.

Обсуждение

В нашем исследовании рассматриваются больные с низкой ФВЛЖ и жизнеспособным миокардом, у которых показания к хирургическому лечению определяются выраженной клинической картиной ИБС, тяжелым поражением коронарного русла, а следовательно, неблагоприятным как ближайшим, так и отдаленным прогнозом жизни. Реваскуляризация в этих случаях решает проблему тяжелой стенокардии и продолжающейся гибернции, изменяет долгосрочный прогноз. С учетом многососудистого поражения и важности максимально полной реваскуляризации при доказанном достаточно большом объеме функционально сохранного миокарда у наших больных методом выбора, безусловно, является хирургическое лечение. Однако само выполнение КШ с ИК у этой категории больных сопряжено с высоким риском развития периоперационной ОСН, особенно ОСН, проявляющейся невозможностью отлучения от ИК, в англоязычной литературе обозначаемой как failure to wean [17]. Уже доказано, что наибольшее число случаев этого осложнения «поставляют» больные с исходно низкой ФВЛЖ и клинической картиной ХСН; вот почему важно добиться максимально возможной компенсации СН до подачи больного в операционную. Применение левосимендана, обладающего инотропным, вазодилатирующим и кардиопротективным действием, дополнительно к обязательной стандартной терапии ХСН весьма

обосновано в предоперационной подготовке таких больных. Используя перечисленные свойства препарата в сроки его максимального действия, мы рассчитываем снизить риск развития СНСВ, минимизировать инотропную поддержку и попытаться добиться максимально ранней активизации больного. Именно способность левосимендана улучшать сократительную способность миокарда без увеличения потребности миокарда в кислороде коренным образом отличает его от катехоламинов, длительное применение которых, как известно, увеличивает летальность. Некоторые клиники за рубежом отдают предпочтение ингибиторам фосфодиэстеразы III, считая, что они не уступают левосимендану; в России, однако, эти препараты не зарегистрированы [8].

Первоначально левосимендан нашел свое применение в комплексном лечении уже развившегося послеоперационного синдрома низкого сердечного выброса.

C. Labriola и соавт. [11] применяли левосимендан в виде короткого болюса и последующей 12-часовой инфузии у больных с ОСН, развившейся после операций на сердце. Авторы отметили явное улучшение гемодинамики у пациентов, получивших левосимендан, и рекомендовали использовать его в краткосрочном лечении СНСВ.

В 2008 году R. Levin и соавт. [12] провели рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность левосимендана (инфузия 10 мкг/кг; затем 0,1 мкг/кг/мин. в течение 24 часов) и добутамина (стартовая доза 5 мкг/кг/мин.) у 137 (69 — группа левосимендана) больных с развившимся СНСВ через 6 часов после КШ. Диагностику СНСВ проводили на основании гемодинамических параметров, определенных при помощи катетера Swan-Ganz, критериями были давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≥ 16 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) $< 2,2$ л/мин./м² и сатурация венозной крови менее 60%. В группе больных, получивших левосимендан, наступало более быстрое и значимое улучшение гемодинамики, была меньшей потребность в инотропах (8,7% против 36,8%; $p < 0,05$), вазопрессорах (11,6% против 30,9%; $p < 0,05$) и внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) (2,9% против 14,7%; $p < 0,05$), отмечена более низкая госпитальная летальность (8,7% против 25%, $p < 0,05$) по сравнению с больными, получившими добутамин.

Позже появились сообщения об успешном использовании препарата в периоперационном периоде, преимущественно сразу после отключения от ИК [13]. В 2009 году в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании H. Eriksson и соавт. [14] показано достоверное преимущество левосимендана в отлучении от ИК по сравнению с плацебо. Обследованы 60 (30 — группа левосимендана) пациентов с ФВЛЖ $\leq 50\%$, которым выполнено КШ. Сразу после индукции анестезии вводили левосимендан в виде болюса 10 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,2 мкг/кг/мин. либо плацебо. У пациентов, получивших левосимендан, проблем при первичном отлучении от ИК не было ни в одном случае; в группе плацебо они возникли в 4 случаях ($p = 0,002$), причем даже повторное отлучение от ИК оказалось у них невозможным и потребовало подключения ВАБК.

С 2004 года накапливаются данные об успешном использовании препарата и в качестве дооперационного лечения.

L. Tritapepe и соавт. в 2009 году [15] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 102 (52 — группа левосимендана) пациентов, в котором левосимендан применяли в виде 10-минутной инфузии 24 мкг/кг непосредственно перед началом ИК. В исследуемой группе достоверно меньшими в сравнении с контрольной были время ИВЛ, пребывание в ОРИТ ($p < 0,01$); меньшему числу пациентов требовалась инотропная поддержка более 12 часов (18,0% против 3,8%; $p = 0,021$).

Уже с 2011 года левосимендан стали применять за 24 часа до операции на сердце у больных высокого риска, начиная его введение с болюса 10 мкг/кг и продолжая последующей 24-часовой инфузией. Так, в рандомизированном исследовании H. Leppikangas и соавт. [16] сравнивали эффективность левосимендана и плацебо у 24 (12 — группа левосимендана) пациентов с сохранной ФВЛЖ, которым выполнено КШ + вмешательство на аортальном клапане. Было показано, что в течение первых 4 суток после операции такие показатели, как СИ и ударный объем, были выше в группе левосимендана по сравнению с плацебо: 3,0 л/мин./м² против 2,4 л/мин./м² и 30 мл/м² против 25 мл/м² соответственно. В другом исследовании, выполненном R. Levin и соавт. [18], левосимендан за 24 часа до КШ применяли у 252 (127 — группа левосимендана) больных с ФВЛЖ $< 25\%$. В группе левосимендана достоверно реже развивался послеоперационный СНСВ (7,1% против 20,8%; $p < 0,05$) и достоверно ниже была госпитальная летальность (3,9% против 12,8%; $p < 0,05$).

На основании этих и других сообщений в 2015 году был сформулирован Европейский консенсус о целесообразности предоперационного введения левосимендана у больных с низкой ФВЛЖ [19–22]. Также эксперты пришли к мнению, что именно болюсное введение левосимендана ассоциировалось с высокой частотой развития побочных эффектов. Понимая, что препарат имеет дозозависимое действие, болюсное введение левосимендана посчитали нецелесообразным. Однако многие исследователи все-таки продолжают начинать введение левосимендана с болюсного [23].

В нашем исследовании мы рассматриваем исключительно больных с ИБС и ФВЛЖ $\leq 35\%$, имеющих абсолютные показания к КШ. Используя знание о сроках и максимуме действия препарата, мы посчитали целесообразным вводить его за 2–3 суток до операции. Особенностью нашего исследования является и то, что предоперационную подготовку левосименданом этих больных проводит кардиолог. По изложенным выше причинам мы не использовали болюсное введение. В своей практике мы не столкнулись со значимыми осложнениями: лишь в двух случаях была отмечена склонность к гипотонии, которая легко была скорректирована уменьшением скорости введения препарата.

В нашем исследовании госпитальная летальность у больных с ФВЛЖ $\leq 35\%$ не зарегистрирована. Поэтому мы сфокусировались на анализе возможного эффекта предоперационного введения левосимендана на параметры течения этапов операции и раннего послеоперационного периода. Малая численность исследуемой группы и разница в численности сравниваемых групп были причинами, не позволившими достичь статистической достоверности результатов. Однако определено, что больные, получившие препарат, продемонстрировали

более низкую частоту развития ОШН на этапе отхождения от ИК (5% против 20%). Наш первый опыт использования левосимендана для предупреждения СНСВ показал, что у пациентов, получивших его до операции, отмечена отчетливая тенденция к снижению потребности в инотропных препаратах на до- и постперфузионном этапе и в раннем послеоперационном периоде, а также, что особенно важно, к использованию явно меньших их дозировок. Это, как нам кажется, поможет ускорить активизацию больного и уменьшить койко-день. Мы рассматриваем проведенное исследование как пилотное. Обратится ли тенденция в достоверное различие, покажет дальнейшее накопление данных. На основании первоначального результата планируется изучение эффекта предоперационного введения препарата у наиболее тяжелого контингента — больных с низкой ФВЛЖ и некомпенсированной на момент операции СН.

Заключение

Получены хорошие ранние клинические результаты хирургического лечения ИБС у больных с ФВЛЖ ≤ 35 : го-

спитальная летальность не зарегистрирована, частота периоперационного инфаркта миокарда невысока. На основании проведенного анализа мы приходим к выводу, что у определенной категории больных включение левосимендана в программу предоперационной подготовки весьма обоснованно. Полагаем, что это больные, имеющие несомненные показания к КШ (многососудистое поражение коронарного русла и доказанный жизнеспособный миокард) и в то же время высокий риск периоперационной ОШН, обусловленной низкой сократительной функцией ЛЖ. Менее осложненный хирургический этап и более благоприятное течение раннего послеоперационного периода при использовании левосимендана позволяет оптимистично смотреть на перспективу хирургической реваскуляризации у этой наиболее сложной категории больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.01.2019

Принята в печать 27.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- С.В. Готье, А.Б. Миронков, С.А. Саховский и др. *Состояние проблемы реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка*, 2017; Т. XIX, №1: с 103–110. [S.V. Gautier, A.B. Mironkov, S.A. Sakhovsky et al. *Current state of myocardial revascularization in patients with severe left ventricular systolic dysfunction* 2017; Т. XIX, №1: с 103–110. (in Russ)]<https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-103-110>.
- Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, 2012.
- Eric J. Velazquez, M.D., Kerry L. Lee et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>.
- Eric J. Velazquez, Judson, B. Williams, Eric Yow et al. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012; 93 (2): 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.064>.
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2014.
- А.М. Чернявский, А.С. Несмачный, А.В. Бобосшко и др. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: непосредственные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2015;Т.19, №1: с 51–58. [A.M. Cherniavsky, A.S. Nesmachny, A.V. Boboshko et al. Surgical on-pump beating-heart treatment of ischemic patients with low LF ejection fraction: immediate results. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery* (2015)1: 51–58 (in Russ)].
- Л.А. Кричевский, В.Ю. Рыбаков, О.Г. Гусева и др. Применение левосимендана в кардионастезиологии. *Общая реаниматология*. 2011, VII; 4: с 60–66. [L.A. Krichevsky, V.Yu. Rybakov, O. G. Guseva et al. Use of Levosimendan in Cardiac Anesthesiology. *General Reanimatology*. 2011, VII; 4:60–66 (in Russ)].
- Рыбка М.М., Лобачева Г.В. Левосимендан. Первые 10 лет в клинической практике. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (5): с 80–84. [Rybka M.M., Lobacheva G.V. Levosimendan – The first 10 years in clinical practice. *Anesteziologyiya i reanimatologiya*. 2015; 60 (5): 80–84. (in Russ.)].
- Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J. et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting *Eur. Heart J*. 1998. V. 19. P. 660–668.
- R. Demeyere, P. Herijgers and W. Flameng Haemodynamic effects of levosimendan in patients during weaning from cardiopulmonary bypass *Critical Care*. 2002; 6(Suppl 1): P141 <https://doi.org/10.1186/cc1598>.
- Labriola C., Siro-Brigiani M., Carrata F., Santangelo E., Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(4):204–11.
- Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R. et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome // *Rev. Esp. Cardiol*. Vol. 61. P. 471–479.
- Lasonidou C, Karakasis T, Vasilidou G. Hemodynamic effects of the new calcium sensitizer levosimendan in cardiac surgical ICU patients [abstract A285]. *Crit Care*. 2004;8(Suppl 1): P83–90.
- Eriksson H.I., Alonon J.R., Heikkinen L.O. et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function // *Ann. Thorac. Surg*. 2009. Vol. 87. P. 448–454.
- Tritapepe L., De Santis V., Vitale D., Guarracino F., Pellegrini F., Pietropaoli P., Singer M. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth*. 2009; 102 (2): 198–204. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq367>.
- H. Leppikangas, K.Jarvela, T. Sisto, P. Maaranen, M. Virtanen, P. Lehto, S. Karlsson, T. Koobi and L. Lindgren. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery, *British Journal of Anaesthesia*. 106 (3): 298–304 (2011) doi: 10.1093/bja/aeq402.
- A.Mebazaa, A. A. Pitsis, A. Rudiger, W. Toller, D. Longrois, S.-E. Ricksten, et al. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery *Critical Care*. 2010, 14:201 <http://ccforum.com/14/2/201>.
- Levin R., Degrange M., Del Mazo C., Tanus E., Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // *Exp. Clin. Cardiol*. 2012. Vol. 17. P. 125–130.
- Lahtinen P., Pitkanen O., Polonen P., Turpeinen A., Kiviniemi V., Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo controlled trial. *Crit. Care Med*. 2011; 39: 2263–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227b97>.
- Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A. et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med*. 2012; 40: 634–4. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a>.
- R.H. Mehta, J.D. Leimberger, S. van Diepen, J. Meza, Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery (LEVO-CTS). *N Engl J Med*. 2017;376:2032–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616218>.
- W. Toller a, M. Heringlake b, F. Guarracino et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *International journal of cardiology*. 184 (2015) 323–326. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022>.
- Manoj K. Sahu, Anupam Das, Vishwas Malik I, Arun Subramanian I, Sarvesh Pal Singh, Milind Hote, Comparison of levosimendan and nitroglycerine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery, *Ann Card Anaesth*. 2016;19:52–8. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.173020>.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.008>

Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий различной степени выраженности

Е.И. ДЕНИСЕНКО-КАНКИЯ¹, Ф.Н. ЧАНАХЧЯН², Е.И. ВАСИЛЕНКО², М.Н. ВАХРОМЕЕВА³¹ГБУЗ «Городская клиническая больница 4 ДЗМ», Москва, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Известно, что дестабилизация атеросклеротической бляшки коронарных артерий (КА) играет ключевую роль в развитии осложнений хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Ранняя диагностика ишемии миокарда и определение субклинического стеноза КА с помощью неинвазивного метода визуализации сердца может стать важным методом в предотвращении развития сердечно-сосудистых осложнений у данной популяции больных.

Цель исследования. Определить выраженность преходящих нарушений перфузии миокарда, выявленных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда у пациентов со стенозами КА различной степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включен 231 пациент (средний возраст 62±10 лет). Проанализированы факторы кардиального риска. Всем пациентам проводили ОЭКТ миокарда по стандартному протоколу. Региональную перфузию миокарда оценивали с использованием стандартизированной 20-сегментной модели, на которой оценивали: SSS – общий счет снижения перфузии миокарда при нагрузке; SDS – общую разницу счета, соответствующую степени выраженности преходящей ишемии левого желудочка (ЛЖ). На основании полученных данных обследуемых пациентов классифицировали на группы: с нормальной перфузией (SSS<4), незначительной (SSS=4-6), умеренной и выраженной степенью снижения (SSS=7–12 и SSS≥13 соответственно) перфузии миокарда ЛЖ. Результаты SDS классифицировали как: отсутствие ишемии (SDS<2), умеренная преходящая ишемия (SDS=2-6) и выраженная преходящая ишемия (SDS≥7). Количественные показатели перфузии миокарда сравнивали с результатами инвазивной коронароангиографии (КАГ).

