

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
к. м. н. М.В. Костюкевич (зав. редакцией)

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 21.08.2020

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

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Том XV

№3• 2020

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Бойцов (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
И.Е. Чазова (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
Р.С. 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. Терешенко (Москва, Россия), профессор, д. м. н.,
С.К. Терновой (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. м. н.,
В.А. Ткачук (Москва, Россия), академик РАН, профессор, д. б. н.,
Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург, Россия), 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
№3' 2020
Vol. XV

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)
M.V. Kostyukevich

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

RUSSIAN CARDIOLOGY BULLETIN

Vol. 15

№3· 2020

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.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 04</p> <p style="text-align: center;"><i>Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Саидова М.А., Добровольская С.В., Терещенко С.Н.</i> Новые подходы к оценке сократительной функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости</p> <p style="text-align: center;">ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ 14</p> <p style="text-align: center;"><i>Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Пронина В.П., Зыбина О.Ю., Попов М.А.</i> Современный взгляд на сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса</p> <p style="text-align: center;"><i>Пекло М.М., Липатова Л.Н., Герасимова Е.И.</i> Аутоантитела к 1-адренорецептору: патогенетическая роль, механизмы действия и методы определения</p> <p style="text-align: center;">ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 27</p> <p style="text-align: center;"><i>Чубыкина У.В., Ежов М.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Рожкова Т.А., Ближнюк С.А., Тмоян Н.А., Качковский М.А., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегулов А.В., Коновалова Т.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Воробьев А.С., Астраханцева И.Д., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокон А.М., Космачева Е.Д., Кушнарёва Ю.Б., Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Дуляков Д.В., Сальченко В.А., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С., Дулякова П.Д., Егорова А.В., Серебренническая М.П., Шапошник И.И.</i> Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС</p> <p style="text-align: center;"><i>Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Чазова И.Е.</i> Анализ оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в 2019 году (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома)</p> <p style="text-align: center;"><i>Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., Лидер Р.Ю., Кубачев К.Г., Багдавадзе Г.Ш., Калинин Е.Ю., Зайцева Т.Е., Чикин А.Е., Линец Ю.П.</i> Сочетанные открытые и гибридные вмешательства на коронарных и внутренних сонных артериях — поиск идеального подхода</p> <p style="text-align: center;"><i>Муромцева Г.А., Константинов В.В.</i> Прогностические показатели электрокардиограммы и электрическая гетерогенность миокарда желудочков</p> <p style="text-align: center;">ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ 60</p> <p style="text-align: center;"><i>Сергиенко В.Б., Аншелес А.А.</i> Современное состояние отечественной радионуклидной диагностики в кардиологии</p> <p style="text-align: center;">КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 64</p> <p style="text-align: center;"><i>Денисова А.Р., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Галицин П.В., Яровой С.Ю., Кушнир П.Ф., Гаман С.А., Данилов Н.М., Литвин А.Ю., Певзнер Д.В., Ежов М.В.</i> Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и особенности ее лечения у больного с сердечно-сосудистой патологией. Клинический случай</p> <p style="text-align: center;">ЮБИЛЕЙ 72</p> <p style="text-align: center;">Анатолий Николаевич Рогоза (к 70-летию со дня рождения)</p> <p style="text-align: center;">ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 74</p>	<p style="text-align: center;">FRONT-PAGE ARTICLE</p> <p style="text-align: center;"><i>Safiullina A.A., Uskach T.M., Saidova M.A., Dobrovolskaya S.V., Tereshchenko S.N.</i> New approaches to assessing the contractile function of the left ventricular in patients with heart failure on the background of modulation of cardiac contractility</p> <p style="text-align: center;">REVIEW ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Shumakov D. V., Zybin D. I., Pronina V. P., Zybina O. Y., Popov M. A.</i> Modern view on heart failure with preserved ejection fraction</p> <p style="text-align: center;"><i>Peclo M.M., Lipatova L.N., Gerasimova E.I.</i> Autoantibodies to 1-adrenergic receptor: pathogenetic role, mechanisms of action and methods of determination</p> <p style="text-align: center;">ORIGINAL ARTICLES</p> <p style="text-align: center;"><i>Chubykina U.V., Ezhov M.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Rozhkova T.A., Bliznjuk S.A., Tmoyan N.A., Kachkovskij M.A., Genkel V.V., Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Tregubov A.V., Konovalova T.V., Voevoda M.I., Bazhan S.S., Timoshhenko O.V., Vorobev A.S., Astrahanceva I.D., Sokolov A.A., Tishko V.V., Boeva O.I., Bolotova E.V., Namitokon A.M., Kosmacheva E.D., Kushnarjova Ju.B., Korneva V.A., Kuznecova T.Ju., Bogdanov D.Ju., Chichina E.E., Solovev V.M., Dupljakov D.V., Salchenko V.A., Makogonenko V.I., Galjovich A.S., Sadykova D.I., Pomogajbo B.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Shutemova E.A., Isaeva I.G., Hohlov R.A., Avdeeva I.V., Olejnikov V.Je., Konstantinov V.O., Alieva A.S., Ovsjannikova V.V., Furmenko G.I., Chernyh T.M., Abashina O.E., Dzhanibekova A.R., Galimova L.F., Slastnikova E.S., Dupljakova P.D., Egorova A.V., Serebrennikaja M.P., Shaposhnik I.I.</i> Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry</p> <p style="text-align: center;"><i>Sagaydak O.V., Oshchepkova E.V., Popova Yu.V., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Chazova I.E.</i> Treatment of patients with acute coronary syndrome in 2019 (data from federal registry of acute coronary syndrome)</p> <p style="text-align: center;"><i>Kazantsev A.N., Chernykh K.P., Zarkua N.E., Leader R.Yu., Kubachev K.G., Bagdavadzе G.Sh., Kalinin E.Yu., Zaitseva T.E., Chikin A.E., Linets Yu.P.</i> Combined open and hybrid interventions in the coronary and internal carotid arteries — search for the perfect approach</p> <p style="text-align: center;"><i>Muromtseva G.A., Konstantinov V.V.</i> Prognostic parameters of the electrocardiogram and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium</p> <p style="text-align: center;">POINT OF VIEW</p> <p style="text-align: center;"><i>Sergienko V.B., Ansheles A.A.</i> Current state of nuclear cardiology in Russian Federation</p> <p style="text-align: center;">CLINICAL CASE</p> <p style="text-align: center;"><i>Denisova A.R., Sivakova O.A., Blinova N.V., Galitsin P.V., Yarovoy S.Yu., Kushnir P.F., Gaman S.A., Danilov N.M., Litvin A.Yu., Pevzner D.V., Ezhov M.V.</i> Coronavirus infection COVID-19 and features of its treatment in a patient with cardiovascular pathology. Clinical case</p> <p style="text-align: center;">ANNIVERSARY</p> <p style="text-align: center;">To the 70th anniversary of A.N.Rogozа</p> <p style="text-align: center;">INSTRUCTION FOR AUTHORS</p>
---	---

<https://10.36396/MS.2020.16.3.001>

Новые подходы к оценке сократительной функции левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости

САФИУЛЛИНА А.А.¹, УСКАЧ Т.М.^{1,2}, САИДОВА М.А.¹, ДОБРОВОЛЬСКАЯ С.В.¹, ТЕРЕШЕНКО С.Н.^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а.

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, РМАНПО.

Резюме

Обзор посвящен роли современной трансторакальной эхокардиографии и новому способу неинвазивной оценки сократительной функции левого желудочка — исследованию эффективности миокардиальной работы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Освещаются актуальные аспекты ремоделирования левого желудочка и левого предсердия у данной категории пациентов. Обсуждается роль и важность метода спекл-трекинг эхокардиографии в оценке механической функции левого предсердия. Представлены сведения об относительно новом электрофизиологическом методе лечения — модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, как с фибрилляцией предсердий, так и без нее. Анализируются результаты обратного ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиографических параметров основных исследований, посвященных модуляции сердечной сократимости. В статье оцениваются перспективы применения метода оценки эффективности миокардиальной работы левого желудочка как инструмента возможного обратного ремоделирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости.

Ключевые слова: эхокардиография, сердечная недостаточность, сократимость миокарда, ремоделирование, модуляция сердечной сократимости, миокардиальная работа.

New approaches to assessing the contractile function of the left ventricular in patients with heart failure on the background of modulation of cardiac contractility

SAFIULLINA A.A.¹, USKACH T.M.^{1,2}, SAIDOVA M.A.¹, DOBROVOLSKAYA S.V.¹, TERESHCHENKO S.N.^{1,2}

¹Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, 15a, 3rd Cherepkovskaya street, Moscow, 121552, Moscow.

²Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russia, Moscow.

Summary

The review is devoted to the role of modern transthoracic echocardiography and a new method of non-invasive assessment of left ventricular contractile function—the study of the effectiveness of myocardial work in patients with chronic heart failure. The current aspects of left ventricle and left atrium remodeling in this category of patients are highlighted. The role and importance of speckle-tracking echocardiography in evaluating the mechanical function of the left atrium is discussed. Information is provided about a relatively new electrophysiological method of treatment—modulation of heart contractility in patients with chronic heart failure, both with and without atrial fibrillation. The results of reverse remodeling of the left ventricle are analyzed according to the echocardiographic parameters of the main studies devoted to the modulation of heart contractility. The article assesses the prospects for using the method of evaluating the effectiveness of left ventricular myocardial function as a tool for possible reverse remodeling in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation against the background of heart contractility modulation.

Keywords: echocardiography, heart failure, myocardial contractility, remodeling, modulation of heart contractility, myocardial work.

Сведения об авторах:

Сафиуллина Альфия Ахатовна (автор, ответственный за переписку) — к. м. н., м. н. с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ORCID: 0000-0003-3483-4698.

Ускач Татьяна Марковна — д. м. н., зав. 8-м кардиологическим отделением ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ORCID: 0000-0003-4318-0315.

Саидова Марина Абдулатиповна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-3233-1862.

Добровольская Светлана Валерьевна — врач отдела ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, ORCID: 0000-0003-0580-393X.

Терешенко Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9234-6129.

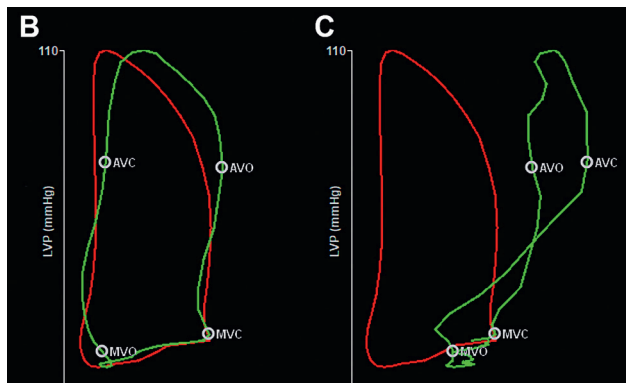
Сердечная недостаточность (СН) признана серьезной и растущей проблемой здравоохранения, которая наряду со старением населения в целом постепенно приближается к масштабам эпидемии [1]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в течение последних десятилетий, прогноз данного заболевания остается неблагоприятным [2–4]. Важную роль в диагностике ХСН и дальнейшем подборе соответствующего лечения играет использование различных визуализирующих технологий. Среди множества таких исследований трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является методом выбора для больных с предполагаемой и установленной ХСН, поскольку обладает широкой доступностью, безопасностью, высокой информативностью и низкой стоимостью. Современная трансторакальная ЭхоКГ включает в себя ультразвуковое исследование сердца с применением комплекса традиционных и новых технологий: одномерный, двумерный и трехмерный режимы сканирования, импульсно- и непрерывноволновая, тканевая миокардиальная доплерография и другие. Эхокардиография позволяет в реальной клинической ситуации получить быструю информацию об объеме камер сердца, о систолической и диастолической функциях желудочков, толщине стенок, функционировании клапанов и величине давления в легочной артерии, что имеет решающее значение в диагностике, определении показаний к соответствующему лечению, а также для динамического контроля медикаментозного и хирургического лечения пациентов с ХСН [5–7]. Применение современных эхокардиографических методик расширяет диагностические возможности оценки систолической и диастолической функций у пациентов с ХСН. В настоящее время благодаря развитию новых технологий наиболее перспективными для комплексной оценки функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) являются методики, позволяющие оценить не только фракцию выброса (ФВ), но и параметры деформации и ротационные свойства миокарда ЛЖ. К ним относится технология недоплерографического изображения миокарда — спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ, Speckle Tracking Echocardiography) в двумерном и трехмерном режимах (2D и 3D)) [5, 7–9]. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности (ESC, 2016) отражена

необходимость использования тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) и СТЭ у пациентов с ХСН [3]. Это позволяет определить не только тип, но и степень диастолической дисфункции у больных ХСН с сохраненной ФВЛЖ. Показатель продольной деформации миокарда ЛЖ является чувствительным и воспроизводимым параметром для оценки сократительной функции ЛЖ [5]. Глобальная продольная деформация, оцениваемая по данным СТЭ, является хорошо валидированным параметром, используемым для количественной оценки продольной функции миокарда ЛЖ не только на фоне синусового ритма, но и при фибрилляции предсердий (ФП)[10–12]. Нарушение продольной деформации миокарда ЛЖ имеет более высокую прогностическую значимость в оценке риска смерти у пациентов с ХСН по сравнению с показателем ФВ ЛЖ (по Симпсону) и индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ [13–15]. Тем не менее одним из возможных ограничений методики исследования деформации миокарда является зависимость ее от постнагрузки, которая отражается на точности оценки сократительной функции миокарда. Известно, что увеличение постнагрузки может приводить к снижению деформации миокарда и неправильной интерпретации истинной сократимости желудочков [16].

В последние годы наряду с методом СТЭ была разработана новая перспективная технология оценки сократительной функции миокарда ЛЖ, в основе которой лежит анализ деформации миокарда в сочетании с влиянием давления в полости ЛЖ (петля «деформация — давление» ЛЖ) — метод оценки эффективности работы миокарда ЛЖ [17]. В отличие от оценки деформации (strain), при анализе эффективности работы миокарда учитывается динамическое изменение уровня давления в ЛЖ, что позволяет интерпретировать деформацию миокарда с учетом гемодинамических показателей. Данный показатель оценивается неинвазивно за счет интеграции показателей деформации миокарда ЛЖ, а также уровня АД (артериального давления), измеренного при помощи сфигмоманометра.

Доказано, что работа миокарда отражает как механическую диссинхронию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями проводимости, так и метаболизм миокарда. Метод оценки эффективности миокардиальной работы (ЭМР) пока не внедрен в широкую клиническую практику, но

Рис. 1. Петля «деформация — давление» левого желудочка по данным метода оценки миокардиальной работы (МР). Красным цветом обозначена петля глобальной МР, зеленым — региональной МР со стороны нижне-септальной (В) и передней (С) стенок. На рисунке отражено выраженное нарушение региональной работы миокарда со стороны передней стенки ЛЖ



является многообещающим. Показатель ФВ ЛЖ отличается от ударного объема (УО), величина которого может поддерживаться за счет дилатации ЛЖ и снижаться у пациентов с ХСН и концентрической гипертрофией ЛЖ. Известно, что у пациентов со значительной митральной регургитацией ФВ ЛЖ может оставаться в пределах нормальных значений. Таким образом, показатель ФВ ЛЖ рекомендовано интерпретировать с учетом конкретной клинической ситуации [8]. Следовательно, новая методика оценки эффективности миокардиальной работы позволяет детально, предметно и точно оценить сократительную функцию ЛЖ (рис. 1).

В экспериментальных работах, посвященных ЭМР, было установлено, что при оценке внутрисердечной гемодинамики площадь замкнутой петли «давление — объем» ЛЖ линейно коррелирует с потреблением кислорода миокардом и работой миокарда по изгнанию крови во время систолы ЛЖ [18, 19]. С учетом того, что инвазивное измерение давления в ЛЖ сопряжено с рисками развития осложнений, в клинической практике данный способ не применяется. В дальнейшем в клинической работе Russell К. и соавт. в 2012 году показали тесную корреляционную зависимость между показателями АД, измеренного сфигмоманометром на плечевой артерии, и давлением в ЛЖ [17]. Данное исследование позволило внедрить методику в клиническую практику без риска развития осложнений у пациентов. В 2019 году с целью стандартизации построения кривой (петля «деформация — давление») на основе измерения АД на плечевой артерии была разработана специальная компьютерная программа, позволяющая оценивать показатели работы миокарда по данным новой эхокардиографической технологии [20].