Результаты. Из 231 пациента у 69 (29,9%) по данным КАГ были выявлены стенозы до 20%, у 126 (54,5%) – стенозы 20–49%, у 36 (15,6%) – стенозы 50% и более. Сравнительный анализ количественных показателей перфузии миокарда (SSS и SDS) и результатов КАГ показал, что достоверные дефекты перфузии после нагрузки и преходящая ишемия ЛЖ определены в основном у пациентов со стенозами КА≥50% (47,2 и 63,9% соответственно, p<0,01). В группе пациентов со стенозами КА 20–49% у 42,1% показатели SSS соответствовали незначительной (25,4%) и умеренной (16,7%) степени снижения перфузии после нагрузки (p<0,01). При сопоставлении данных перфузионной сцинтиграфии миокарда выявлена связь между показателем SSS, наличием факторов риска и наличием сопутствующих заболеваний у пациентов с ИБС (p<0,05).

Заключение. Перфузионная ОЭКТ миокарда может использоваться в качестве метода выявления преходящей ишемии миокарда у пациентов со стенозами КА различной тяжести.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, перфузия миокарда, сцинтиграфия миокарда, необструктивное поражение, обструктивное поражение, коронароангиография.

Comparative analysis of myocardial perfusion imaging with SPECT results in patients with obstructive and non-obstructive CAD

E.I. DENISENKO-KANKIYA¹, F.N. CHANAKHCHIAN², E.I. VASILENKO², M.N. VAKHROMEVA³¹Clinical Hospital 4 of Moscow Healthcare Department²National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare of Russia³National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Healthcare of Russia

Summary

It is known, that vulnerable atherosclerotic plaque in coronary arteries (CA) is the primary mechanism responsible for complications of chronic CAD. Early determination of myocardial ischemia and subclinical CA stenosis using non-invasive cardiac imaging technique may become an important method to predict the development of major cardiac events in this patient population.

Goal of the study. Evaluation of the severity of transient myocardial perfusion defects detected by single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with CA stenosis of varying severity

© Коллектив авторов

Material and methods. Overall 231 patients (average age of 62 ± 10) were enrolled in the study. Factors of cardiac risk were assessed. All patients underwent myocardial SPECT according to standard protocol. Regional myocardial perfusion was evaluated using standardized 20-segmented model, where it was assessed: SSS – Summed stress score of myocardial perfusion severity; SDS – Summed difference score corresponding to severity of transient left ventricular (LV) ischemia. Based on the evidence found, the examined patients were stratified into groups: with normal perfusion ($SSS < 4$); mildly abnormal ($SSS = 4-6$); moderate and significantly abnormal ($SSS = 7-12$ and $SSS \geq 13$, respectively) severity of LV myocardial perfusion. SDS results were classified as: absence of ischemia ($SDS < 2$), transient moderate ischemia ($SDS = 2-6$) and transient severe ischemia ($SDS \geq 7$). Myocardial perfusion quantitative measures were compared with results of invasive coronary angiography (CAG).

Results. According to CAG results from 231 patients, stenosis was detected in 69 (29.9%) patients $\leq 20\%$, in 126 (54.5%) of 20-49% and in 36 (15.6%) $\geq 50\%$. Comparative analysis of myocardial perfusion quantitative measures (SSS&SDS) and CAG results has shown that reliable stress-induced perfusion defects and transient LV ischemia were observed mostly in patients with CA stenosis $\geq 50\%$ (47.2 and 63.9, relatively). In patient group with CA stenosis of 20-49% in 42.1% SSS measures were corresponding with mildly abnormal (25.4%) and moderate (16.7%) myocardial stress-induced perfusion severity ($p < 0.01$). When comparing data of myocardial perfusion scintigraphy it was found a correlation between SSS measure, presence of risk factors and comorbidities in patients with CAD ($p < 0.05$).

Conclusion. Perfusion SPECT may be useful as a detection method of transient myocardial ischemia in patients with stenosis of varying severity.

Key words: coronary artery disease, single photon emission computed tomography, myocardial perfusion, myocardial scintigraphy, non-obstructive disease, obstructive disease, coronary angiography

Сведения об авторах:

Денисенко-Канкия Екатерина Игоревна — зав. отделением лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ», Москва, ул. Павловская, д. 25, 115093. E-mail: eka2003@inbox.ru

Чанахчян Флора Николаевна — к.м.н., научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НИИИК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15а, 121552. E-mail: florachanakhchyan@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Василенко Елена Игоревна — к.м.н., зав. отделением лабораторией радиоизотопной диагностики НИИИК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, 3-я Черепковская, 15а, 121552. E-mail: veiradiolog@yandex.ru

Вахромеева Маргарита Николаевна — д.б.н., проф., зав. отделением радионуклидной и функциональной диагностики ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70, 105203. E-mail: mvakhromeeva@yandex.ru.

В России сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти, при этом сохраняется широкое распространение различных кардиальных факторов риска (ФР) [1]. Одной из основных причин смерти больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) остается острый коронарный синдром [2]. При этом развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) обусловлено не столько выраженностью стеноза коронарной артерии (КА), сколько последствиями трансформации стабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) в нестабильную даже при отсутствии гемодинамически значимого стеноза КА [3]. Инвазивная коронароангиография (КАГ) остается основным методом диагностики коронарной болезни сердца, позволяющий оценивать степень анатомического сужения КА у больных с подозреваемой или установленной ИБС. Как правило, наличие значимого стеноза КА при наличии доказанной ишемии миокарда в бассейне данной артерии является основанием для реваскуляризации миокарда [4]. К ограничениям инвазивной КАГ относится отсутствие возможности оценки стабильности АСБ и перфузионной значимости стенозов КА, ограниченная роль в оценке состояния миокарда у пациентов с необструктивным поражением КА [5].

В настоящее время интенсивно развиваются методы неинвазивной визуализации миокарда. Метод синхронизированной с электрокардиографией (ЭКГ) перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда, выполняемый в покое и после

нагрузочных проб, занимает приоритетное место в визуализации преходящей ишемии миокарда, диагностике и оценке прогноза ИБС [6]. Таким образом, представляется рациональным подходом сопоставление данных КАГ об анатомических особенностях коронарного русла и синхронизированной ОЭКТ, способной оценить перфузионную значимость выявленных поражений коронарных артерий у пациентов с ИБС различной степени выраженности, в сочетании с оценкой факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Материал и методы

В исследование включен 231 пациент (средний возраст 62 ± 10 лет), обследованный в отделении радионуклидной диагностики ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в период с 2014 по 2016 год и имеющий актуальные данные КАГ (не старше 3 мес. или не позже чем через 3 мес. после проведения скintiграфии миокарда). На момент поступления в Центр у 186 (80,5%) пациентов имелся промежуточный претестовый риск ИБС. У всех пациентов, включенных в исследование, определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и глюкозы в сыворотке крови. Были проанализированы основные факторы риска ССО — курение, мужской пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) [7]. Также было принято во внимание наличие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипер-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика обследуемых пациентов (средний возраст 62 ± 10 лет)

Параметр	Число пациентов (n=231)	
Мужчины, абс. (%)	147 (63,6)	
Промежуточный претестовый риск ИБС, абс. (%)	186 (80,5)	
Функциональный класс по CCS, абс. (%)	I	34 (18,3)
	II	103 (55,4)
	III	49 (26,3)
СД2, абс. (%)	63 (27,3)	
АГ, абс. (%)	212 (91,8)	
ХБП I-II стадии, абс. (%)	31 (13,4)	
ТИА и/или ОНМК, абс. (%)	35 (15,2)	
Дислипидемия, абс. (%)	194 (84,0)	
Курение, абс. (%)	98 (42,4)	
ИМТ, кг/м	$27,9 \pm 3,5$	

Примечание. CCS – Канадское кардиологическое общество.

тензия (АГ), сахарный диабет II типа (СД2), хроническая болезнь почек (ХБП) I–II стадии, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (табл. 1) [8]. В исследование не включали пациентов с ОИМ или реваскуляризацией миокарда в анамнезе.

Всем пациентам проводили нагрузочную пробу (проба с физической нагрузкой – ВЭМ-проба, или фармакологическая проба с использованием натрия АТФ). При пробе с физической нагрузкой радиофармпрепарат (РФП) вводили внутривенно на пике нагрузки, непосредственно перед ее прекращением при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений, при развитии ЭКГ-признаков ишемии миокарда или в случае преждевременного прекращения пробы по общепринятым критериям. При фармакологической пробе РФП вводили на 3-й минуте непрерывной инфузии сосудорасширяющего препарата. Вводимая активность РФП на «нагрузочном» этапе исследования составляла 300 МБк. Исследование миокарда в покое проводили в тот же день через 3 ч после первого исследования. Вводимая доза РФП в покое составляла 900 МБк. Сбор данных осуществляли через 40 мин. после введения РФП.

Перфузионную сцинтиграфию миокарда проводили на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670. Запись исследования синхронизировали по основному зубцу желудочкового комплекса ЭКГ пациента. Длительность сбора данных составила 12 мин.

Оценку перфузии миокарда ЛЖ на полученных томосцинтиграммах миокарда после нагрузочной пробы и в покое проводили с помощью количественного анализа с использованием программного обеспечения QPS (Cedars-Sinai Medical Center, США). Региональную перфузию миокарда оценивали на 20-сегментной модели. Перфузию каждого из 20 сегментов оценивали по 4-балльной шкале:

от 0 баллов (нормальная перфузия) до 4 баллов (выраженное снижение накопления РФП в соответствующем сегменте). При количественном методе анализа учитывали показатели SSS и SDS. В зависимости от показателя SSS, отражающего степень снижения перфузии при нагрузке, различали: нормальную перфузию ($SSS < 4$); незначительное ($SSS = 4-7$); умеренное ($SSS = 8-12$) и выраженное ($SSS \geq 13$) снижение перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ) при нагрузке соответственно. Показатели SDS, отражающие степень выраженности преходящей ишемии миокарда ЛЖ, классифицировали как: отсутствие ишемии ($SDS < 2$); начальная преходящая ишемия ($SDS = 2-7$) и выраженная преходящая ишемия миокарда ($SDS > 7$) [9].

КАГ выполняли пациентам по стандартной методике с оценкой тяжести стенозов основных КА. Пациенты с интактными КА или неровностями контуров составили 1-ю группу (стенозы $< 20\%$), во 2-ю группу включены пациенты со стенозами КА 20–49%, в 3-ю группу – $\geq 50\%$.

Статистическую обработку полученных в исследовании данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 10. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Сравнения трех групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллеса. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение в формате. Статистическую значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Межгрупповые различия трактовали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При обследовании 231 пациента в 1-ю группу вошли 69 (29,9%) пациентов, во 2-ю – 126 (54,55%), в 3-ю – 36 (15,58%). У пациентов 1-й и 2-й группы признаки ишемии миокарда не сопровождалась значимым атеросклерозом КА, что трактовали как микроциркуляторное нарушение перфузии. В 3-й группе отмечены достоверно более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП, более высокий ИМТ, а также чаще выявлялись ассоциированные заболевания – СД, ТИА/ОНМК, ХБП (табл. 2).

Пациентам чаще, чем фармакологическую пробу, проводили ВЭМ-пробу с использованием натрия АТФ (81,4 и 18,6% соответственно). У пациентов 1-й группы (стенозы КА $< 20\%$) чаще получали отрицательный результат нагрузочной пробы по сравнению с пациентами 2-й и 3-й группы (88,4, 73,6 и 47,2% соответственно, $p < 0,001$). Среди пациентов 3-й группы (стеноз КА $\geq 50\%$), напротив, превалировал положительный результат нагрузочной пробы (38,9% против 5,8% для 1-й группы и 11,9% для 2-й группы соответственно, $p < 0,001$). Сомнительные результаты нагрузочных проб превалировали во 2-й группе при наличии стеноза КА 20–50% (14,3% против 5,8% для 1-й группы и 13,9% для 3-й группы соответственно, $p < 0,001$).

При сравнительном анализе результатов количественной оценки перфузии миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ

Таблица 2. Сравнительная характеристика ФР и ассоциированных заболеваний у пациентов с ИБС при наличии различной степени стенозирования КА по данным КАГ

Параметр	Степень стенозирования КА			P
	1-я группа (< 20%, n=69)	2-я группа (20–49%, n=126)	3-я группа (≥50%, n=36)	
Возраст, годы	58±11	62±9	65±8	<0,01
ОХС, ммоль/л	5,5±1,5	5,6±1,1	6,3±1,2	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9±1,2	3,8±0,9	4,4±0,8	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,9	5,3±0,8	5,5±0,8	>0.1
ИМТ, кг/м ²	26,7±3,9	28,1±3,3	29,7±2,6	<0,001
АГ, абс. (%)	53 (76,8)	123 (97,6)	36 (100,0)	>0.1
СД, абс. (%)	15 (21,7)	31 (24,6)	17 (47,2)	0,01
Курение, абс. (%)	28 (40,6)	57 (45,2)	13 (36,1)	>0.1
ТИА/ОНМК, абс. (%)	3 (4,3)	21 (16,7)	11 (30,6)	0,06
ХБП, абс. (%)	0 (0,0)	18 (14,3)	13 (36,1)	<0,005

Таблица 3. Данные количественного анализа снижения перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке (SSS) по результатам С-ОЭКТ у пациентов при наличии различной степени стеноза КА по данным КАГ

Показатель SSS	Степень стенозирования КА			P
	1-я группа (< 20%, n=69)	2-я группа (20–49%, n=126)	3-я группа (≥50%, n=36)	
< 4	38 (55,1%)	70 (55,6%)	3 (8,3%)	<0,001
4-7	21 (30,4%)	32 (25,4%)	9 (25,0%)	
8-12	8 (11,6%)	21 (16,7%)	7 (19,4%)	
≥ 13	2 (2,9%)	3 (2,4%)	17 (47,2%)	

Таблица 4. Данные количественного анализа преходящей ишемии миокарда (SDS) по результатам С-ОЭКТ у пациентов при наличии различной степени стенозирования КА по данным КАГ

Показатель SDS	Степень стенозирования КА			P
	1-я группа (< 20%, n=69)	2-я группа (20–49%, n=126)	3-я группа (≥50%, n=36)	
< 2	25 (36,2%)	46 (36,5%)	3 (8,3%)	<0,001
2-7	35 (50,7%)	57 (45,2%)	10 (27,8%)	
≥ 7	9 (13,0%)	23 (18,3%)	23 (63,9%)	

Примечание. SDS – summed difference score (интегральный показатель преходящей ишемии миокарда).

нормальная перфузия миокарда после нагрузочной пробы в 3-й группе пациентов была выявлена лишь у 8,3% пациентов. У 91,7% больных были определены нарушения перфузии миокарда различной степени выраженности. При этом у 47,2% пациентов зарегистрированы выраженные дефекты перфузии миокарда после нагрузочной пробы (табл. 3).

В 3-й группе у большинства пациентов (63,9%) выявлена достоверная преходящая ишемия миокарда ЛЖ по значению SDS (табл. 4).

Обращают на себя внимание данные количественной оценки перфузии миокарда у пациентов 2-й группы (стеноз КА 20–50%). В данной группе пациентов, несмотря на то что в ней преобладали пациенты с нормальной перфузи-

ей (SSS<4–55,6%) и практически отсутствовали пациенты с выраженным снижением перфузии после нагрузки (SSS ≥ 13 – 2,4%), у 42,1% визуализировали снижение перфузии от незначительной (25,4%) до умеренной (16,7%) степени после нагрузки и, соответственно, умеренную (45,2%) и выраженную (18,3%) стресс-индуцированную ишемию миокарда ЛЖ (см. табл. 3, 4).

Сопоставление перфузионных показателей показало достоверную связь между SSS и наличием ассоциированных заболеваний при разной степени снижения перфузии миокарда. У пациентов с незначительной (SSS=4–7) и умеренной (SSS=8–12) степенью снижения перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке по результатам С-ОЭКТ более широкую распространенность имели АГ, СД, ОНМК/

Таблица 5. Выраженность снижения перфузии миокарда после нагрузочной пробы по результатам С-ОЭКТ (SSS) у пациентов с различными ассоциированными заболеваниями

Сопутствующие клинические состояния	Показатель SSS				p
	< 4 (n=111)	4–7 (n=62)	8–12 (n=36)	≥ 13 (n=22)	
АГ	97 (87,4%)	57 (91,9%)	36 (100,0%)	22 (100,0%)	0,04
СА	24 (21,6%)	15 (24,2%)	11 (30,6%)	13 (59,1%)	<0,005
ТИА/ОНМК	11 (9,9%)	10 (16,1%)	6 (16,7%)	8 (36,4%)	0,02
ХБП	12 (10,8%)	6 (9,7%)	5 (13,9%)	8 (36,4%)	<0,01

ТИА, ХБП, чем у пациентов с нормальной перфузией миокарда ЛЖ (SSS<4), p<0,05 (табл. 5).

Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что выполнение КАГ позволяет получить информацию преимущественно об атеросклеротическом поражении КА, которое приводит к анатомическому сужению просвета сосуда, тогда как при ОЭКТ миокарда можно оценить не только влияние стеноза КА на перфузию миокарда, но другие возможные причины нарушения кровоснабжения миокарда: вазоконстрикцию, эндотелиальную дисфункцию, микрососудистую дисфункцию, воспаление. В течение длительного времени считалось, что значимое поражение КА (т. е. коронарная болезнь сердца) является эквивалентом ИБС. Однако в течение последних лет было показано, что стратегии реваскуляризации у больных с ИБС, основанные только на анатомической оценке коронарного русла, не уменьшают общий риск развития ССО по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией [10]. В то же время к улучшению прогноза у пациентов приводила тактика, основанная на результатах функциональных и физиологических исследований [11]. В частности, важнейшим прогностическим фактором оказался объем преходящей ишемии миокарда, вызываемой как стенозами КА, так и нарушениями на уровне мелких сосудов и микроциркуляторного русла, невидимого при КАГ [12–14]. Более того, в последнее время имеется тенденция включать в понятие ИБС не только варианты заболевания с доказанной ишемией миокарда, но и с глобальным снижением резерва миокардиального кровотока, выявляемого только при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или динамической перфузионной ОЭКТ [15]. Возможности перфузионной ПЭТ с оценкой миокардиального резерва позволяют этому методу стать основным для оценки прогноза пациентов с подозреваемой ИБС и наличием гемодинамически незначимых стенозов КА [16]. Это связано с тем, что такие стенозы КА, как правило, представлены мягкой, формирующейся АСБ, имеющей наибольший риск дестабилизации и развития ОИМ, что подтверждают результаты КАГ у пациентов с ИБС, которым был выполнен тромболитизис в связи с развитием ОИМ [17].

Перфузионная ОЭКТ в настоящее время не обладает теми возможностями, которыми располагает ПЭТ, однако большая распространенность и меньшая стоимость выполнения ОЭКТ обуславливает необходимость

дальнейшего развития данного метода, что позволит увеличить его диагностическую ценность в кардиологической практике [18]. В частности, основой неинвазивной диагностики ИБС у пациента, направляемого на КАГ, становится правильный выбор нагрузочной пробы, максимально качественное ее выполнение, выполнение перфузионной ОЭКТ миокарда с оценкой не только перфузии, но и сократимости миокарда (С-ОЭКТ), а также сопоставление всех полученных данных с клиническим состоянием пациента, его ФР и ассоциированными заболеваниями. Так, в нашем исследовании сомнительный результат нагрузочной пробы чаще определялся в группе гемодинамически незначимых стенозов (20–49%), что позволяет заподозрить у этих пациентов снижение глобального миокардиального резерва даже при отсутствии очаговой преходящей ишемии миокарда. В то же время получение недиагностических результатов нагрузочной пробы диктует необходимость выполнения визуализирующих методов исследования миокарда, что увеличивает чувствительность диагностики ИБС [19].

Настоящее исследование направлено на оценку диагностической значимости С-ОЭКТ в диагностике ишемии у пациентов с подозреваемой или установленной ИБС в сочетании с различными ФР, ассоциированными заболеваниями и с различной степенью сужения КА по результатам КАГ. В нашем исследовании количественные показатели перфузии миокарда по данным ОЭКТ – SSS и SDS – достоверно коррелируют с результатами КАГ. Так, среди пациентов со стенозом КА 20–49% по данным КАГ при выполнении им сцинтиграфии миокарда были выявлены изменения перфузии миокарда: в 25,4% случаев при оценке результатов общего снижения перфузии после нагрузки в объеме начального снижения (SSS=4–7), а в 16,7% случаев – в объеме умеренного снижения перфузии после нагрузки (SSS=8–12), а также в 45,2% случаев при оценке результатов общей разницы счета в объеме начальной ишемии миокарда (SDS=2–7). Также нами было продемонстрировано, что у пациентов с гемодинамически незначимым стенозом КА (стеноз 20–50%) частота встречаемости ФР и сопутствующих заболеваний больше при сравнении с группой пациентов с сужением КА до 20%. На основании полученных данных можно выделить когорту пациентов, у которых сочетание определенных ФР сопряжено с высокой вероятностью наличия субклинического стеноза КА и наличием преходящей ишемии по данным ОЭКТ.

Заключение

Оценка клеточной перфузии миокарда ЛЖ с использованием ОЭКТ является одним из наиболее распространенных методов диагностики возможной ИБС и оценки тяжести ишемии при ранее установленной ИБС. В отличие от КАГ, отражающей анатомические особенности коронарных сосудов и степень их стенозирования, скintiграфия миокарда позволяет оценить нарушения перфузии миокарда ЛЖ на клеточном уровне в бассейне пораженных КА. По полученным результатам С-ОЭКТ позволяет идентифицировать группу больных с необструктивными стенозами КА (20–49%), у которых при наличии определенных ФР

ССО и/или сопутствующих заболеваний вероятность наличия преходящей ишемии миокарда и, следовательно, ухудшения прогноза, достоверно больше при сравнении с пациентами со стенозами КА <20%. Результаты перфузионной ОЭКТ уточняют алгоритм ведения заболевания и позволяют выбрать наиболее рациональное лечение, направленное на снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в данной популяции больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.12.2018

Принята в печать 08.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization (WHO). Russian.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;368(21):2004-2013. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1216063>.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
- Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, Grines CL, Griffin J, Clemson BS, Vince DG, Ziada K, Crowe T, Apperson-Hanson C, Kapadia SR, Tuzcu EM. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(10):1895-1900. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000084811.73196.1C>.
- Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии. *Кардиология*. 2018;58(6):61-69. [Ansheles AA, Sergienko IV, Sergienko VB. The current state and promising technologies of nuclear imaging in cardiology. *Kardiologia*. 2018;58(6):61-69. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.18087/cardio.2018.6.10134>.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons-Sel A, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
- D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-753. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, Buechel RR, Cuocolo A, van Eck-Smit BL, Flotats A, Hacker M, Hindorf C, Kaufmann PA, Lindner O, Ljungberg M, Lonsdale M, Manrique A, Minarik D, Scholte AJ, Slart RH, Tragardh E, de Wit TC, Hesse B. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1929-1940. <http://doi.org/10.1007/s00259-015-3139-x>.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Goslin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-1516. <http://doi.org/NEJMoa070829>.
- Чанахчян Ф.Н., Вахромеева М.Н., Тюрин В.П., Денисенко-Канкия Е.И. Критерии отбора пациентов старше 60 лет на некардиохирургические операции по результатам радиоизотопной диагностики. *Вестник Национального медико-хирургического Центра*. 2015;10(4):91-96. [Chanakhchyan FN, Vahromeeva MN, Tyurin VP, Denisenko-Kankiya EI. The selection criteria of patients over 60 years old undergoing non-cardiac surgery by myocardial perfusion imaging using nuclear methods of diagnostics. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2015;10(4):91-96. (In Russ.)].
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107(23):2900-2907. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41>.
- Hachamovitch R, DiCarli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 2008;117(21):2793-2801. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714006>.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, McCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-224. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>.
- Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbecq D, Dorbala S, Gropler RJ, Knuuti J, Schelbert HR, Travin MI. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2016;23(5):1187-1226. <http://doi.org/10.1007/s12350-016-0522-3>.
- Mayala HA, Bakari KH, Mghanga FP, Zhao Hui W. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease. *BMC Res Notes* 2018;11(1):566. <http://doi.org/10.1186/s13104-018-3667-0>.
- Tian J, Dauerman H, Toma C, Samady H, Itoh T, Kuramitsu S, Domei T, Jia H, Vergallo R, Soeda T, Hu S, Minami Y, Lee H, Yu B, Jang IK. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(7):672-680. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.052>.
- Аншелес А.А., Миронов С.П., Шулгин Д.Н., Сергиенко В.Б. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). *Лучевая диагностика и терапия*. 2016;7(3):87-101. [Ansheles AA, Mironov SP, Shulgin DN, Sergienko VB. Myocardial perfusion SPECT with CT-based attenuation correction: data

- acquisition and interpretation (guidelines). *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2016;7(3):87-101. (In Russ.).
19. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012;VII(2):10-16. [Ansheles AA, Shulgin DN, Solomyany VV, Sergienko VB. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2012;VII(2):10-16. (In Russ.).]

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.009>

Причины низкой чувствительности ЭКГ-диагностики нижнезаднего и заднебокового инфаркта

Г.В. РЯБЫКИНА, Д.В. АЛЕСЕНКО, А.В. СОБОЛЕВ

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

Резюме

Целью данной работы являлось выявление ограничений и ошибок интерпретации ЭКГ при постановке диагноза «инфаркт миокарда нижней локализации» в сравнении с возможностями ЭхоКГ. Были изучены ЭКГ в 12 отведениях и результаты трансторакальной ЭхоКГ 245 пациентов (187 мужчин и 58 женщин) в возрасте 49–90 лет с клиническим диагнозом «инфаркт миокарда нижней локализации», наблюдаемых в ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России в период с 2016 по 2017 год.

В 34,7% случаев результаты топической диагностики очагово-рубцовых изменений, по данным обоих исследований, совпадали. В 46,9% данные ЭхоКГ указывали на наличие нарушений локальной сократимости ЛЖ, по данным же ЭКГ, признаки очагово-рубцового поражения миокарда отсутствовали. Выявлялись случаи очагово-рубцовых поражений по результатам ЭКГ в 12 отведениях без нарушений локальной сократимости, соответствующих сегментов по результатам ЭхоКГ (18,4%).

В работе разбираются причины низкой чувствительности ЭКГ в диагностике нижнезаднего и заднебокового инфаркта.

Ключевые слова: электрокардиография, эхокардиография, инфаркт миокарда нижней локализации

Causes of low sensitivity ECG-diagnosis of inferoposterial and posterolateral myocardial infarction

G.V. RYABYKINA, D.V. ALESENKO, A.V. SOBOLEV

Federal State budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary

The objective of this work was to reveal ECG interpretation limitations and errors when diagnosing inferior myocardial infarction in comparison with the EchoCG possibilities. 12-lead ECG and transthoracic EchoCG results were studied in 245 patients (187 males and 58 females) at the age of 49 to 90 years clinically diagnosed with inferior myocardial infarction who were followed up at the Federal State Budget Institution National Medical Research Cardiology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation during the period from 2016 to 2017.

The localization diagnosis results of focal and cicatricial changes according to the data of both examinations coincided in 34,7% of cases. In 46,9% of cases, EchoCG data indicated left ventricular wall motion abnormalities, while ECG did not reveal any signs of focal and cicatricial myocardial lesions. 12-lead ECG revealed focal and cicatricial lesions without wall motion abnormalities of the corresponding regions according to the EchoCG results (18,4%).

The work thoroughly studies the reasons for low sensitivity of ECG when diagnosing inferior posterior and posterior lateral infarction.

Key words: electrocardiography, echocardiography, inferior myocardial infarction.

Сведения об авторах:

Рябыкина Галина Владимировна — д. м. н., профессор, зав. лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Алесенко Дарья Валерьевна — ординатор лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Соболев Александр Владимирович — д. т. н., ведущий научный сотрудник лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) — острый некроз сердечной мышцы, развивающийся в результате стойкого нарушения коронарного кровоснабжения, которое происходит чаще всего вследствие тромбоза или резкого сужения атеросклеротической бляшкой просвета сосуда [1].

Это заболевание занимает одно из ведущих мест среди инвалидизации и смертности населения не только в нашей стране, но и во всем мире, особенно в развитых странах. Более одного миллиона россиян ежегодно умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, из них 607 тысяч — от инфаркта миокарда [2]. Рост заболеваемости в последние десятилетия в сочетании с тяжелым исходом болезни свидетельствуют о большом социальном значении этой патологии.

Несмотря на наличие таких методов диагностики ИМ, как исследование кардиотропных ферментов, биологических маркеров, эхокардиографии, сцинтиграфии и коронарографии, ЭКГ до настоящего времени является одним из ведущих методов диагностики ИМ. ЭКГ-диагностика ИМ основывается на сердечной электрофизиологии, свойствах электрокардиографических систем отведений, математическом моделировании, а также сопоставлении ЭКГ с результатами патологоанатомических исследований [3].

Чувствительность в целом ЭКГ-12 в диагностике раннее перенесенного ИМ составляет около 65%, а специфичность варьирует от 80 до 95% [4]. Чувствительность ЭКГ по отдельным локализациям ИМ значительно варьирует. Так, по данным де Луна [4], при нижне-задне-боковой локализации ИМ чувствительность его диагностики составляет около 20% при специфичности 94%. Чувствительность визуализирующих методов превосходит чувствительность метода ЭКГ. Однако в клинической практике ЭКГ благодаря доступности, удобству, надежности и экономичности является наиболее распространенным методом диагностики очагово-рубцового поражения миокарда.