В настоящее время проведены исследования по оценке работы миокарда ЛЖ при различных клинических ситуациях. Особый акцент был сделан на изучении работы миокарда у пациентов с ХСН и показаниями

для ресинхронизирующей терапии. В ряде работ продемонстрирована высокая прогностическая ценность показателей работы миокарда в оценке риска смерти у пациентов с диссинхронией, а также выявлена связь ряда параметров миокардиальной работы и положительного ответа на ресинхронизирующую терапию [21–23]. В недавно проведенном исследовании J. Chan и соавт. оценивали работу миокарда у здоровых лиц, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и у больных с ХСН как ишемического, так и неишемического генеза развития [24]. У пациентов с ХСН неишемического и ишемического генеза было выявлено статистически значимое снижение индекса глобальной и региональной миокардиальной работы, а также глобальной конструктивной работы по сравнению с другими пациентами. Также у всех больных была статистически значимо снижена эффективность глобальной работы при сравнении с результатами, полученными у здоровых лиц.

Как известно, ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией полости и сократительной дисфункцией, является важной детерминантой неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Также доказано, что глобальная продольная деформация является превосходным маркером дисфункции миокарда ЛЖ в сравнении с ФВ ЛЖ и предиктором неблагоприятного прогноза [25]. В то же время прогностическая значимость снижения эффективности индексов глобальной и региональной миокардиальной работы в настоящее время неизвестна и требует дальнейшего изучения.

Необходимо отметить, что методика оценки миокардиальной работы имеет ряд ограничений: оценка деформации сопряжена с погрешностями у пациентов с неправильным ритмом, величина АД может значительно различаться у пациентов с выраженным атеросклерозом и аортальным стенозом [5], также могут возникать помехи при плохой ультразвуковой визуализации [26].

Кроме таких классических предикторов смертности и неблагоприятных событий, как ФВ ЛЖ и глобальная продольная деформация ЛЖ, важным прогностическим маркером у пациентов с ХСН являются параметры ремоделирования левого предсердия (ЛП), особо важную роль это имеет в случае развития ФП при ХСН.

Увеличение ЛП ассоциировано с нарастанием тяжести симптомов ХСН, снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением прогноза, а также является предиктором развития ФП [27, 28]. Известно, что у пациентов с ХСН и ФП независимо от ФВ ЛЖ увеличивается смертность, а с ухудшением течения ХСН значительно нарастает частота развития ФП [29]. В более ранних работах особое значение придавали размеру ЛП как одному из прогностических факторов [30]. Современные исследования посвящены изучению и оценке именно функции ЛП как отдельному независимому предиктору [27, 31], так и в сочетании с размером ЛП [10, 32].

Основной функциональной задачей ЛП является участие в наполнении ЛЖ, что обеспечивает треть сердечного выброса [27]. При синусовом ритме функциональная роль

ЛП состоит из трех компонентов: резервуарная функция осуществляется при наполнении ЛП из легочных вен во время систолы ЛЖ, проводниковая функция во время ранней диастолы ЛЖ и насосная функция во время поздней диастолы ЛЖ при активном сокращении ЛП [33, 34]. Таким образом, существует три фазы работы ЛП: фаза накопления, фаза протекания и фаза контрактильности. Как известно, в норме ЛП — это растяжимая камера сердца с относительно низким давлением. Ремоделирование миокарда ЛП включает в себя структурные, ионные и механические изменения, способствующие индукции, поддержанию и дальнейшему прогрессированию ХСН. Систолическая дисфункция ЛЖ приводит к увеличению давления в ЛП с дальнейшим развитием ремоделирования ЛП, которое проявляется в виде увеличения его объема, размеров, нарушения целостности миофибрилл в предсердных кардиомиоцитах, их гипертрофии и фиброзом предсердий [28]. Структурные нарушения ЛП приводят к изменению нормальной работы всех трех его фаз, что, в свою очередь, отражается на показателях механической функции ЛП. Современные неинвазивные визуализирующие методики, особенно СТЭ в двумерном (2D) режиме, позволяют детально изучить и оценить механическую функцию ЛП [35]. В последнем экспертном консенсусном документе Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Европейской ассоциации сердечного ритма оценка деформации ЛП рассматривается как перспективный метод, который может быть использован для косвенного измерения функции предсердий при ФП [11]. Также недавно Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации, Американское общество эхокардиографии и рабочая группа по стандартизации изображений деформации опубликовали консенсусный документ, стандартизирующий методику проведения оценки деформации ЛП по данным СТЭ [36]. В ходе исследования оцениваются деформация (strain) и скорость деформации (strain rate) ЛП, что эффективно отражает регионарную и глобальную функцию ЛП в продольном направлении [37].

Известно, что деформация и скорость деформации миокарда ЛП являются чувствительными маркерами значимости объемной перегрузки и появляются раньше геометрических изменений предсердия у пациентов с ХСН с сохраненной ФВЛЖ [38]. В мировой литературе имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению деформации ЛП у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и ФП [39–42], эта область представляет научный интерес в связи с крайне плохим прогнозом у данной категории пациентов. Несмотря на наличие широкого спектра лекарственных препаратов с доказательной базой, влияющей положительно на продолжительность жизни у пациентов с ХСН, частые декомпенсации на фоне пароксизмов ФП или тахисистолической постоянной формы ФП ведут к снижению эффективности оптимальной медикаментозной терапии.

В современной кардиологии к перспективным и дополнительным к комплексной медикаментозной терапии

относятся электрофизиологические методы лечения ХСН. Особый интерес представляет система модуляции сердечной сократимости (МСС). Лечение осуществляется путем нанесения двухфазного высоковольтного сигнала в абсолютно рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита, через 30 мс после обнаружения комплекса QRS, и вызывает увеличение сократимости миокарда без увеличения потребления кислорода [43].

В 2014 году Европейской ассоциацией сердечного ритма впервые был опубликован документ, который рассматривает МСС как перспективный метод лечения у пациентов с ХСН и узкими комплексами QRS наряду с другими новыми устройствами [44].

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению СН от 2016 года упоминают МСС как терапевтическую опцию у отдельных пациентов с ХСН, а влияние МСС на заболеваемость ХСН и смертность еще предстоит установить [3]. Консенсус экспертов по сердечной недостаточности рассматривает данный метод лечения у пациентов с ФВЛЖ 25–45%, комплексом QRS менее 130 мс без уточнения наличия или отсутствия ФП со стойкими симптомами ХСН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [45].

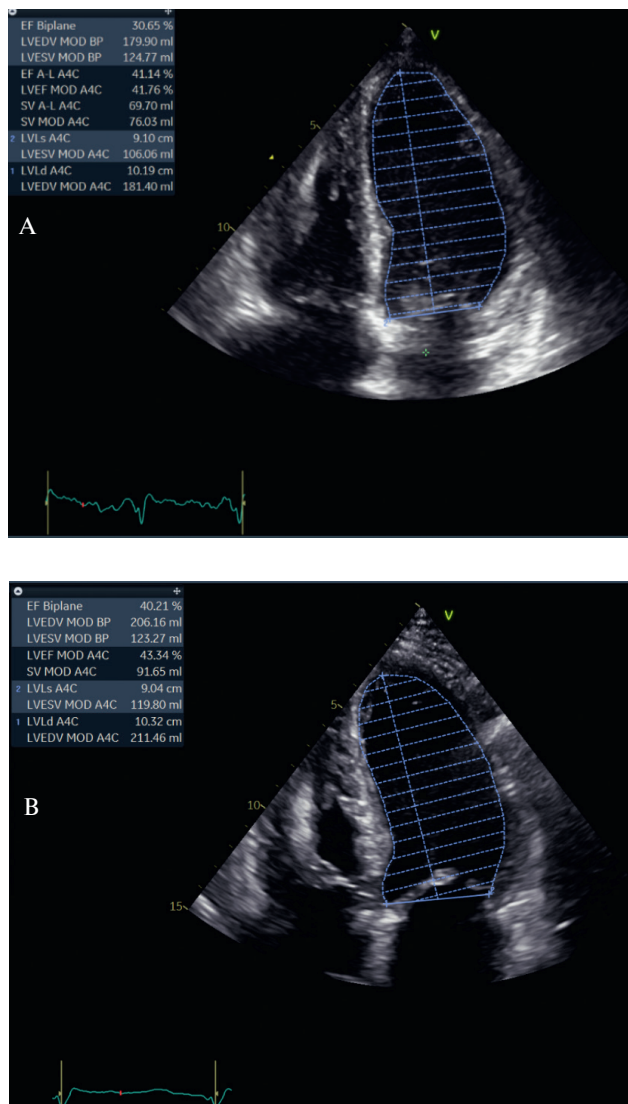
Большинство исследований, посвященных МСС, проводились у пациентов с ХСН и с синусовым ритмом [46–49], после появления приборов нового поколения (Optimizer Smart®) без предсердного электрода появилась возможность имплантации системы больным с ХСН и ФП [50].