Особенности выявления перенесенных ИМ связаны со многими факторами, главными из которых являются размер инфаркта, его расположение в различных слоях миокарда, время их активации, направление оси информативных отведений по отношению к вектору некротического очага. В зоне инфаркта миокарда островки коллагеновых рубцов перемежаются с жизнеспособным, электрически активным миокардом, создающим

локальное электрическое поле в инфацированном регионе. Понимание этой сложной геометрии является предпосылкой к рациональной интерпретации изменений поверхностной ЭКГ. Активная область локальной электропроводимости быстро изменяется и существенно варьирует по мере продвижения вокруг инфаркта через жизнеспособный субэпикард. Локальные нарушения, вызванные этой неоднородностью клеток в зоне инфаркта, обычно последовательного фронта активации, приводят к значимому увеличению высокочастотных расщеплений и насечек в комплексе QRS. Изменения QRS наиболее значимы в отведениях, ось которых перпендикулярна продвигающемуся по миокарду волновому фронту, и появляются, естественно, в тот момент QRS, когда наступает активация инфацированной зоны.

Основным признаком перенесенного ИМ является наличие зубца Q в тех или иных отведениях. Зубцы Q относятся к изменениям начальной части желудочкового комплекса, и они регистрируются, когда нарушения деполяризации происходят в первые 40 секунд от начала деполяризации. В случаях, когда инфарктная зона находится в областях сердца, охватываемых возбуждением позже (60 мс), патологических знаков в виде зубца Q появиться не может. В этих случаях зона ИМ оказывается нераспознаваемой при съемке ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. К такой локализации можно отнести ИМ базальных областей: задней, заднебоковой и нижнезадней. Этим объясняются основные ограничения традиционных методов ЭКГ-диагностики ИМ.

Для улучшения качества электрокардиографической диагностики широко используются дополнительные топографические грудные отведения ЭКГ. Так, при высоком переднем ИМ используются отведения V2-V4 на 2 ребра выше. Необходимость в данных отведениях возникает при низкой амплитуде зубца R в V1-V4. При боковом ИМ, особенно при дифференциальной диагностике синдрома RS в V6 (боковой ИМ, блокада левой передней ветви или отклонение верхушки ЛЖ назад при выраженной гипертрофии и т.д.), используется грудное отведение V7. Для диагностики ИМ правого желудочка используются правые грудные отведения (наиболее информативные — V3R-V4R).

Большее число дополнительных отведений (более 100), так называемый меппинг-метод (Body Surface Potention Mapping — BPSM), в настоящее время в клинической практике используется нечасто, однако данные

исследования стали классикой в ЭКГ-диагностике очагово-рубцового поражения миокарда [3, 5–11].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что, когда в мышце развивается ишемия, ее движения изменяются почти мгновенно и основным проявлением ишемии миокарда считается диагностика нарушения сократимости [1]. Поэтому в ЭхоКГ определение ограниченного движения стенки используется как критерий ишемии миокарда. Это чувствительный, но не всегда специфичный признак, так как движение стенки миокарда может быть обусловлено влиянием компенсаторного гиперкинеза прилежащих к зоне ишемии участков миокарда, блокады левой ножки пучка Гиса, перегрузкой правого желудочка, WPW-синдромом, влиянием электрокардиостимулятора. Наиболее специфичным признаком ишемии миокарда принято считать изменение его систолического утолщения [12]. Возможность выявлять нарушения локальной сократимости делает ЭхоКГ более чувствительным методом по сравнению с ЭКГ [13], однако в некоторых случаях ЭхоКГ не распознает ИМ при убедительных электрокардиографических и клинических данных.

В связи с этим тема электрокардиографической диагностики очагового поражения преимущественно нижней и прилегающих к ней областей миокарда левого желудочка в сопоставлении с данными ЭхоКГ остается весьма злободневной и актуальной.

Целью данной работы являлось выявление ограничений и ошибок интерпретации ЭКГ при постановке клинического диагноза «инфаркт миокарда нижней локализации» в сравнении с возможностями ЭхоКГ.

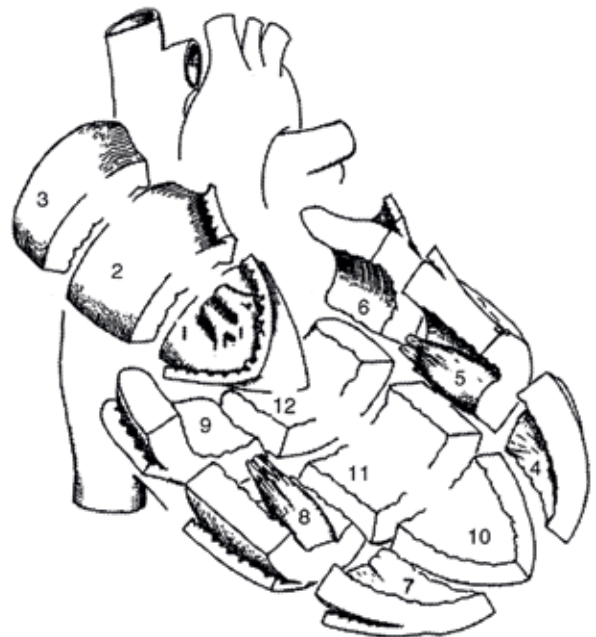
Материал и методы

В исследование было включено 245 пациентов (187 мужчин и 58 женщин) в возрасте 49–90 лет, поступивших в ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России в период с 2016 по 2017 год с клинически подтвержденным диагнозом «инфаркт миокарда нижней стенки». Среди инструментальных диагностических методов у этих пациентов использовалась регистрация ЭКГ в 12 отведениях и проведение трансторакальной ЭхоКГ.

В клинике НИИ кардиологии НМИЦ для регистрации ЭКГ используется система Easy ECG («АТЕС МЕДИКА», Россия). Данная система используется в НМИЦ кардиологии с 2010 года и позволяет регистрировать, хранить в оцифрованном виде и проводить автоматический анализ ЭКГ-12 (измерять параметры зубцов, интервалов RR, P, PQ, QRS, QT, формировать синдромальные заключения). Полученная информация хранится в электронной базе данных кардиоцентра.

Патологические изменения комплекса QRS, которые используются для определения наличия очаговых изменений миокарда в данной работе, сводятся к широко используемому критерию: $Q \geq 30$ мс II, III, avF, I, V4, V5, V6; $avL, R V1 \geq 40$ мс, $R V2 \geq 50$ мс [15, 21]. Эти критерии обладают высокой специфичностью у лиц 40–50 лет, при этом у молодых людей специфичность падает за счет появления большого количества ложноположительных резуль-

Рисунок 1. Схема зонирования отделов сердечной стенки при электрокардиографической топической диагностике ИМ (обзор справа). Миокард левого желудочка предлагается делить на три главных отдела: апикальный, средний и базальный. В каждой из этих областей рассматриваются несколько сегментов: в верхушечной – 1, 7, 10, 4, базальном – 9, 3, 6, 12, в среднем отделе – 2, 8, 11, 5. Схема рекомендована в 1983 году Комитетом по номенклатуре сегментов миокардиальной стенки [18], разработанной при картировании 24 отведений ЭКГ. Из указанных сегментов складываются четыре стенки миокарда левого желудочка: передняя, в том числе передне-перегородочная, (1, 2, 3, 4, 5, 6), боковая (10, 11), задняя (9, 12) и нижняя (7, 8).



татов. Обширный передний ИМ предполагает наличие патологических зубцов QV1–V6, I, avL; нижний ИМ — патологические зубцы Q в отведениях от конечностей — II, III, avF. Непрямыми признаками наличия очагов поражения преимущественно нижней и нижнезадней локализации могут служить депрессия сегмента ST в правых прекардиальных отведениях и уширение зубца RV1–V2. Эти признаки чаще всего ассоциируются с поражением базальных отделов ЛЖ. Особое значение уделяется оценке элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях при специфических изменениях начальной части желудочкового комплекса для определения свежих очаговых изменений, в том числе при распространении ИМ на правый желудочек. Однако изолированная элевация сегмента STV1–V2 в нашей работе не оценивалась, так как этот признак часто присущ нормальной ЭКГ, а исследуемый материал касался рубцовой стадии преимущественно нижнего ИМ с возможным вовлечением смежных областей.

Аналогично эхокардиографическому делению стенок левого желудочка на сегменты в электрокардиографиче-

Таблица 1. Соответствие поражения КА изменениям на ЭКГ и анатомическим зонам ЛЖ при делении миокарда левого желудочка на сегменты. Адаптировано по [3] и [20].

Пораженная КА	Локализация ИМ	ЭКГ 12	Сегменты
ПНА Проксимальный отдел	Обширный передний	Q/QS V1-V6, I,avL	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10
Дистальный отдел	Передневерхушечный, переднебоковой	Q/QS V1-V4, или I,avL, V5-V6	
ОА	Заднебоковой	R V1=40 мс RV2=50 мс Q/QS V5, V6, I, AVL	10, 11, 12
ПКА и/или ЗДА и/или ЗНА	Нижний	Q II,III, AVF	7, 8
ОА и/или ЗДА и/или ЗНА	Нижне-задне-боковой	R V1-V2 Q/QS V5, V6, I, AVL, II,III, AVF	10, 11, 12 8, 9
и/или ПНА	Верхушечный: передневерхушечный	Q/QS I, V4, V5, V6 R avR	7, 10, 4, 1
и/или ПКА	задневерхушечный нижневерхушечный		

Примечание. ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ЗДА — задняя диагональная артерия, ЗНА — задняя нисходящая артерия.

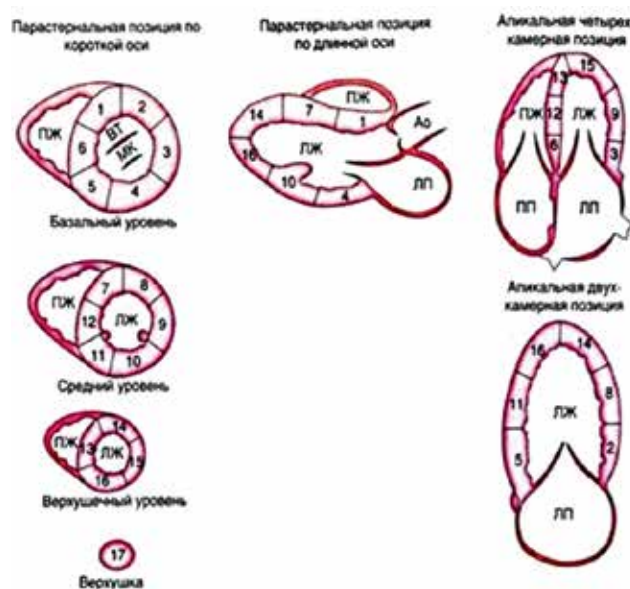
ской диагностике на основании данных картирования выделяются 12 сегментов миокарда [14, 15]. Эта система деления миокарда на сегменты, пораженные ИМ, была сконструирована по данным многочисленных исследований электрокардиографического картирования потенциалов поверхности тела человека при инфаркте миокарда, а также при сопоставлении с результатами патолого-анатомических изучений [16, 17]. На рисунке 1 представлена схема зонирования отделов сердечной стенки при топической диагностике ИМ.

В таблице 1 представлены данные по соответствию поражений КА анатомическим стенкам ЛЖ, изменениям на ЭКГ и делению миокарда левого желудочка на сегменты.

Вторым методом исследования, используемым в данной работе, являлась трансторакальная эхокардиография, проводившаяся (на аппарате GE Vivid E9) в двумерном режиме. Оценивались зоны гипокинеза (выраженное локальное уменьшение степени сокращения), акинеза (отсутствие сокращения ограниченной области сердечной мышцы) и дискинеза (парадоксальное расширение (выбухание) ограниченного участка сердечной мышцы во время систолы).

Сократительную функцию миокарда оценивали в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии, согласно которой ЛЖ условно делится на 17 сегментов, располагающихся в плоскости трех поперечных сечений сердца, зарегистрированных из левого парастерального (по длинной и короткой оси) и апикального доступов (рис. 2). В каждом из этих сегментов оцениваются характер и амплитуда движений миокарда, а также степень систолического утолщения.

Рисунок 2. Схема деления миокарда на сегменты для оценки локальной сократимости при ЭхоКГ. Сегменты 1, 7, 13 отражают нарушения сократимости переднеперегородочной области; 2, 8, 14 – передней стенки; 3, 9, 15 – боковой области; 4, 10 – заднебоковой стенки; 5, 11, 16 – нижней стенки ЛЖ; сегменты 6, 12, 13 – переднебоковой локализации, 7 – нарушение сократимости собственно верхушки [12, 13].



В таблице 2 представлены данные по соответствию локализации 17 сегментов трем основным уровням поражения миокарда по ЭхоКГ.

Таблица 2. Номера сегментов ЛЖ при делении миокарда левого желудочка на отделы и сегменты по данным ЭхоКГ.

Уровень сегмента	Локализация сегментов						
	Передне-перегородочный	Передний	Боковой	Задне-боковой	Нижний	Передне-боковой	Верхушка
Базальный	1	2	3	4	5	6	
Средний	7	8	9	10	11	12	
Верхушечный	13	14	15	-	16	13	17

Результаты

Из 245 отобранных в исследование пациентов с клиническим диагнозом «инфаркт миокарда нижней стенки» 80 (32,7%) имели изолированное поражение миокарда данной локализации и 4 – изолированное поражение нижней локализации на фоне ГЛЖ. 20 пациентов (8,2%) по результатам ЭКГ и ЭхоКГ не имели убедительных данных о наличии поражения миокарда, но имели клинический диагноз «ИМ», который, вероятно, выставлялся ретроспективно по анамнестическим данным. Оставшийся 141 (57,6%) пациент имел комбинации пораженных стенок ЛЖ, которые распределялись следующим образом: 91 случай – ИМ нижнезадней локализации, 17 – нижнебоковой

локализации и 26 – нижне-задне-боковой и передней локализации, 7 – заднебоковой локализации. Данные представлены в таблице 3.

При анализе соответствия зон очагового поражения миокарда, определяемых по результатам двух методов исследования, отмечались расхождения в электрокардиографической и эхокардиографической топической диагностике. Совпадение локализации очагово-рубцовых поражений миокарда выявлялось у 85 из 245 человек (34,7%). Наибольшая доля совпадений приходилась на пациентов с изолированно нижним поражением – 67 из 85 общего числа совпадений. Топическая диагностика у данных пациентов по данным ЭКГ-12 соответствовала результатам, полученным по ЭхоКГ (визуализировалось

Таблица 3. Сравнительная характеристика критериев топической диагностики пораженных, по данным ЭхоКГ, сегментов миокарда с результатам ЭКГ.

Локализация нарушения локальной сократимости	Изменения ЭКГ	Количество совпадений *(n)		
		ЭКГ+ / ЭхоКГ+	ЭКГ+ / ЭхоКГ-	ЭКГ- / ЭхоКГ+
Изолированно нижняя; n=80 Гипокинез нижних сегментов ЛЖ (5, 11, 16-й сегменты)	Q II,III, avF	67	8	5
Нижнезадняя; n=91 Гипокинез нижнезадней стенки ЛЖ (4, 5, 10, 11, 16-й сегменты)	Высокий R в V1-V2 QII,III, avF	7	8	76
Нижнебоковая; n=17 Гипокинез нижней стенки с переходом на боковую (3, 5, 9, 11, 15, 16-й сегменты)	Q II,III, avF, I,avL,v5-v6	2	4	11
Заднебоковая; n=7 Гипокинез заднебоковой стенки (4-й, 10-й сегменты)	Высокий R v1-v2 Q I, avL,v5-v6	2	1	4
Нижнезаднебоковая с вовлечением передней стенки; n=26 Гипокинез задней, нижней, боковой, передне-перегородочной и передней (1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 17-й сегменты)	Q v1-v4; I,II,III,avF,v5-v6	5	3	18
Изолированно нижняя на фоне ГЛЖ; n=4 Гипокинез нижней (5, 11, 16-й сегменты), ТЗСЛЖ = и ТМЖП >1,0 см	Патологический Q, QS II,III, avF	2	1	1
Пациенты без патологических изменений по результатам ЭхоКГ и ЭКГ, n=20		-	-	-
n=245		n=85	n=25	n=115

Рисунок 3. Пример совпадения топика очагового поражения нижней локализации по данным ЭКГ и ЭхоКГ: $Q_{II}, QS_{III, aVF}$; гипо- и акинез нижних сегментов ЛЖ.



нарушение сократимости миокарда в виде зон гипо- или акинеза нижней стенки ЛЖ). На рисунке 3 представлен пример совпадения топика очагового поражения нижней локализации по данным ЭКГ и ЭхоКГ: $Q_{II}, QS_{III, aVF}$; гипо- и акинез нижних сегментов ЛЖ.

Комбинированные поражения диагностировались хуже: лишь 18 пациентов (7,3%) имели одинаковые данные о топике ИМ по результатам обоих исследований. На рис. 4 показан пример совпадения электрокардиографической комбинированной топика поражения заднебоковой локализации с результатами ЭхоКГ. На рис. 5 дан пример, где, напротив, имеются признаки ИМ нижнезадней локализации по данным ЭКГ и отсутствуют признаки ИМ по данным ЭхоКГ.

У 145 из 245 пациентов (65,3%) отмечались ошибки в топической диагностике ИМ по данным ЭКГ-12. Большинство пациентов из этой группы (115 человек), по данным ЭКГ, не имели признаков комбинированного поражения стенок ЛЖ, однако, по данным ЭхоКГ, были обнаружены нарушения локальной сократимости нескольких сегментов ЛЖ. Наибольшие сложности обнаружены при диагностике ИМ нижнезадней локализации. У 76 пациентов из группы с гипоакинезом нижнезадней стенки ЛЖ по результатам ЭхоКГ электрокардиографически выставлялось очагово-рубцовое поражение только нижней локализации (рис. 6).

Известно [19], что при очаговых изменениях в противоположных друг другу областях ЛЖ нивелируются ЭКГ-признаки вследствие взаимодействия противопо-

Рисунок 4. Совпадение электрографической топика поражения заднебоковой локализации с результатами ЭхоКГ: высокий R в отведениях V1-V2, отношение $R/S > 1,0$ в сочетании с патологическими Q в отведениях I, V5-V6; зоны гипоакинезии 4,10 сегментов ЛЖ.



Рисунок 5. Пример топической диагностики нижнезаднего ИМ по данным ЭКГ и отсутствия ИМ по данным ЭхоКГ: Q_{II}, rS_{III}, aVF ; с дугообразными ST и отрицательными T II, III, aVF; высокий R V₁, V₂. По результатам ЭхоКГ зон нарушения локальной сократимости нет.

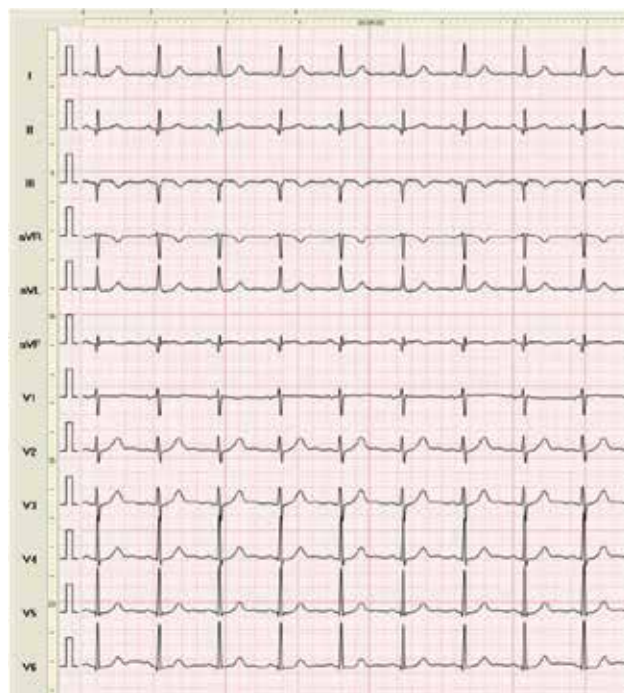
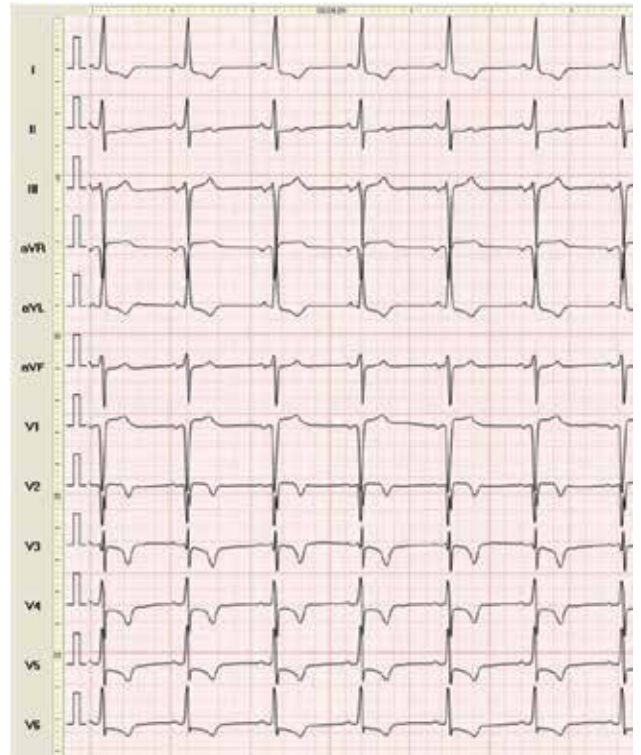


Рисунок 6. Пример несовпадения топической диагностики нижнезаднего ИМ. По данным ЭКГ выявляются очагово-рубцовые изменения только нижней локализации. По результатам ЭхоКГ гипокинез нижнезадней стенки ЛЖ.



Рисунок 7. Пример ложноотрицательной диагностики очагово-рубцового поражения миокарда нижней стенки на фоне переднеперегородочного рубца (QS в v1-v2, qR V3; снижение ST и отрицательный T в I, avL, v3-v6 без патологических зубцов Q II, III, avF). На ЭхоКГ гипокинезия переднеперегородочных и нижнезадних сегментов.



ложно направленных векторов. В таких случаях даже обширные инфаркты миокарда могут не сопровождаться заметными изменениями ЭКГ. В нашей группе из 26 случаев очагово-рубцовых изменений миокарда одновременно нижней и передней стенок, по данным ЭхоКГ, лишь у 8 пациентов на ЭКГ выявлялись признаки комбинированных поражений. В 18 случаях наличие переднего ИМ нивелировало признаки нижнего очага. На рисунке 7 показан пример ложноотрицательной ЭКГ-диагностики очагово-рубцового поражения миокарда нижней стенки на фоне электрокардиографически выявляемого переднеперегородочного рубца. На ЭхоКГ гипокинезия переднеперегородочных и нижнезадних сегментов.

Наличие гипертрофии левого желудочка (4 случая) не мешает выявлению очагово-рубцовых изменений миокарда (по 1 ЛО случаю, по данным ЭхоКГ и ЭКГ).

Как следует из таблицы 2, рекомендованные критерии топической ЭКГ-диагностики ИМ нижней (изолированной и сочетанной) локализации позволили выявить 110 из 245 (44,9%) случаев клинически подтвержденного ИМ.

Обсуждение

Топическая ЭКГ-диагностика очагово-рубцового поражения миокарда достаточно чувствительна и специфична,

хотя цифры чувствительности различны для разных локализаций очагово-рубцовых изменений. Наилучший процент выявления отмечается при передней локализации ИМ. При нижнем ИМ имеется небольшой процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов. На распознавание ИМ нижней стенки, который часто распространяется на соседние области [19, 20], оказывают большое влияние позиционные особенности сердца и нарушения внутрижелудочковой (в-ж) проводимости. В норме при высоком стоянии диафрагмы и горизонтальной позиции сердца зубцы Q/QS могут обнаруживаться в отведениях III, avF. Непатологические зубцы q (как часть комплекса qRs) возможны в II, III, avF и левых грудных отведениях (V4-V6) в норме. Съемка ЭКГ на вдохе является основным методическим приемом для дифференциации очаговых и позиционных изменений комплекса QRS в нижних отведениях [21].

Этими причинами объясняется большой процент ложной диагностики очаговых поражений нижней стенки с помощью программ автоматической диагностики, не использующих анализ ЭКГ при съемке на вдохе. Так, в работе [22] при автоматическом анализе 13000 ЭКГ в 319 случаях был диагностирован ИМ нижней локализации, и лишь у 184 пациентов (58%) этот ИМ был подтвержден анамнестическими, клиническими и данными других визуализирующих методов.

Часты ошибки выявления нижних очагов при нарушении внутрижелудочковой проводимости, особенно по правой ножке пучка Гиса, когда в третьем отведении может присутствовать зубец Q.

«Псевдоочаговые» физиологические изменения ЭКГ, напоминающие признаки очагов ишемии, повреждения и некроза, бывают при ряде физиологических состояний. Поэтому у больных ИБС, когда анализ ЭКГ не сопровождается соответствующей клинической картиной ОКС и проводится в холодный период заболевания, т.е. в рубцовую стадию ИМ, врачу приходится проводить дифференциальную и топическую диагностику очагово-рубцовых изменений, используя для сопоставления не только клинические данные, но и данные визуализирующих методов. В данном исследовании таким методом была ЭхоКГ.

Полученные нами данные по сопоставлению информативности двух методов ЭКГ и ЭхоКГ показали, что полное совпадение топической диагностики очагово-рубцового поражения миокарда преимущественно нижней стенки было установлено в 34,7%. Этот низкий процент выявления преимущественно нижнего ИМ подтверждается и другими исследованиями [4, 23, 24]. Наибольшая доля совпадений (78,8%) приходилась на пациентов с изолированно нижним поражением — 67 из 85 общего числа совпадений. Наибольшая доля расхождений (83,5%) приходилась на пациентов с нижнезадним поражением — 76 из 91 общего числа случаев нижнезаднего ИМ. На втором месте по расхождению диагнозов была диагностика ИМ, распространяющегося на нижнебоковую поверхность. 11 из 17 (64,7%) случаев такой локализации были не распознаны по данным ЭКГ.

Зоны регистрации отклонений ЭКГ при различной топике ИМ соответствуют зонам кровоснабжения миокарда коронарными артериями. Для окклюзии ПНА характерны изменения ЭКГ в грудных отведениях, при этом в левых отведениях элевация может быть более выражена, чем в правых грудных отведениях. Почти такие же изменения ЭКГ возможны при окклюзии ЛКА [25]. Однако нет такой очевидной связи локализации ИМ с поражением ОА. Анатомически кровоснабжаемая ею зона распространяется на заднебоковую поверхность ЛЖ. Поражение этой артерии чаще всего сопровождается немymi электрокардиографическими зонами [17]. Установлено, что на наличие заднебокового очагового процесса могут указывать лишь косвенные признаки, а именно депрессия сегмента ST, инверсия волны T и большие волны R в отведениях V1-V3, наблюдаемые в острую стадию ИМ. В период сформировавшегося рубца никаких патологических отклонений на ЭКГ при данной локализации ИМ, как правило, уже не выявляется. Очень часто встречается такая комбинация топике поражения — ниже-задне-боковой ИМ, где на ЭКГ могут присутствовать признаки нижнего ИМ и отсутствовать признаки заднебокового инфаркта.

Фронт волны активации. Отсутствие прямых признаков ИМ при заднебоковой локализации связывают с особенностью распространения фронта волны деполяризации в этих отделах сердца. Базальные и базально-боковые области сердца охватываются возбуждением позже (на 60 мс), поэтому патологических знаков в виде зубца Q на ЭКГ в

этих случаях появиться не может. Эхокардиографический метод, напротив, может выявить нарушения сократимости этих отделов.

Размер ИМ и изменения ЭКГ. Несмотря на то что окклюзия коронарных артерий порождает целый спектр изменений — от отсутствия патологии до массивных инфарктов, каждому размеру повреждения соответствует довольно типичная анатомия. В большинстве случаев инфаркты увеличенных размеров развиваются по модели Reimmer et al. [26] в любом коронарном бассейне. Малые инфаркты, занимающие два-три сантиметра в диаметре, обычно ограничены субэндокардиальной половиной миокардиальной стенки и не распознаются на поверхностной ЭКГ. Умеренные четырех-шестисантиметровые повреждения, как правило, распространяются в субэпикардиальную половину стенки на одну треть, тогда как периферические две трети их находятся субэндокардиально. Наиболее крупные инфаркты имеют похожую геометрию, простираясь к эпикарду центральной третью. Топическая диагностика с учетом этих особенностей представлена в работах [27]. Размеры очагового поражения являются второй основной составляющей ложноотрицательной электрокардиографической диагностики [3]. Вместе с тем чем больше глубина некроза, тем больше оказывается продолжительность и амплитуда зубца Q [19].

Чувствительность традиционных ЭКГ-критериев инфаркта. В контролируемых патолого-анатомических исследованиях специфичных ядерных ангиографических и аутопсийных исследований [7–11] была продемонстрирована низкая чувствительность традиционных ЭКГ-критериев инфаркта. Данные показали, что от 40 до 50% всех излеченных инфарктов размерами 2 см и более не ассоциировались с классическими инфарктными изменениями QRS. Причины низкой чувствительности кроются как в электрофизиологических особенностях распространения волны возбуждения, так и в размерах инфарктных очагов, их множественности, симметричности и нарушениях в-ж-проводимости, маскирующих их наличие.