Доказано, что МСС-терапия улучшает клиническое состояние пациентов и переносимость физических нагрузок [51, 52], в то время как влияние на ФВ ЛЖ, размеры ЛЖ и параметры ремоделирования миокарда в клинических исследованиях неоднозначные, а также данные ЭхоКГ были проанализированы не во всех работах (рис. 2 А, В).

Первые данные о результатах МСС-терапии были опубликованы в 2004 году Rappone С. и соавт. [53]. Тринадцати пациентам с лекарственно-устойчивой СН (класс III NYHA), фракцией выброса ЛЖ (EF) $\leq 35\%$ и конечным диастолическим диаметром ЛЖ ≥ 55 мм было имплантировано устройство Optimizer™ II. Наблюдение состояло из 8-недельного периода (FIX HF-3 substudy), в течение которого МСС-терапия проводилась 3 часа, и 24-недельного этапа (FIX HF-3 Extension), в течение которого импульсы наносились 7 часов в сутки. За первый период было отмечено улучшение ФВ ЛЖ с $22,7 \pm 7\%$ до $28,7 \pm 7\%$ ($p = 0,03$) и до $37 \pm 13\%$ в конце второго этапа ($p = 0,01$). При этом конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ также статистически значимо уменьшились в конце каждой фазы наблюдения. По показателям диастолической функции ЛЖ (E и E/A, IVRT, DT трансмитрального кровотока) статистически значимой динамики не выявлено.

В 2006 году были опубликованы данные первого пилотного рандомизированного контролируемого клинического исследования (РКИ) (FIX-HF-5 Pilot)

Рис. 2. Пример увеличения фракции выброса по данным эхокардиографии на фоне модуляции сердечной сократимости. А — до имплантации МСС: ФВ ЛЖ=30%. В — через 6 месяцев после имплантации МСС: ФВ ЛЖ=40% (biplane Simpson)



с периодом наблюдения 6 месяцев, в которое было включено 49 пациентов с ФВ ЛЖ 35%, функциональным классом (ФК) по NYHA III-IV [54]. Анализ параметров ЭхоКГ не был проведен, а по данным пикового потребления кислорода, теста 6-минутной ходьбы и миннесотскому опроснику не было получено статистически значимых различий, что авторы объяснили малым объемом выборки.

Результаты FIX-HF-3 побудили к проведению более крупного клинического исследования. В 2008 году появились данные первого крупного РКИ по изучению роли МСС FIX-CHF-4 [Fix-ChronicHeartFailure 4] [46]. В нем участвовали 164 пациента II-III ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (средняя ФВ ЛЖ 29%), среднее значение QRS 118 ± 27 мс, 63,7% пациентам

ранее имплантировали кардиовертер-дефибриллятор. В данной работе не отмечалось статистически значимой положительной динамики ФВ ЛЖ, КДО, КСО на фоне имплантации МСС. Но необходимо указать, что период наблюдения был крайне короткий (всего лишь 3 месяца), которого было недостаточно для обратного ремоделирования миокарда у пациентов с низкой ФВ ЛЖ.

В 2009 году опубликованы результаты исследования Cheuk-Man Yu и соавт., где было включено 30 пациентов с ХСН ФВ $< 35\%$ [55]. Данная работа была посвящена изучению влияния МСС на глобальную и локальную сократимость миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ. Всем пациентам проводилась эхокардиография в 2D- и 3D-режимах до имплантации устройства и через 3 месяца наблюдения. Оценивались ФВ ЛЖ, КДО, КСО, степень митральной регургитации, тканевые скорости движения фиброзного кольца МК в систолу и диастолу. В этом исследовании было показано статистически значимое обратное ремоделирование ЛЖ со снижением КДО ЛЖ на $11,5 \pm 10,5\%$ ($p < 0,001$) и приростом ФВ ЛЖ на $4,8 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$). Региональная сократимость миокарда улучшилась со стороны всех стенок ЛЖ, включая участки, удаленные от доставки МСС ($p < 0,05$). Значимой динамики диастолических скоростей показателя E_m ($2,9 \pm 1,3$ см/с против $2,9 \pm 1,1$ см/с) выявлено не было, на основании чего был сделан вывод об отсутствии влияния МСС на диастолическую функцию ЛЖ. Однако соотношение E/E_m , которое отражает давление наполнения ЛЖ или давление в легочных капиллярах и в настоящее время используется как один из параметров при оценке степени диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, статистически значимо снизилось с $21,2 \pm 11,7$ до $18,3 \pm 10,0$ ($p 0,043$) за период трехмесячного наблюдения, что можно все-таки интерпретировать как улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ. Таким образом, авторами были сделаны выводы, что МСС через три месяца после имплантации улучшает как глобальную, так и региональную сократительную способность ЛЖ, включая удаленные регионы от доставки импульса, и может способствовать обратному ремоделированию ЛЖ.

В 2011 году было проведено самое крупное на сегодняшний день многоцентровое РКИ FIX-HF-5 II с периодом наблюдения 1 год [Fix-ChronicHeart Failure 5 part II], в котором участвовали 428 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA, узким QRS ≤ 130 мс (среднее значение QRS 101 ± 14 мс), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [47]. Из параметров ЭхоКГ исходно оценивались ФВ ЛЖ ($25,74\% \pm 6,6\%$), конечный диастолический размер (в среднем $62,41$ мм $\pm 9,22$ мм). К сожалению, анализ ЭхоКГ-показателей не входил в критерии оценки эффективности терапии МСС в данном исследовании. Необходимо отметить, что post-hoc-анализ в подгруппе пациентов с исходным уровнем ФВ ЛЖ $\geq 25\%$ и ФК ХСН III показал, что терапия МСС была максимально эффективной.

В 2015 году были опубликованы данные крупного ретроспективного исследования [49]. На протяжении 8 лет, с 2004 по 2012 год, оценивались эффективность и выживаемость у 81 пациента с МСС. По данным 2D-ЭхоКГ, измерялись ФВ ЛЖ, КДР, КСР. В результате было отмечено увеличение ФВ ЛЖ (с $23,1 \pm 7,9$ до $29,4 \pm 8,6\%$, $p < 0,05$), средний КДР и КСР ЛЖ статистически значимо уменьшились от $66,5 \pm 7,7$ и $57,9 \pm 7,8$ мм до $64,6 \pm 8,9$ ($p = 0,003$) и $54,8 \pm 9,2$ мм ($p = 0,001$) соответственно. В группе ХСН ишемического генеза КСР ЛЖ уменьшился на 4,22%, в группе неишемической кардиомиопатии — на 6,87%, в то время как КДР ЛЖ уменьшился на 2,9 и 2,8% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, анализ ЭхоКГ-параметров пациентов на фоне МСС показывает улучшение систолической функции миокарда ЛЖ за счет преимущественного уменьшения размеров ЛЖ (КСР, КДР). Также значимая положительная динамика эхокардиографических параметров у пациентов с ХСН на фоне терапии МСС отмечается при длительном наблюдении.

В рамках РКИ FIX-HF-5C, опубликованном в 2018 году, у пациентов с ХСН III-IV ФК, с ФВ ЛЖ 25–45%, QRS 130 мсек, получающих оптимальное медикаментозное лечение, а также при наличии соответствующих показаний имплантация кардиовертера-дефибрилятора и кардиомодулирующего устройства дополнительно улучшает функциональный статус и качество жизни пациентов [56]. Данные ЭхоКГ в этом исследовании проанализированы не были.

Согласно результатам работы отечественных авторов Ревитшвили А.Ш. и соавт., которые были опубликованы в 2017 году, за 3-месячный срок наблюдения после имплантации МСС у 27 (90%) из 30 пациентов с ХСН ФВ ЛЖ увеличилась в среднем на 8%, средние значения ФВ ЛЖ до установки МСС составляли $34 \pm 2,6\%$ [57].

В 2018 году Мамчур С.Е. и соавт. впервые изучили влияние МСС на левожелудочковую синхронизацию, а также эластичность миокарда ЛЖ [58]. В исследовании были включены всего 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины в возрасте 59,8 года ($55,3; 64,2$) с ХСН и симптомной дисфункцией ЛЖ на фоне дилатационной кардиомиопатии ($n = 4$), постинфарктного ($n = 5$) или постмиокардитического кардиосклероза ($n = 1$). Средний ФК ХСН по NYHA составил 2,6 (2,3; 2,9), КДО ЛЖ = 150 (130; 221) мл, ФВ ЛЖ 30% (30; 31), расчетное конечное диастолическое давление в ЛЖ — 14 (11; 15) мм рт. ст., длительность комплекса QRS = 105 (102; 108) мс. По результатам инвазивной манометрии в ЛЖ до и через час после начала терапии МСС было установлено характерное увеличение показателей dP/dt , которое достигло статистически значимых различий: 1250 (1145; 1343) против 1438 (1328; 1519), $P = 0,043$. По данным ЭхоКГ отмечена положительная динамика как расчетного dP/dt , так и сократительной и диастолической функции ЛЖ. При выполнении 3D-ЭхоКГ до и через 3 месяца после имплантации

МСС у всех пациентов была отмечена положительная динамика в отношении сегментарной сократимости. Уменьшилось среднее время достижения максимальной сегментарной сократимости по данным 16-, 12- и 6-сегментной модели как в абсолютных единицах, так и в процентах. Это свидетельствует об улучшении внутрижелудочковой синхронизации. Также уменьшилась разница во времени достижения максимальной сократимости, что также свидетельствует о ресинхронизирующем эффекте МСС-терапии. Данные изменения имели статистически незначимый характер, но это, скорее всего, связано с малой выборкой пациентов.

В 2019 году были опубликованы российские данные трех клинических случаев некоронарогенной ХСН после имплантации МСС [59]. Всем пациентам была проведена методика 2D-СТЭ, которая наглядно продемонстрировала улучшение локальной сократимости межжелудочковой перегородки в зоне имплантированных электродов и отдаленный эффект улучшения глобальной сократимости в течение 1 года наблюдения на фоне МСС.

В 2019 году Anker и соавт. опубликовали данные первого проспективного 3-летнего наблюдения за пациентами с ХСН и МСС (CCM-REG) [60]. Всего в данном регистре было обследовано 140 пациентов с $25\% \leq$ ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, получавших терапию МСС. Главной задачей исследования была оценка долгосрочной выживаемости и госпитализаций. Поскольку измерения ФВ ЛЖ не были частью рутинного обследования, данный параметр был оценен исходно и через 6 месяцев после имплантации устройства. В когорте пациентов с ФВ ЛЖ = 25–45% показатель ФВ ЛЖ увеличился с $32,8 \pm 4,9\%$ исходно до $35,8 \pm 8,2\%$ через 6 месяцев ($n = 51$, $p = 0,003$). В когорте пациентов с ФВ ЛЖ 35–45% отмечалась тенденция к увеличению данного показателя с $38,2 \pm 2,4\%$ исходно и до $41,0 \pm 7,2\%$ через 6 месяцев ($n = 19$, $p = 0,081$). В подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ 25–34% ФВ ЛЖ увеличилась статистически значимо с $29,7 \pm 2,7\%$ в исходном состоянии до $32,8 \pm 7,3\%$ через 6 месяцев ($n = 32$, $P = 0,021$).

Таким образом, можно сделать вывод, что на динамику ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне терапии МСС влияет значение исходной ФВ ЛЖ, наилучший эффект достигнут в подгруппе пациентов с исходной ФВ ЛЖ 25–34%.

Заключение

Таким образом, необходимо отметить, что во всех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не проводилась детальная оценка эхокардиографических параметров у пациентов до и после имплантации МСС. Кроме того, в тех работах, где анализировали данные ЭхоКГ, был либо короткий период наблюдения, либо небольшое количество пациентов, либо ограниченное количество исследуемых эхокардиографических параметров, не позволяющих

в достаточной степени оценить процессы обратного ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне МСС-терапии. Ни в одной работе по МСС не анализировались параметры ЛП как показатели, характеризующие размер и объем ЛП, так и показатели, оценивающие функцию ЛП (продольная деформация и скорость деформации). Обратное ремоделирование ЛП на фоне МСС позволяет ожидать восстановления синусового ритма либо уменьшения частоты пароксизмов ФП, что, в свою очередь, должно оказывать благоприятное влияние на прогноз пациентов с ХСН и ФП. Кроме

этого, до настоящего времени нет достаточного количества исследований по применению новой эхокардиографической технологии — оценки эффективности работы миокарда у больных с МСС.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что актуально, перспективно и целесообразно провести анализ эхокардиографических показателей у пациентов на фоне МСС-терапии, отражающих степень ремоделирования миокарда ЛЖ и ЛП, в соответствии с современными рекомендациями и достижениями новых технологий в данной области.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McMurray J.J., Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83: 596–602. <https://doi.org/10.1136/heart.83.5.596>
- Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam C.S., Sato N., Shah A.N., Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1123–1133. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>
- Héctor Bueno, John G.F. Cleland, Andrew J.S. Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A. Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T. Parissis, Burkert Pieske, Jillian P. Riley, Giuseppe M.C. Rosano, Luis M. Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H. Rutten, Peter van der Meer, Authors/Task Force Members; Document Reviewers 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>
- 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., PE MB, 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70: 776–803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16: 233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- Gimelli A., Lancellotti P., Badano L.P., Lombardi M., Gerber B., Plein S., Neglia D., Edvardsen T., Kitsiou A., Scholte AJHA, Schroder S., Cosyns B., Gargiulo P., Zamorano J.L., Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3417–3425. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu433>
- Voigt J-U, Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J.H., Hamilton J., Sengupta P.P., Kolias T.J., d'Hooge J., Aurigemma G.P., Thomas J.D., Badano L.P. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>
- Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терешенко С.Н. Применение новых эхокардиографических технологий неинвазивного изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017. №2. С. 42–47. [Sohibnazarova V.K., Saidova M.A., Tereshenko S.N. Application of new echocardiographic technologies of non-doppler myocardial images in 2D and 3D modes in patients with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Eurasian heart journal*. 2017; (2): 42–47. (In Russ.)]
- Victor Mor-Avi, Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Marek Belohlavek, Nuno Miguel Cardim, Genevieve Derumeaux, Maurizio Galderisi, Thomas Marwick, Sherif F. Nagueh, Partho P. Sengupta, Rosa Sicari, Otto A. Smiseth, Beverly Smulevitz, Masaaki Takeuchi, James D. Thomas, Mani Vannan, Jens-Uwe Voigt, Jose Luis Zamorano. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011; 12 (3): 167–205. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jer021>
- Shin S.H. Would Left Atrial Strain Provide a Role as a New Prognosticator for Atrial Fibrillation? *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2016; 24, 18–19. <https://doi.org/10.4250/jcu.2016.24.1.18>
- Donal E., Lip G.Y., Galderisi M., Goette A., Shah D., Marwan M., Lederlin M., Mondillo S., Edvardsen T., Sitges M., Grapsa J., Garbi M., Senior R., Gimelli A., Potpara T.S., Van Gelder I.C., Gorenek B., Mabo P., Lancellotti P., Kuck K.H., Popescu B.A., Hindricks G., Habib G., Cardim N.M., Cosyns B., Delgado V., Haugaa K.H., Muraru D., Nieman K., Boriani G., Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016; 17: 355–383. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>
- Ross Agner B.F., Katz M.G., Williams Z.R., Dixon U., Jensen G.B., Schwarz K.Q. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain is Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm. *J. Atr. Fibrillation*. 2017; 10: 1437. <https://doi.org/10.4022/jafib.1437>
- Chan J., Shiino K., Obonyo N.G., Hanna J., Chamberlain R., Small A. Left ventricular global strain analysis by two-dimensional speckle-tracking echocardiography: the learning curve. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017; 30: 1081–90. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.06.010>
- Mignot A., Donal E., Zaroui A., Reant P., Salem A., Hamon C. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 1019–24. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.07.019>
- Stanton T., Leano R., Marwick T.H. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2009; 2 (5): 356–64. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.862334>
- Hubert A., Le Rolle V., Leclercq C., Galli E., Samset E., Casset C., Philippe Mabo Alfredo Hernandez, Erwan Dona. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018; 19: 1372–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu024>
- Russell K., Eriksen M., Aaberge L., Wilhelmsen N., Skulstad H., Remme E.W. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 724–33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs016>
- Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am. J. Physiol.* 1979; 236: H498–H505. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1979.236.3.H498>