По данным [23, 24], частота отсутствия классических ЭКГ-признаков ИМ следующая:

15% всех инфарктов ограничены основанием и задне-латеральной стенкой ЛЖ, которые активируются во второй половине QRS и поэтому не производят первоначальных QRS-изменений;

20% инфарктов малы — 2-3 см в диаметре. Они вовлекают менее 10% ЛЖ и имеют только различные зазубренности комплекса QRS и снижение амплитуды зубца R или другие неклассические изменения QRS;

7% множественны, и хотя их общая площадь больше, чем 2–3 см, взаимная нейтрализация разнонаправленных потенциалов приводит к их нейтрализации. Например, типичный передний инфаркт может маскироваться вторым нижним и заднебоковым инфарктом и наоборот;

5% всех инфарктов развиваются на фоне предсуществующей или вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса или желудочковой стимуляции. Наличие этих аномалий проводимости мешает диагностике ИМ с помощью классических общепринятых критериев;

3% пациентов имеют диффузную ишемическую кардиомиопатию без классических инфарктных изменений QRS.

Подавляющее большинство этих пациентов имеют высокочастотные насечки от середины до конца затухания векторов QRS, ненормальное соотношение R/S или R/Q или другие изменения. При наличии доступных для сравнения предыдущих ЭКГ отсутствие динамических изменений является предиктором неизменной вентрикулограммы с высокой, 98-процентной достоверностью. В свою очередь, величина и длительность изменений, если они присутствуют, хорошо коррелируют ($p=0,92$) с размером нового повреждения или с изменением фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ), определяемых по ВГ [8]. Поэтому для диагностики мелких, 2-3-сантиметровых инфарктов классические критерии должны быть расширены включением малых изменений, таких как атипичные насечки, «выкусы» или «смазанности», указывающие на сохранность части миокардиальных волокон, ненормальное соотношение R/S или R/Q, и других связанных изменений [7–11]. При интеграции этих расширенных критериев в оценку серий ЭКГ значительно возрастают чувствительность и специфичность диагностики ИМ.

Эффективность эхокардиографической диагностики также не является 100-процентной, хотя ее информативность существенно превышает информативность метода ЭКГ. По нашим данным, в 200 случаях из 245 (81,6%) метод ЭхоКГ оказался информативным, в 25 случаях (18,4%) — неинформативным. При этом в 20 случаях клинически подтвержденного перенесенного ИМ ни ЭхоКГ, ни ЭКГ не

выявляли ИМ. Это касалось 23,5% случаев нижебокового ИМ, 14,3% — заднебокового ИМ, 11,5% — ниже-задне-бокового ИМ, 8,8% — нижезадней локализации. Эти цифры означают, что по результатам ЭхоКГ сложнее диагностируются ИМ нижней и прилежащей боковой стенки. Сегменты 3, 4, 9, 10, 15 оказываются в наихудшей доступности сканера при неудовлетворительном качестве ультразвукового окна.

Заключение

При диагностике изолированных и комбинированных поражений миокарда преимущественно нижней локализации частота совпадения результатов топической диагностики ЭхоКГ и ЭКГ-12 составляет 34,7% случаев. Наибольшая частота совпадений определяется при изолированном нижнем ИМ. Немыми зонами ЭКГ-диагностики являются заднебоковые отделы ЛЖ в силу более позднего времени активации этих структур. При комбинированных поражениях методика ЭхоКГ позволяет более точно локализовать очагово-рубцовое поражение миокарда. Наиболее труднодоступной зоной для ЭхоКГ-диагностики оказались ИМ нижней локализации с распространением на боковую стенку. Комплексное использование ЭхоКГ и ЭКГ значительно повышает их диагностическую ценность при определении топика очагового поражения миокарда.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.06.2019

Принята в печать 19.09.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Патофизиология сердечно-сосудистой системы*/под ред. Леонард С. Лилли; пер. с англ., 4-е изд. Бином, 2016. — С. 83—131.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 4—11.
3. Selvester R.H., Strauss D.G., Wagner G.S. Myocardial infarction //in: *Electrocardiology Comprehensive Clinical ECG*/ed Macfarlane P.W. Van Oosterom A., Janse M. et al. Springer, 2012. — P. 170—264.
4. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ. Москва, *Медицина*. 1993. 704 стр.
5. Ikeda K., Tomoike H. Use of body surface electrocardiographic mapping to localize the asynergic site in previous myocardial infarction. *J. Electrocardiol.* 1990, 23: 13—22, by body surface mapping //Satellite Symposium on Body Surface Mapping and High Resolution Electrocardiography Yokohama. — 1994. — P. 67—75.
6. Selvester R.H., Solomon J.C., Pearson R.B. ECG body surface map criteria for quantifying infarct, as derived from computer simulations, in *3rd International Symposium on Body Surface Mapping*. Dordrecht: Martinus Nijhoff, Publ. Co., 1985.
7. Wagner G.S., Freye C.J., Palmeri S.T. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement. *Circulation*. 1982;65: 342-347.
8. Palmeri, S.T., Harrison D.G., Cobb F.R. et al. A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1982;306: 4-9.
9. Roark S.F., Ideker R.E., Wagner G.S. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size.III. Correlation with quantitative anatomic findings for inferior infarcts. *Am. J. Cardiol.*, 1983;51: 382-389.
10. Ward R.M., White R.D., Jdeker R.E. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. IV. Cor-relation with quantitative anatomic findings for posterolateral infarcts. *Am. J. Cardiol.*, 1984;53: 706-714.
11. Ideker R.E., Wagner G.S., Selvester R.H. *Anatomic validation of computer model ECG criteria for infarct size and location, in Computerized Interpretation of ECG VII*, Proceedings of the Engineering Foundation Conference, M.M. Laks. Editor. New York: Engineering Foundation, 1982, pp. 147-152.
12. ЭхоКГ понятным языком/А.Лутра; пер. с англ., 3-е изд. — М.: *Практическая медицина*, 2017. — с. 70-90.
13. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А.В. Струтынский. — М.: *МЕДпресс-информ*, 2012. — 6-е изд. — 208 с.: ил.
14. Ideker R.E., Wagner G.S., Ruth W.K. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am. J. Cardiol.*, 1982; 49: 1604-1614.
15. Horan L.H., Flowers N.C., Jonson J.C. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation*, 1971;43:428-436.
16. Engblom H., Hedstrom E., Heiberg E. et al. Size and transmural extent of first-time reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance can be estimated by 12-lead electrocardiogram. *Am. Heart J.* 2005;150: 920.
17. Madrid W.L., Hindman N.B., Wagner G.S., Selvester R.H. *Infarct size by on-line computer analysis of ECG in a bedside microprocessor ECG cart, in Computers in Cardiology*, Proceedings of the IEEE Computer Society, Los Angeles, CA, 1984, pp. 325-328.
18. Wagner G.S., Cowan M.J., Flowers N.C. et al. *Nomenclature of myocardial wall segments*. Committee report. Computerized Interpretation of the ECG VIII. Proceeding of Engineering Conference, vol. 222, Selvester RH, editor. NJ, 1983.
19. *Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram 2009*; Circulation is published February 19, 2009 by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231.
20. *Кардиология. Практика*. Москва. 2011. С.1248. Под ред. Б. Гриффин, Э.Тополь. Глава 1 Инфаркт миокарда Д.Вивекантантан, М.Лоэр. 31-59.
21. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction/ *European Heart Journal* (2018) 00, 1—33.
22. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А., Блинова Е.В. *Дистанционная передача ЭКГ и системы централизованного анализа и архивирования ЭКГ. Опыт использования системы Easy ECG в ФГБУ «РКНПК» МЗСР России*. М.: ФГБУ «РКНПК» МЗСР России, 2012.
23. Johnson W.J., Anchor R.W., Burchell H.B., Edwards J.E. *Unrecognized*

- myocardial infarction; a clinicopathologic study.* AMA Arch. Intern. Med., 1959;103: 253-261.
24. Woods J.D., Laurie W., Smith W.G. The reliability of the electrocardiogram in myocardial infarction. *Lancet*, 1963;2:265-269.
 25. Wagner G., Lim T., Gettes L. et al. Consideration of pitfalls in and omissions from the current ECG standards for diagnosis of myocardial ischemia/infarction in patients who have acute coronary syndromes. *Cardiol. Clin.*, 2006;24: 331-342.
 26. Reimer K.A., Lowe I.E., Rasmussen M.M. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 1977;56: 786-794.
 27. *Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний.* Под ред. Беленкова Ю.Н., Терновой С.К. Москва. «Геотар-Медиа» 2007. Рябыкина Г.В. Глава 2. Электрокардиография. С. 47-224.

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.010>

Экстракция электрода и постоянная кардиостимуляция у стимулятор-зависимого пациента при транскатетерной имплантации «клапан-в-клапан» в трикуспидальную позицию

О.В. САПЕЛЬНИКОВ¹, Т.Э. ИМАЕВ¹, И.Р. ГРИШИН¹, П.М. ЛЕПИЛИН¹, А.С. КОЛЕГАЕВ¹, В.В. РОМАКИНА¹, А.Е. КОМЛЕВ¹, Д.Ф. АРДУС², Д.И. ЧЕРКАШИН¹, О.А. НИКОЛАЕВА¹, Т.Ю. ПОЛЕВАЯ¹, М.И. МАКЕЕВ¹, М.А. САИДОВА¹

¹ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, отдел сердечно-сосудистой хирургии, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, международная школа «Медицина будущего», направление «персонализированная медицина».

Резюме

Структурная дегенерация биологических протезов происходит в 10–40% случаев в течение 7–10 лет, требуя повторной операции на клапане. Пациенты с повторной реконструкцией трикуспидального клапана (ТК) относятся к категории высокого риска, и для них транскатетерная имплантация по методу «клапан-в-клапан» является наиболее эффективной процедурой с минимальным риском периоперационных осложнений. У стимулятор-зависимых больных хирургическая стратегия остается неоднозначной ввиду риска повреждения электрода в ходе операции при выполнении методики «клапан-в-клапан». Эпикардальная имплантация желудочкового электрода с последующим удалением эндокардиального обеспечивает стабильную желудочковую стимуляцию в ходе операции, однако в дальнейшем возможно повышение порога, что является неблагоприятным фактором для стимулятор-зависимого пациента. Данный клинический пример демонстрирует транскатетерную имплантацию ТК по методике «клапан-в-клапан» у стимулятор-зависимого больного и возможность последующей имплантации желудочкового электрода через коронарный синус как один из вариантов стимуляции с минимальными рисками вероятного повреждения электрода в отдаленном периоде.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация трикуспидального клапана, клапан-в-клапан, постоянная желудочковая стимуляция.

Lead extraction and permanent pacing during tricuspid valve-in-valve implantation in a pacemaker-dependent patient

O.V. SAPELNIKOV¹, T.E. IMAEV¹, I.R. GRISHIN¹, P.M. LEPILIN¹, A.S. KOLEGAEV¹, V.V. ROMAKINA¹, A.E. KOMLEV¹, D.F. ARDUS², D.I. CHERKASHIN¹, O.A. NIKOLAEVA¹, T.YU. POLEVAYA¹, M.I. MAKEEV¹, M.A. SAIDOVA¹

¹Russian Cardiology Research Center, the department of cardio-vascular surgery. Moscow, Russia.

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Of RF, Moscow Russia. Faculty of Medicine.

Summary

Structural degeneration of biological prostheses occurs in 10–40% cases after 7–10 years requiring further valve reoperation. Patients with dysfunction of tricuspid valve prostheses are often complicated and transcatheter valve-in-valve technology may be the most effective and safe procedure for this group of patients. Surgical strategy in pacemaker-dependent patients remains unclear because of possible intraoperative complications such as mechanical lead damage during valve-in-valve procedure. Epicardial pacing and further endocardial lead removal prior to the valve-in-valve procedure provides stable ventricular pacing during the operation, however possible increase in the ventricular pacing threshold during the follow-up period is adverse for pacemaker-dependent patients. This clinical case describes transcatheter tricuspid valve-in-valve implantation in a pacemaker-dependent patient and further ventricular pacing through a coronary sinus lead as a safe pacing method to avoid possible lead damage.

Key words: tricuspid valve-in-valve implantation, permanent pacing.

Сведения об авторах:

Сапелников Олег Валерьевич – д. м. н., руководитель лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: sapelnikovov@mail.ru

Имаев Тимур Эмвярович – д. м. н., руководитель лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Гришин Игорь Романович – к. м. н., сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: cardio05@mail.ru

Лепилин Петр Михайлович – старший н. с. лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Коллегаев Александр Сергеевич – н. с. лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач – сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Ромакина Валентина Васильевна – врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Ардус Дарин Фаресовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: Darina.ardus@gmail.com

Черкашин Дмитрий Игоревич – к. м. н., сердечно-сосудистый хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: cherkashin83@yandex.ru

Николаева Ольга Андреевна – м. н. с. лаборатории хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; e-mail: olga0787@mail.ru, . +7 (917) 556-23-59 (автор, ответственный за переписку)

Саидова Марина Абдулатиповна — д.м.н., профессор, рук. отдела ультразвуковых методов исследования «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ m.saidova@gmail.com

Макеев Максим Игоревич — врач отдела ультразвуковых методов исследования «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ

Введение

Пациенты с хирургической коррекцией трикуспидальных пороков довольно часто имеют нарушения ритма и проводимости сердца ввиду анатомической близости проводящих путей к кольцу трехстворчатого клапана. Структурная дегенерация биологического протеза происходит в течение 7–10 лет у 10–40% пациентов [1–2], и больные, которым требуется повторная реконструкция трикуспидального клапана, относятся к категории высокого риска. В этом случае транскатетерная имплантация по методу «клапан-в-клапан» позволяет достичь хорошего результата с минимальным риском периоперационных осложнений.

Ситуация значительно осложняется, когда мы имеем стимулятор-зависимого пациента с ранее имплантированной эндокардиальной системой стимуляции через биопротез трикуспидального клапана (ТК). Существует высокая вероятность повреждения изоляции электрода о металлический каркас эндопротеза, особенно в средне-отдаленном и отдаленном послеоперационном периоде, а развитие такого осложнения у стимулятор-зависимого пациента чревато тяжелыми последствиями. Оптимальный метод кардиостимуляции в данной ситуации не столь очевиден, а сообщения о подобных наблюдениях в мире единичны.

Учитывая постоянно возрастающее количество транскатетерных вмешательств, возникает необходимость в разработке унифицированных подходов в лечении данной категории пациентов. В связи с этим предлагается демонстрация клинического случая транскатетерной имплантации ТК по методике «клапан-в-клапан» у стиму-

лятор-зависимого больного с ранее имплантированной эндокардиальной системой кардиостимуляции с желудочковым электродом, установленным через биопротез.

Описание клинического случая

Пациентка А. поступила в отделение сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии с жалобами на одышку при физической нагрузке, отеки голеней и стоп. В течение нескольких лет отмечала подъемы цифр АД (максимально до 220/100 мм рт. ст.). Длительно страдала бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2-го типа, принимала метформин 2000 мг/сут.