19. Foëx P., Leone B.J. Pressure-volume loops: a dynamic approach to the assessment of ventricular function. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1994; 8: 84–96. [https://doi.org/10.1016/1053-0770\(94\)90020-5](https://doi.org/10.1016/1053-0770(94)90020-5)
20. Pieter van der Bijl, Marina Kostyukevich, Mohammed El Mahdiui I, Gunnar Hansen, Eigil Samset, Nina Ajmone Marsan, Jeroen J. Bax, Victoria Delgado. Roadmap to Assess Myocardial Work. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2019; 12 (12): 2549–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.028>
21. Galli E., Leclercq C., Fournet M., Hubert A., Bernard A., Smiseth O.A., Mabo P., Samset E., Hernandez A., Donal E. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2018; 31 (2): 220–30. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.009>
22. Galli E., Leclercq C., Hubert A., Bernard A., Smiseth O.A., Mabo P., Samset E., Hernandez A., Donal E. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2018; 19 (9): 1010–8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex191>
23. Elena Galli, Arnaud Hubert, Virginie Le Rolle, Alfredo Hernandez, Otto A. Smiseth, Philippe Mabo, Christophe Leclercq, Erwan Donal. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates. *American Heart Journal.* 2019; 212: 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.02.008>
24. Chan J., Edwards N.F.A., Khandheria B.K., Shiino K., Sabapathy S., Anderson B. Bonita Anderson, Robert Chamberlain, Gregory M. Scalia. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure–strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2019; 20 (1): 31–9. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej131>
25. Haugaa K.H., Goebel B., Dahlslett T., Meyer K., Jung C., Lauten A., Hans R. Figulla, Tudor C. Poerner, Thor Edvardsen. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012; 25: 667–73. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.02.004>
26. Abduch M.C., Alencar A.M., Mathias W. Jr, Vieira M.L. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014; 102 (4): 403–12. <https://doi.org/10.5935/abc.20140041>
27. Hoit B.D. Left atrial size and function: role in prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 493–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.055>
28. Triposkiadis F., Pieske B., Butler J., Parissis J., Giamouzis G., Skoularigis J., Brutsaert D., Boudoulas H. Global left atrial failure in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 1307–1320. <https://doi.org/10.1002/ejhf.645>
29. Zafrir B., Lund L.H., Laroche C., Frank Ruschitzka, Maria G. Crespo-Leiro, Andrew J.S. Coats, Stefan D. Anker, Gerasimos Filippatos, Petar M. Seferovic, Aldo P. Maggioni, Manuel De Mora Martin, Lech Polonski, José Silva-Cardoso, Offer Amir, ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. Heart J.* 2018 Dec. 21; 39 (48): 4277–4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>
30. Tsang T.S., Abhayaratna W.P., Barnes M.E., Miyasaka Y., Gersh B.J., Bailey K.R., Cha S.S., Seward J.B. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1018–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.077>
31. Vieira M.J., Teixeira R., Gonçalves L., Gersh B.J. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014; 27: 463–78. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.01.021>
32. Pathan F., D’Elia N., Nolan M.T., Marwick T.H., Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017; 30: 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.09.007>
33. Hoit B.D. Assessing atrial mechanical remodeling and its consequences. *Circulation.* 2005; 112: 304–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547331>
34. Barbier P., Solomon S.B., Schiller N.B., Glantz S.A. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation.* 1999; 100: 427–36. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.4.427>
35. Todaro M.C., Choudhuri I., Belohlavek M., Jahangir A., Carej S., Oretto L., Khandheria B.K. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 13: 973–984. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes174>
36. Badano L.P., Kolias T.J., Muraru D., Abraham T.P., Aurigemma G., Edvardsen T., D’Hooge J., Donal E., Fraser A.G., Marwick T., Mertens L., Popescu B.A., Sengupta P.P., Lancellotti P., Thomas J.D., Voigt J.U.; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 19: 591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej042>
37. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Frank Lloyd Dini, Michael Henein, Sergio Mondillo. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart. Fail. Rev.* 21: 65–76. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9520-9>
38. Santos A.B., Roca G.Q., Claggett B., Sweitzer N.K., Shah S.J., Anand I.S., Fang J.C., Zile M.R., Pitt B., Solomon S.D., Shah A.M. *Circ. Heart Fail.* 2016 Apr.; 9 (4): e002763. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763>
39. Carluccio E., Biagioli P., Mengoni A., Francesca Cerasa M., Lauciello R., Zuchi C., Bardelli G., Alunni G., Coiro S., Gronda E.G., Ambrosio G. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2018 Nov.; 11 (11): e007696. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007696>
40. Jacek Kurzawski, Agnieszka Janion-Sadowska, Lukasz Zandecki, Lukasz Piatek, Dorota Koziel & Marcin Sadowski. Cardiovascular Ultrasound volume 18, Article number: 7 (2020) Global peak left atrial longitudinal strain assessed by transthoracic echocardiography is a good predictor of left atrial appendage thrombus in patients in sinus rhythm with heart failure and very low ejection fraction – an observational study. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2020 Feb. 15; 18 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00188-0>
41. Bue F., Ross Agner, Michael G. Katz, Zachary R. Williams, Ulrik Dixel, Gorm B. Jensen, Karl Q. Schwarz. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain Is Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm. *J. Atr. Fibrillation.* 2017 Dec. 31; 10 (4): 1437. <https://doi.org/10.4022/jafib.1437>
42. Matteo Cameli, Carlotta Sciacaluga, Ferdinando Loiacono, Iana Simova, Marcelo H. Miglioranza, Dan Nistor, Francesco Bandera, Michele Emdin, Alberto Giannoni, Marco M. Ciccone, Fiorella Devito, Andrea Igoen Guaricci, Stefano Favale, Matteo Lisi, Giulia E. Mandoli, Michael Henein, Sergio Mondillo. The Analysis of Left Atrial Function Predicts the Severity of Functional Impairment in Chronic Heart Failure: The FLASH Multicenter Int. *J. Cardiol.* 2019 Jul. 1; 286: 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.063>

43. Butter C., Wellnhofer E., Schlegl M., Winbeck G., Fleck E., Sabbah H.N. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J. Card. Fail.* 2007; 13: 137–42. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.11.004>.
44. Karl-Heinz Kuck, Pierre Bordachar, Martin Borggrefe, Giuseppe Boriani, Haran Burri, Francisco Leyva, Patrick Schauerte, Dominic Theuns, Bernard Thibault, Document Reviewers; Paulus Kirchhof, Gerhard Hasenfuss, Kenneth Dickstein, Christophe Leclercq, Cecilia Linde, Luigi Tavazzi, Frank Ruschitzka. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014; 16: 109–128. <https://doi.org/10.1093/europace/eut311>
45. Petar M. Seferovic, Piotr Ponikowski, Stefan D. Anker, Johann Bauersachs, Ovidiu Chioncel, John G.F. Cleland, Rudolf A. de Boer, Heinz Drexel, Tuvia Ben Gal, Loreena Hill, Tiny Jaarsma, Ewa A. Jankowska, Markus S. Anker, Mitja Lainscak, Basil S. Lewis, Theresa McDonagh, Marco Metra, Davor Milicic, Wilfried Mullens, Massimo F. Piepoli, Giuseppe Rosano, Frank Ruschitzka, Maurizio Volterrani, Adriaan A. Voors, Gerasimos Filippatos, Andrew J.S. Coats. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2019 Oct; 21 (10): 1169–1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>.
46. Martin M. Borggrefe, Thomas Lawo, Christian Butter, Herwig Schmidinger, Maurizio Lunati, Burkert Pieske, Anand Ramdat Misier, Antonio Curnis, Dirk Böcker, Andrew Remppis, Joseph Kautzner, Markus Stühlinger, Christophe Leclercq, Milos Táborsky, Maria Frigerio, Michael Parides, Daniel Burkhoff, Gerhard Hindricks. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008; 29 (8): 1019–28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020>.
47. Kadish A., Nademane K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., Obel O., Weiner S., Wish M., Carson P., Ellenbogen K., Bourge R., Parides M., Chiacchierini R.P., Goldsmith R., Goldstein S., Mika Y., Burkhoff D., Abraham W.T. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2011; 161 (2): 329–337. e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025.48>. Abraham W.T., Nademane K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., Obel O., Weiner S., Wish M., Carson P., Ellenbogen K., Bourge R., Parides M., Chiacchierini R.P., Goldsmith R., Goldstein S., Mika Y., Burkhoff D., Kadish A.; FIX-HF-5 Investigators and Coordinators. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011; 17 (9): 710–7. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.05.006>.
49. Jürgen Kuschyk, Susanne Roeger, Raphaela Schneider, Florian Streitner, Ksenija Stach, Boris Rudic, Christel Weiß, Rainer Schimpf, Theano Papavasiliou, Benny Russo, Daniel Burkhoff, Martin Borggrefe. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015; 183: 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.178>.
50. A. Kloppe, L. Boesche, A. Aweimer, A. Ewers, D. Schoene, P. Patsalis, A. Muegge, F. Schiedat. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018; 20 (suppl_1): i48–i48. <https://doi.org/10.1093/europace/euy015.128>.
51. Kwong J.S., Sanderson J.E., Yu C.M. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012 Sep.; 35 (9): 1111–8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03449.x>
52. Giallauria F., Vigorito C., Piepoli M.F., Stewart Coats A.J. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 175: 352–357. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03449.x>
53. Pappone C. Giuseppe Augello, Salvatore Rosanio, Gabriele Vicedomini, Vincenzo Santinelli, Massimo Romano, Eustachio Agricola, Francesco Maggi, Gerhard Buchmayr, Giovanni Moretti, Yuval Mika, Shlomo A. Ben-Haim, Michael Wolzt, Guenter Stix, Herwig Schmidinger. First Human Chronic Experience with Cardiac Contractility Modulation by Nonexcitatory Electrical Currents for Treating Systolic Heart Failure: Mid-Term Safety and Efficacy Results from a Multicenter Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* April 2004. Vol. 15, pp. 418–427. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x>
54. S.B. Neelagaru, J.E. Sanchez, S.K. Lau, Steven M. Greenberg, Nirav Y. Raval, Seth Worley, Jill Kalman, Andrew D. Merliss, Steven Krueger, Mark Wood, Marc Wish, Daniel Burkhoff, Koonlawee Nademane. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: Feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm*. 2006, vol. 3, №10, pp. 1140–1147. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.06.031>
55. Yu C.M., Chan J.Y., Zhang Q., Gabriel W.K. Yip, Yat-Yin Lam, Anna Chan, Daniel Burkhoff, Pui-Wai Lee, Jeffrey Wing-Hong. Fung Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2009; 2 (12): 1341–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.07.011>
56. Abraham W.T., Kuck K.H., Goldsmith R.L., Lindenfeld J., Reddy V.Y., Carson P.E., Mann D.L., Saville B., Parise H., Chan R., Wiegand P., Hastings J.L., Kaplan A.J., Edelmann F., Luthje L., Kahwash R., Tomassoni G.F., Gutterman D.D., Stagg A., Burkhoff D., Hasenfuß G. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* HF. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.010>.
57. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Амирасланов А.Ю., Васковский В.А., Яшков М.В., Купцов В.В., Ожерельева М.В. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестник аритмологии*. 2017; (90): 12–8. [Revisviliia. Sh., Artyukhina E.A., Amiraslanov A.Yu., Vaskovski V.A., Yashkov M.V., Kupcov V.V., Ogereleva M.V. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of arrhythmology*. 2017; (90): 12–8. (In Russ.)]
58. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Чистюхин О.М., Бохан Н.С., Чичкова Т.Ю., Романова М.П., Сизова И.Н., Евтушенко В.В., Мамчур И.Н. Влияние модуляции сердечной сократимости на синхронизацию контрактильности и деформацию миокарда левого желудочка: пилотное исследование. *Вестник аритмологии*. 2018. №93. 24–29; <https://doi.org/10.25760/VA-2018-93-24-29> [Mamchur S.E., Khomenko E.A., Chistyukhin O.M., Bokhan N.S., Chichkova T.Yu., Romanova M.P., Sizova I.N., Evtushenko V.V., Mamchur I.N. Effect of cardiac contractility modulation on contractility synchronization and strain of the left ventricular myocardium: a pilot study. *Journal of arrhythmology*. 2018, №93. 24–29 (In Russ.)]

59. Вандер М.А., Лясникова Е.А., Ким И.М., Леявина Т.А., Ситникова М.Ю., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24 (7): 99–102. [Vander M.A., Lyasnikova E.A., Kim I.M., Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Lebedev D.S., Mikhailov E.N. Significant improvement of clinical course and reverse myocardial remodeling in young patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24 (7): 99–102 (InRuss.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-99-102>
60. Stefan D. Anker, Martin Borggrefe, Hans Neuser, Marc-Alexander Ohlow, Susanne Röger, Andreas Goette, Bjoern A. Remppis, Karl-Heinz Kuck, Kevin B. Najarian, David D. Guterman, Benny Rousso, Daniel Burkhoff, Gerd Hasenfuss. Cardiac Contractility Modulation Improves Long-Term Survival and Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2019 Sep.; 21 (9): 1103–1113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1374>.

<https://10.36396/MS.2020.16.3.002>

Современный взгляд на сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ШУМАКОВ Д.В., ЗЫБИН Д.И., ПРОНИНА В.П., ЗЫБИНА О.Ю., ПОПОВ М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса является одной из распространенных форм сердечной недостаточности. Это патологическое состояние остается серьезной проблемой для специалистов. Многие важные аспекты синдрома остаются неясными, включая патофизиологические механизмы, раннюю диагностику и лечение. Болезнь чаще протекает бессимптомно и выявляется на поздних стадиях. В статье отражены вопросы патофизиологии, диагностики и будущие направления в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, эхокардиография.

Modern view on heart failure with preserved ejection fraction

SHUMAKOV D. V., ZYBIN D. I., PRONINA V. P., ZYBINA O.Y., POPOV M. A.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Summary

Heart failure with preserved ejection fraction is the most common form of heart failure. This pathological condition has always been a serious problem for specialists. Many important aspects of the syndrome remain unclear, including pathophysiological mechanisms, early diagnosis and treatment. The disease is often asymptomatic and is diagnosed in the advanced stages. The article reviews the issues of pathophysiology, diagnosis and future treatment options for heart failure with preserved ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, diastolic heart failure, echocardiography.

Сведения об авторах:

Шумаков Дмитрий Валерьевич — член-корр. РАН, профессор, рук. отдела хирургии сердца и сосудов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского».

Зыбин Дмитрий Игоревич — к. м. н., зав. отделением кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского».

Пронина Виктория Петровна — ведущий научный сотрудник отделения функциональной диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского».

Попов Михаил Александрович — научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского».

Зыбина Ольга Юрьевна — врач анестезиолог-реаниматолог, клиническая больница МЕДСИ в Отрадном

ORCID:

Попов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>

Шумаков Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Зыбин Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>

Пронина В.П. <https://orcid.org/0000-0002-2348-1500>

Зыбина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-94290998>

Актуальность

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) в настоящее время составляет приблизительно 50% случаев СН и все чаще признается в качестве основной причины заболеваемости и смертности [1–3]. Последние данные свидетельствуют о том, что распространенность СН-сФВ относительно СН со сниженной фракцией выброса увеличивается со скоростью 1% в год. При старении населения и высокой распространенности таких факторов риска, как гипертония, ожирение и сахарный диабет, СН-сФВ вскоре станет наиболее распространенным вариантом СН [2]. Точно так же количество госпитализаций, вызванных СН-сФВ, увеличивается по сравнению с СН со сниженной фракцией выброса [4].

В последних руководствах Европейского общества кардиологов (ESC) по острой и хронической сердечной недостаточности СН-сФВ определяется как синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейгормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме.

Данная статья посвящена современному пониманию СН с сохраненной фракцией выброса, своевременному распознаванию данного синдрома, дифференциальной диагностике, а также стратегическим алгоритмам лечения в будущем.

Патофизиология

Причина возникновения СН-сФВ является многофакторной: хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатико-адреналовой системы, запуск механизма системного воспаления приводят к воспалению в коронарном микроциркуляторном русле и его эндотелии. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению доступного оксида азота и активности протеинкиназы G. Снижение активности протеинкиназы G приводит к избыточному фосфорилированию титина [10–15]. Это вызывает усиленный интерстициальный фиброз в миокарде, который усугубляет диастолическую дисфункцию (ДД), а в дальнейшем приводит к проявлению клинических симптомов. Нарушение расслабления и растяжимости миокарда в диастолу, остаточная контрактура и ригидность миокарда препятствуют эффективному наполнению ЛЖ, особенно в фазу быстрого наполнения: при этом часть крови дополнительно вбрасывается в желудочек в фазу систолы предсердий, а часть крови остается на путях притока в расслабленные отделы сердца. При этом размер камеры ЛЖ может не меняться, тогда как толщина стенок увеличивается (концентриче-

ское ремоделирование), что приводит к повышению уровня натрийуретических пептидов [16, 17]. Ключевым фактором, определяющим высвобождение BNP, является напряжение в миокарде в диастолу, поэтому эти уровни часто изменены у пациентов с СН-сФВ. Снижение сократительной способности ЛЖ также связано с нарушением обмена Ca^{2+} , бета-адренергической передачи сигналов, энергетики миокарда или резерва перфузии тканей [16]. Формирование жесткости миокарда приводит к повышению давления наполнения. Этот замкнутый круг приводит к дальнейшему нарушению податливости, резкому увеличению давления наполнения во время стресса и физических нагрузок [17].