В феврале 2005 года отмечала острое повышение температуры тела до 38 °С (связывала с лечением у стоматолога). Была госпитализирована в марте 2005 года, в последующем в ходе обследования по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен инфекционный эндокардит ТК, в связи с чем переведена в специализированный стационар (при ЭхоКГ: дилатация правых камер, вегетации на всех створках ТК, недостаточность 3–4-й степени; гемокультура *S. aureus*). Выполнено протезирование ТК биологическим протезом «БиоЛАБ-КС/ПТ-31в» условиях искусственного кровообращения.

В апреле 2016 года диагностирована атриовентрикулярная блокада 3-й степени, тогда же имплантирован ЭКС-460-DR. При ЭхоКГ в данную госпитализацию выявлена структурная дегенерация биопротеза ТК с формированием стеноза тяжелой степени (транспротезный градиент 29/15 мм рт. ст.). При коронарографии без значимого поражения. Пациентка была консультирована кардиохирургом, рекомендовано снижение веса (на тот момент масса тела составляла 154 кг) с повторной госпитализацией для выполнения оперативного вмешательства.

Рисунок 1. ЭКГ при поступлении. Желудочковая стимуляция в режиме VVI с ЧСС 70, трепетание предсердий.



Объективно при поступлении: рост 160 см, вес 150 кг, индекс массы тела 59 кг/м². На ЭКГ при поступлении: искусственный ритм со стимуляцией желудочков с ЧСЖ 70 в минуту, трепетание предсердий (рис. 1).

По данным комплексной эхокардиографии (М- и В-режим, ЦДК, доплерография): аорта уплотнена, не расширена, корень аорты 2,9 см. Левое предсердие (ЛП) до 4,5 см, апикально ЛП 6,4 x 3,9 см. Полость левого желудочка (ЛЖ) не расширена. Сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная, ФВ 60% (по Симпсону). Нарушений локальной сократимости нет. В трикуспидальной позиции биологический протез, створки уплотнены, подвижность значительно снижена, внутренний диаметр протеза 2,6 см, площадь ТК по РНТ = 0,7–0,8 см². Правое предсердие (ПП) расширено, площадь ПП 29 см². Правый желудочек (ПЖ) не расширен. Легочная артерия не расширена, нижняя полая вена расширена, недостаточно коллабирует на вдохе. Признаки легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт. ст., максимальный градиент на ТК (мГДсТК) – 28 мм рт. ст. При доплер-эхокардиографии – признаки недостаточности митрального клапана 2-й степени, vena contracta

Рисунок 2. ЭхоКГ при поступлении. Максимальный градиент на ТК — 28 мм рт. ст., средний градиент 16 мм рт. ст.

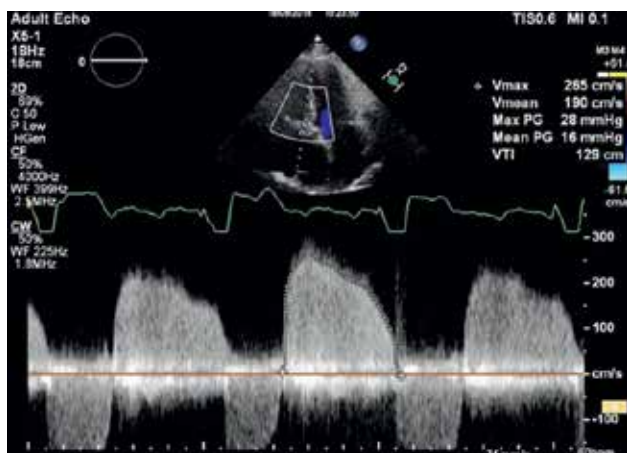
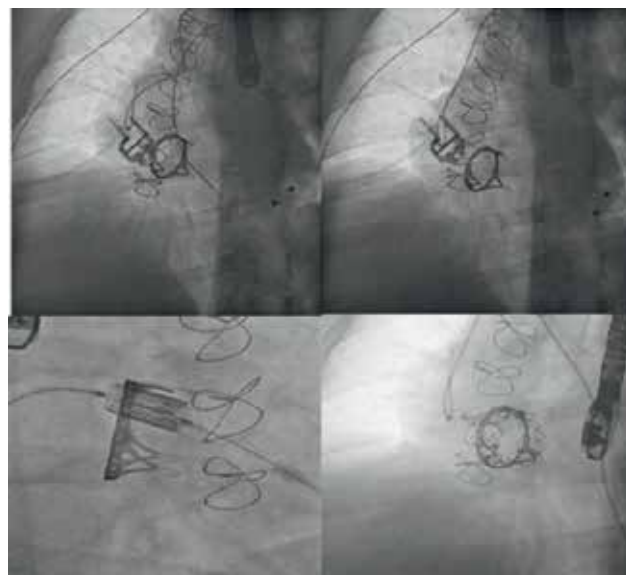


Рисунок 3. Этапы оперативного вмешательства: эпикардиальная стимуляция и тракция желудочкового электрода; выполнена экстракция желудочкового электрода; позиционирование клапана в каркасе биопротеза; финальная позиция клапана.



0,56 см, трикуспидального 2-й степени. Признаки стеноза ТК с максимальным градиентом (мГДдТК) 28 мм рт. ст. и средним (сГДдТК) 16 мм рт. ст. Межпредсердная перегородка выбухает в полость ЛП до 1,0 см.

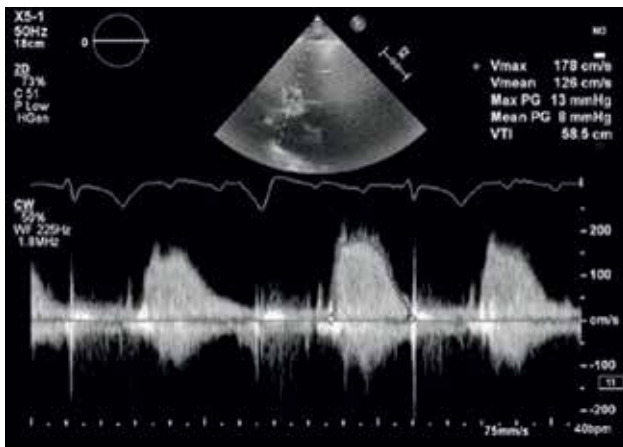
Заключение: состояние после протезирования ТК биопротезом «БиоЛАБ-КС/ПТ» от 2005 года, имплантации двухкамерного ЭКС от 2016 года. В проекции ТК визуализируется биологический протез с признаками дисфункции: стеноз правого атриовентрикулярного отверстия тяжелой степени, внутрипротезная регургитация 2-й степени. Дилатация полостей обоих предсердий, преимущественно полости ПП. Легочная гипертензия 1-й степени. Сократимость ЛЖ удовлетворительная. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. В правых камерах сердца визуализируются электроды ЭКС, признаки высокого ЦВД (рис. 2).

По данным лабораторных исследований отмечалось повышение глюкозы крови до 8,29 ммоль/л, умеренное повышение уровня BNP до 174 пг/мл, значение МНО 1,27.

При рентгенографии легких признаки венозной легочной гипертензии 1-й степени. При проведении спирометрии с компьютерной обработкой данных выявлено значительное нарушение проходимости дыхательных путей по обструктивному типу. При выполнении пробы с бронхолитиком жизненная емкость легких в пределах возрастной нормы, умеренное нарушение проходимости дыхательных путей по обструктивному типу.

Учитывая крайне высокий риск оперативного вмешательства в условиях ИК, морбидное ожирение, наличие тяжелого стеноза ТК, пациентке рекомендовано проведение транскатетерного протезирования ТК по методике «клапан-в-клапан» (TVIV). При проверке параметров ЭКС в июне 2018 года диагностировано трепетание предсердий. На

Рисунок 4. ЭхоКГ после вмешательства. Отмечается более чем двукратное снижение градиентов на трикуспидальном клапане.



момент госпитализации принимала апиксабан 5 мг x 2 раза, тораемид 10 мг, бисопролол 2,5 мг, метформин 2000 мг/сут. Госпитализирована в связи с вышеуказанными жалобами для лечения. Учитывая высокий риск повреждения эндокардиального электрода, было принято решение об экстракции ранее имплантированного электрода и эпикардиальной имплантации для стабильного навязывания ритма во время выполнения вмешательства и последующей кардиостимуляции.

Выполнено оперативное вмешательство. Под эндотрахеальным наркозом выполнена переднебоковая миниторакотомия, вскрыт перикард. Выраженный спаечный процесс в полости перикарда. Тупым путем выделена передне-боковая поверхность ЛЖ, ближе к верхушке сердца. Эпикардиально подшит биполярный электрод, отмечался высокий порог стимуляции (более 6В), в связи с чем электрод был перефиксирован более базально с приемлемым порогом стимуляции (3В, при длительности импульса 0,5 мс). В левой подключичной области выполнен доступ к ранее имплантированному ЭКС. Корпус кардиостимулятора и проксимальные концы электродов выделены и выведены в рану. Отмечалось наличие спонтанного ритма с ЧСЖ 30–35. Навязан ритм с эпикардиального электрода. Желудочковый электрод выделен на всем протяжении, дефиксирован. При простой тракции без подготовки с запирающим устройством отмечалось натяжение электрода без изменения его позиции. В просвет электрода введен запирающий стилет (Spectranetics LLD), после чего было выполнено его удаление (рис. 3).

Выполнено выделение бедренной вены, в полость ПЖ установлен сверхжесткий проводник. По проводнику в полость ПП установлено доставляющее устройство 20 Fg клапана Edwards XT, выполнена баллонная предилатация биопротеза, а затем под контролем флюороскопии и ЧПЭхоКГ выполнено позиционирование и установка клапана Edwards XT 29 мм по методике «клапан-в-клапан» (рис. 3). При контрольной вентрикулографии ПЖ функция протеза хорошая, регургитация и затеков не отмечалось.

По данным ЭхоКГ после оперативного вмешательства: сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная

Рисунок 5. Этапы имплантации ЭКС через коронарный синус: венография CS, видны передняя вена сердца (порог 10 В!), боковая вена (малого диаметра) и культя задней вены сердца; позиция электрода в задней вене сердца (порог 5 В); позиция электрода в боковой вене сердца (порог стимуляции 1,5 В)



Рисунок 6. Стабильный уровень импеданса (около 1 кОм) и порога стимуляции (около 1,5 В) через 1 месяц после имплантации.

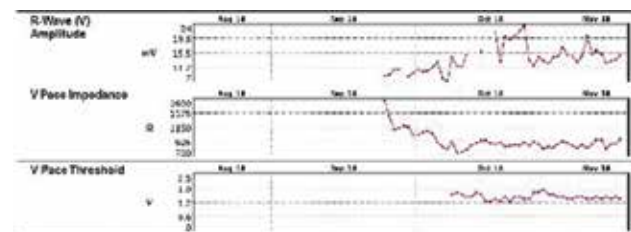
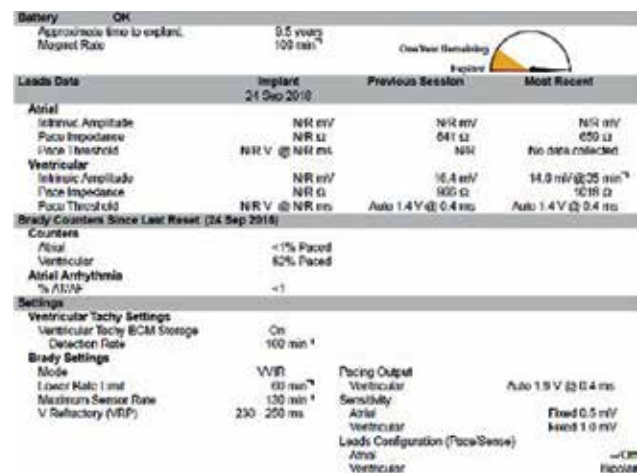


Рисунок 7. Результаты телеметрии через 4 месяца после имплантации – значение порога стимуляции несколько снизилось – 1.4 В, импеданс 1018 Ом.



ФВ >60 % (по Симпсону), признаки недостаточности клапанов: трикуспидального 0-1-й степени, мГДдТК = 13 мм рт. ст., сГДдТК = 8 мм рт. ст., состояние после транскатетерного репротезирования ТК от 24.09.2018, в проекции ТК визуализируется биологический протез типа Edwards, амплитуда раскрытия створок в полном объеме. Остаточные диастолические градиенты давления на ТК несколько увеличены, внутривентрикулярная регургитация 0-1-й степени. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Признаки повышения ЦВД (рис. 4).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Однако на пятые сутки после вмешательства на

прикроватном мониторе ЭКГ регистрировалась неэффективная стимуляция желудочков, с замещающим ритмом с ЧСС 35 в минуту. Учитывая высокий металлический профиль эндопротеза и высокую вероятность повреждения изоляции электрода, особенно в отдаленном периоде, было принято решение об имплантации желудочкового электрода через коронарный синус.

Из особенностей имплантации: отмечался очень высокий порог стимуляции в передней (10В) и задней вене сердца (5В). В боковой вене сердца (малого диаметра, катетеризация с техническими трудностями) порог стимуляции 1,5 В при длительности импульса 0,4 мс (рис. 5).

При оценке среднеотдаленного результата был выполнен контроль кардиостимулятора через четыре месяца после выписки пациента из стационара. Отмечался стабильный уровень импеданса желудочкового электрода и порога стимуляции, сопоставимого с интраоперационными показателями (рис. 6, 7).

Обсуждение

В настоящее время методика «клапан-в-клапан» является эффективным способом хирургической коррекции структурной дегенерации биопротезов клапанов сердца. Открытые повторные операции на сердце сопровождаются крайне высокими рисками для пациентов, в разы превышающими первичное вмешательство, а для пожилых людей эндоваскулярная коррекция ранее оперированных клапанных пороков является единственным возможным методом лечения [3–4]. Несмотря на отсутствие крупных исследований, описанные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность и успешность выполнения процедуры, в том числе у больных высокого риска.

Первое в России использование методики транскатетерной имплантации по методу «клапан-в-клапан» у пациентов с тяжелым трикуспидальным стенозом вследствие структурной дегенерации хирургического биопротеза трикуспидального клапана имело технический успех во всех описанных случаях. В послеоперационном периоде отмечались нормализация диастолического градиента на ТК, клиническое улучшение в виде увеличения переносимости физической нагрузки по результатам теста с шестиминутной ходьбой [5].

В нашем клиническом примере у пациентки ранее был имплантирован ЭКС по поводу полной атриовентрикулярной блокады. У пациентов с постоянной эндокардиальной правожелудочковой стимуляцией интраоперационные риски могут возрасти в разы, что, по-видимому, обусловлено возможной деформацией и смещением электрода при позиционировании системы доставки через ТК. В свою очередь, длительное нахождение фиксированного электрода между каркасами ранее имплантированного и нового клапанов может привести к нарушению изоляции электрода, а чрезмерная тракция способствует его смещению, что в конечном итоге приводит к дисфункции [6].

В 2016 году опубликован клинический случай транскатетерной имплантации клапана valve-in-valve в трикуспидальную позицию у пациента с ранее имплантированным ЭКС [7]. Ввиду тяжелой сопутствующей патологии (цирроз пече-

ни, гепатит С, легочная гипертензия) повторная открытая хирургическая операция была невозможна. В данном случае было принято решение оставить желудочковый электрод в прежней позиции (имплантированный через биопротез). В раннем послеоперационном периоде, а также по прошествии шести месяцев наблюдалась корректная работа стимулятора, однако обращало на себя внимание почти двукратное повышение порога стимуляции, зафиксированное при телеметрии. У независимого от стимулятора пациента данная тактика вполне оправдана и безопасна, что нельзя отнести, на наш взгляд, к стимулятор-зависимым больным, которым требуется устойчивая и безопасная кардиостимуляция как при выполнении вмешательства, так и в послеоперационном периоде.

Несколько клинических примеров транскатетерной имплантации ТК по методике «клапан-в-клапан» у пациентов с ЭКС описаны в работе Mackram F. Eleidet al. В ряде случаев ввиду вероятности повреждения правожелудочковой системы стимуляции была выполнена имплантация электрода через коронарный синус. В пери- и раннем послеоперационном периоде не наблюдалось нарушения стимуляции правожелудочкового электрода [8].

С учетом возможного повреждения правожелудочкового электрода и риска развития жизнеугрожающих нарушений проводимости как в процессе имплантации биопротеза, так и в более отдаленном периоде, мы посчитали целесообразным перед основным этапом операции осуществление эпикардиальной имплантации желудочкового электрода с последующим удалением эндокардиального правожелудочкового электрода. Высокий порог стимуляции с последующим его критическим повышением, связанный, по-видимому, со спаечным процессом в полости перикарда из-за ранее выполненной операции и высокого содержания эпикардиального жира, делает сомнительной дальнейшую перспективу использования электрода, хотя именно эпикардиальная фиксация желудочкового электрода в данной ситуации интраоперационно позволила осуществить стабильную желудочковую стимуляцию при выполнении основного этапа операции – имплантации клапана. Последующая имплантация желудочкового электрода через коронарный синус минимизирует риски возможного повреждения электрода в отдаленном периоде, что критически важно для стимулятор-зависимых больных, так как в настоящее время недостаточно данных о «поведении» стимуляционных электродов, установленных через эндопротез, учитывая его структуру и профиль.

Заключение

В представленном клиническом случае продемонстрирована выполнимость и безопасность использования методики «клапан-в-клапан» у пациентов с постоянной желудочковой стимуляцией, а также предложен вариант решения проблемы интраоперационной и последующей постоянной стимуляции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.09.2019

Принята в печать 19.09.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGrath L.B., Gonzalez-Lavin L., Bailey B.M., Grunkemeier G.L., Fernandez J., Laub G.W. Tricuspid valve operations in 530 patients: 25-year assessment of early and late phase events. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:124.
2. Kuwaki K., Komatsu K., Morishita K., Tsukamoto M., Abe T. Long-term Results of porcine bioprosthesis in the tricuspid position. *Jpn J Surg.* 1998; 28:599.
3. Eike Tigges, Daniel Kalbacher, Christina Thomas et al. *Transcatheter Mitral Valve Repair in Surgical High-Risk Patients: Gender-Specific Acute and Long-Term Outcomes.* BioMed Research International, vol. 2016, Article ID 3934842, 11 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3934842>.
4. Shinn S.H.I., Oh S.S., Na C.Y., Lee C.H., Lim H.G., Kim J.H., Yie K.S., Baek M.J., Song D.S. Short- and long-term results of triple valve surgery: a single center experience. *J Korean Med Sci.* 2009 Oct;24(5):818-23. 2009.24.5.818. Epub 2009 Sep 24. <https://doi.org/10.3346/jkms>.
5. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Акчурин Р.С. «Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан». *Consilium Medicum*, vol. 18, no. 5, 2016, pp. 89-92.
6. Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Ромакина В.В., Лепилин П.М., Макеев М.И., Колегаев А.С., Марголина А.А., Сапельников О.В., Федотенков И.С., Саидова М.А., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация биопротеза по методу «клапан-в-клапан» у пациентов с дисфункцией ранее установленного биопротеза трикуспидального клапана (первый опыт в России) // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – №2. – С. 31–37. [Transcatheter “valve-in-valve” implantation of bioprosthesis in failed surgical tricuspid bioprosthesis (first experience in Russia. Imaev T.E., Komlev A.E., Romakina V.V., Lepilin P.M., Makeev M.I., Kolegaev A.S., Margolina A.A., Sapelnikov O.V., Fedotenkov I.S., Saidova M.A., Akchurin R.S. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(2):31-37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-31-37>.
7. Steinberg, Christianetal. *Feasibility of tricuspid valve-in-valve replacement in a patient with transvalvular pacemaker.* Heart Rhythm Case Reports, Volume 2, Issue 1, 2 – 5. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2015.05.004>
8. Vijayakumar, Maniyal& Kamath, Prakash & G Pai, Praveen. (2013). Permanent pacing in a patient with tricuspid prosthesis – Widening therapeutic use of coronary sinus. *Indian heart journal.* 65. 611-613. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2013.08.012>.
9. Eleid M.F., Asirvatham S.J., Cabalka A.K., Hagler D.J., Noseworthy P. A., Taggart N.W. and Rihal C.S. (2016), Transcatheter tricuspid valve-in-valve in patients with transvalvular device leads. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.*, 87: E160-E165. <https://doi.org/10.1002/ccd.25990>.

Валерий Игнатьевич Капелько (к 85-летию со дня рождения)



Известному российскому физиологу, заведующему лабораторией экспериментальной патологии сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, члену редколлегии журнала «Кардиология», доктору медицинских наук, профессору Валерию Игнатьевичу Капелько исполнилось 85 лет.

Валерий Игнатьевич родился 6 ноября 1934 года в городе Горьком (Нижний Новгород) в семье врачей. Его отец – Игнатий Яковлевич Капелько – известный врач-фтизиатр, мать – Зинаида Ивановна Капелько – тоже врач-фтизиатр.

В 1958 году окончил Саратовский медицинский институт, после чего три года работал хирургом в сельской больнице. В 1961 году поступил в аспирантуру Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР в Москве. Работая в лаборатории академика В.В. Парина под руководством профессора Ф.З. Меерсона, он занимался изучением сократительной функции и нервной регуляции сердца при его гиперфункции.

В 1965 году Валерий Игнатьевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Автоматизм проводящей системы и хронотропный эффект блуждающего нерва при гиперфункции сердца», в которой впервые был раскрыт механизм, ограничивающий тормозящее влияние

блуждающего нерва. В 1978 году он защитил докторскую диссертацию на тему «Взаимосвязь сокращения и расслабления сердечной мышцы при адаптации к длительным нагрузкам».

Впервые в СССР молодой талантливый ученый Валерий Капелько создал установку по изучению функции изолированных папиллярных мышц. В результате было установлено, что способность миокарда к расслаблению является самым чувствительным параметром сократительной функции в различных физиологических и патологических ситуациях. Она возрастает сильнее, чем сократимость, при физиологических нагрузках и больше страдает при нарушении сократимости миокарда.

В 1978 году В.И. Капелько перешел в ВКНЦАМН СССР, где организовал, возглавил и уже более 40 лет беспрерывно руководит лабораторией физиологии миокарда, впоследствии – лабораторией экспериментальной патологии сердца. В.И. Капелько с сотрудниками было установлено, что процесс расслабления миокарда нарушается раньше и сильнее, чем процесс сокращения при гипоксии, ишемии и других нарушениях энергообразования. В сотрудничестве с лабораторией биоэнергетики сердца Института экспериментальной кардиологии ВКНЦ (рук. проф. В.А. Сакс) было показано, что фосфокреатиновый путь транспорта энергии в кардиомиоцитах является основным для полного расслабления миокарда, сохранения его диастолической упругости и адаптации к нагрузкам. Аденилатный путь достаточен лишь для развития силы.

В 1988 году Валерию Игнатьевичу Капелько было присвоено звание профессора.

Совместно с сотрудниками Кишиневского института кардиологии профессором В.И. Капелько были получены данные, опираясь на которые была сформулирована концепция патогенеза кардиомиопатий, в основе которой лежит повреждение митохондриальных мембран. В соавторстве с проф. М.И. Поповичем опубликована монография «Метаболические основы экспериментальных кардиомиопатий» (1990).

Совместно с учеными из Пушкинского научного центра биологических исследований Российской академии наук Валерий Игнатьевич и его коллеги изучают изменения внутриклеточных белков-тайтинов при развитии сердечной недостаточности. Выяснено, что начальной стадией кардиомиопатии является диастолическая дисфункция, при которой нормальная сократимость сердца поддерживается за счет повышенной растяжимости миокарда и повышения давления в малом круге кровообращения. Повышенная растяжимость обеспечивается увеличением доли более растяжимой изоформы тайтина N2BA и фосфорилированием более упругой изоформы N2B. При исчерпании этих компенсаторных механизмов включаются другие факторы – брадикардия, увеличива-

ющая длительность диастолической паузы, и дилатация желудочка.

Профессор В.И. Капелько с сотрудниками исследовали действие митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 (пластомитина), синтезированного академиком В.П. Скулачевым в Институте физико-химической медицины МГУ, при окислительном стрессе и при развитии антрациклиновой кардиомиопатии. Показано профилактическое действие SkQ1 на формирование систолической дисфункции при экспериментальной доксорубициновой кардиомиопатии.

В настоящее время коллектив лаборатории изучает роль активных форм кислорода и NO в регуляции функции сердца и сосудов, проводится поиск путей защиты организма от свободнорадикального повреждения при окислительном стрессе. Разработана методика комплексной оценки антиоксидантного статуса миокарда. Показано, что уровень антиоксидантов миокарда может быть значительно повышен при длительном применении Q10 (Кудесан) или его аналогов. Совместно с профессорами А.Ф. Ваниным и Э.К. Рууге под руководством академика Е.И. Чазова создан перспективный отечественный лекарственный препарат «Оксаком» для борьбы с гипертоническими кризами. Это новый донор NO на основе динитрозильных комплексов железа с глутатионом (ДНКЖ) – природной стабилизированной формы оксида азота. «Оксаком» успешно прошел две фазы клинических испытаний.

Под руководством Валерия Игнатъевича и при его непосредственном участии были проведены доклинические испытания новых пептидных препаратов: «Метилина» – для лечения сердечной недостаточности, совместно с лабораторией проф. О.И. Писаренко; «ПИК7» – для борьбы с острым отеком жизненно важных органов и защиты тканей при ишемии-реперфузии, совместно с лаборато-

рией проф. В.П. Ширинского. Показано положительное инотропное действие «Оксакома» и «Метилина» при хронической сердечной недостаточности.

В течение 25 лет, с 1987 по 2012 год, Валерий Игнатъевич вел активную преподавательскую деятельность на кафедре Московского института радиоэлектроники и автоматики (МИРЭА), где он издал учебник по физиологии «Биофизика кровообращения» для студентов и получил звание «Соросовский профессор».

В.И. Капелько является ведущим отечественным специалистом в области экспериментальной патологии сердца. Его исследования хорошо известны за рубежом и активно цитируются в мире. Валерий Игнатъевич опубликовал более 330 статей в ведущих российских и международных научных изданиях и две монографии. Он является автором семи глав в «Руководстве по кардиологии» под редакцией академика Е.И. Чазова (2014), соавтором семи патентов РФ. Под его руководством защищено семь диссертационных работ.

За многолетний и добросовестный труд В.И. Капелько награжден медалью «За трудовую доблесть», медалью «Заслуженный работник здравоохранения», значком «Отличник здравоохранения».

В обычной жизни Валерий Игнатъевич – очень демократичный, интеллигентный и отзывчивый человек, чуткий к любым просьбам и пожеланиям сотрудников, искренний сторонник активного образа жизни, любитель шахмат и хорошей музыки.

Мы искренне рады возможности поздравить Валерия Игнатъевича от имени сотрудников НМИЦ кардиологии МЗ РФ, коллег и учеников с юбилеем и пожелать ему здоровья и долгих лет активной и плодотворной творческой жизни.

6 ноября 2019 года.

*Дирекция «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
дирекция и сотрудники НИИЭЖ, коллеги и друзья.*

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Information, schedule of scientific activities

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ — 2019», ПОСВЯЩЕННЫЙ 120-ЛЕТИЮ А.Л. МЯСНИКОВА

Москва, Россия

6–8 ноября 2019

Сайт мероприятия: cardioweb.ru

НАУЧНАЯ СЕССИЯ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ПРОБЛЕМАМ СЕРДЦА (AMERICAN HEART ASSOCIATION'S SCIENTIFIC SESSIONS)

Филадельфия, США

16–18 ноября 2019

Сайт мероприятия: professional.heart.org

I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОНЕФРОЛОГИЯ-2019»

Москва, Россия

20 ноября 2019

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИННОВАЦИЯМ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ (ICI MEETING 2019)

Тель-Авив, Израиль

8–10 декабря 2019

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — 2019»

Москва, Россия

11–12 декабря 2019

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»

Москва, Россия

19 февраля 2020

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ — 2020»

Ярославль, Россия. 11–12 марта 2020

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ»

Москва, Россия. 1 апреля 2020

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

II ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ»

Москва, Россия. 22 апреля 2020

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

VIII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

Москва, Россия. 27–28 мая 2020

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

JOINT MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH) AND INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION (ISH)

Глазго, Великобритания. 30 мая — 1 июня 2020

Сайт мероприятия: gipertonik.ru

ПРАВИЛА

ПОДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

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

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

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

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

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

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

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

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

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

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

3. Плата за публикацию рукописей не взимается.

4. Отправка статей осуществляется на электронную почту vestnik@cardioweb.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 подрисуночные подписи. В тексте на рисунок 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, PowerPoint), 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 указывается 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 рус-

ском и английском языках); 2) ключевые слова (3–10 слов, на русском и английском языках); 3) краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; 4) цель настоящего исследования; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) выводы по пунктам или заключение; 9) список литературы. Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении).

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

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

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

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

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

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). 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: Открыть квадратные скобки и далее: Фамилии и инициалы всех авторов в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита), а название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации в **стандарте BSI** (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные: год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания за квадратными скобками помещают DOI статьи, если таковой имеется.

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

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>

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*. М.: 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. М.: Media Sfera; 2007:11-33. (In Russ.)].

Договор публичной оферты

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если Лицензиар (автор) предоставляет Лицензиату (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору Лицензиар предоставляет Лицензиату неисключительные права на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. Лицензиар гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое Лицензиату произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. Лицензиар предоставляет Лицензиату на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя автора произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты Лицензиару вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. Лицензиар гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы Лицензиату по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. Лицензиар гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. Лицензиар передает права Лицензиату по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. Лицензиат обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права Лицензиара, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Лицензиар и Лицензиат несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.