Дифференциация между диастолической дисфункцией, диастолической сердечной недостаточностью или СН-сФВ

ДД является патофизиологическим состоянием, связанным с нарушением миокардиальной релаксации и/или снижением податливости левого ЛЖ, которые могут привести к повышению давления наполнения [18]. Диастолическая сердечная недостаточность всегда включает в себя диастолическую дисфункцию, но наличие диастолической дисфункции еще не свидетельствует о наличии сердечной недостаточности. Для диагностики СН необходимо три условия: 1) наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности; 2) нормальная или незначительно нарушенная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$); 3) выявление нарушения релаксации левого желудочка и/или его растяжимости.

СН в настоящее время рассматривается как клинический синдром, являющийся осложнением заболеваний сердца и характеризующийся прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункцией желудочков сердца с формированием неадекватной перфузии тканей и снижением толерантности к физической нагрузке.

СН-сФВ изначально интерпретировалась как диастолическая СН [20]. Экспериментально доказано, что все виды СН сопровождаются повышением: конечно-диастолического давления ЛЖ, давления в легочной артерии, внутримyoкардиальным напряжением (с развитием гипертрофии, которая всегда сопровождается снижением сократительной способности миокарда). Поэтому СН-сФВ характеризуется диастолической дисфункцией рестриктивного типа вследствие повышенного давления наполнения, увеличением объема левого предсердия, повышением давления заклинивания легочных капилляров, повышением систолического давления в легочной артерии. Диастолическая СН предполагает единый основной механизм развития СН, который присутствует у всех пациентов с СН-сФВ [17, 21–30].

Применение эхокардиографических методов позволяет в большинстве случаев диагности-

ровать диастолическую дисфункцию, особенно псевдонормальный и рестриктивный типы, при которых происходит повышение диастолического давления ЛЖ и формируется или уже присутствует жесткость миокарда, тем самым и распознавать ранние стадии течения СН, когда явных клинических симптомов еще нет, а также оценивать динамику развития процесса и эффективность лечения. В качестве альтернативы используют инвазивные методы анализа гемодинамики в покое, а затем после физических упражнений с оценкой давления наполнения (заклинивающее давление в легочных капиллярах (PCWP) ≥ 15 мм рт. ст. или конечно-диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ) ≥ 16 мм рт. ст.). Если полученные значения ниже пороговых, может проводиться оценка систолического ДЛА, ударного объема и сердечного выброса.

Натрийуретические пептиды не всегда помогают в диагностике СН-сФВ

Натрийуретические пептиды (натрийуретический пептид В-типа [BNP] и NT-proBNP) предоставляют ценную информацию на ранних стадиях развития СН [31], при выборе лечения и оценки эффективности лечения, проведении дифференциального диагноза при одышке — повышенные уровни BNP (более 100–500 пг/мл² и NT-proBNP более 300 пг/мл²) являются важными предикторами неблагоприятных исходов при СН, причем приоритет отдают и NT-proBNP как более стабильному соединению. Например, руководство Европейского общества кардиологов по диагностике СН-сФВ рекомендует проводить скрининг, определяя натрийуретические пептиды, и исключать СН-сФВ при установлении нормального уровня BNP (<100 пг/мл) [32]. Однако несколько исследований показали, что у пациентов с СН-сФВ могут быть нормальные уровни BNP [33, 34]. Хорошо известно, что ожирение, которое очень часто встречается при СН-сФВ, связано с низким уровнем натрийуретического пептида [35, 36, 51] и может быть одной из наиболее важных причин наличия нормальных уровней BNP у некоторых пациентов с СН-сФВ. В тех случаях, когда значения получаются неопределенными, проводится оценка ключевых гемодинамических показателей, характеризующих развитие сердечной недостаточности, в том числе с применением доплер-эхокардиографического исследования.

Повышенное давление в легочной артерии — основной показатель СН-сФВ

Исследование, проведенное Lam с соавт., показало, что частота повышенного систолического давления в легочной артерии (ДЛА) среди пациентов с СН-сФВ составляет 83% [28].

Несмотря на свои технические ограничения, доплерографическая эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом оценки повышенного ДЛА,

учитывая его широкую доступность, портативность и простоту использования. Показано, что повышенное ДЛА, определенное с помощью ЭхоКГ, является лучшим показателем СН-сФВ по сравнению с другими параметрами [28, 52].

Динамическая нагрузка при диагностике СН-сФВ

У пациентов, которые находятся на ранних стадиях СН-сФВ и не имеют симптомов в покое, постановка конкретного диагноза может быть сложной задачей, и оценка гемодинамики во время физических упражнений может быть одним из способов выявления гемодинамических нарушений, специфичных для СН-сФВ [17].

Несколько исследований показали, что при сохраненной ФВ, по данным ЭхоКГ, могут наблюдаться нарушения региональной сократимости, и это приводит к нарушению систолического резерва во время нагрузки [37, 53]. Аналогичным образом было показано нарушение диастолического резерва (способность увеличивать объем преднагрузки без увеличения давления наполнения в ответ на физическую нагрузку) [38], хронотропный резерв [24, 25]. В проспективном исследовании Borlaug с коллегами показал, что измерение гемодинамических параметров с помощью инвазивных методов во время нагрузки показательно для точной диагностики СН-сФВ [39, 53].

Влияние коронарной патологии на СН-сФВ

Хроническая ИБС и острая ишемия миокарда непосредственно связаны с ДД [40]. Два основных механизма, лежащих в основе этой связи, следующие: 1) нарушение активной релаксации, энергозависимая фаза диастолы, которая уязвима для ишемии; 2) изменение пассивных релаксационных свойств миокарда вследствие фиброза или рубцевания [40, 41]. Длительная ишемия миокарда также может вызывать гипертрофию миокарда и изменения во внеклеточном матриксе, что приводит к постоянному снижению комплаентности ЛЖ [42]. Также считается, что ишемия миокарда, вызванная эпикардальной/микрососудистой коронарной болезнью, связана с уменьшением диастолического и/или систолического резерва у пациентов с СН-сФВ [17, 49].

Симптомы ИБС могут имитировать симптомы СН. Следовательно, учитывая различные этиологические факторы, стоит уделять большое внимание дифференциальной диагностике этих состояний.

Существуют несколько эхокардиографических показателей, позволяющих провести дифференциальный диагноз типов диастолической дисфункции. Это определение и оценка показателей с помощью тканевого и цветного и спектрального доплера: 1) тканевой доплер движения митрального кольца; 2) цветовой М-режим митрального кровотока; 3) проба Вальсальвы; 4) кровоток в легочных венах, увеличение волны Ar; 5) увеличение левого предсер-

дия; 6) характер кровотока в легочной артерии и соотношение фаз; 7) максимальная скорость ТК-регургитации.

Практическое значение

В настоящее время нет терапии, которая доказанно снижает заболеваемость и смертность у пациентов с СН-сФВ. Исследования с использованием ингибиторов АПФ, БРА, РААС, бета-адреноблокаторов показали нейтральные результаты. Пока не будет разработан единый алгоритм диагностики и ведения таких пациентов, клинические результаты будут различны. В современных условиях выявление СН-сФВ требует тщательной диагностики с помощью доплер-эхокардиографических технологий, с проведением дифференциального диагноза, использованием различных тестов. Очевидно, что для лечения СН-сФВ и СН с низкой фракцией требуются разные подходы к лечению.

Перспективы в лечении СН-сФВ

Долгое время считалось, что развитие ремоделирования миокарда и СН-сФВ обусловлено хронической повышенной постнагрузкой, которую, в частности, вызывает артериальная гипертензия. В недавней работе Paulus et al. была предложена новая концепция последовательности событий, которая приводит к ремоделированию и дисфункции миокарда [43]. Эта концепция сосредоточена на сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете, хронической обструктивной болезни легких и гипертонии), которые способны вызывать системное провоспалительное состояние [44]. Считается, что это хроническое воспаление заставляет клетки эндотелия коронарных артерий продуцировать активные формы кислорода. Последние, в свою очередь, ограничивают биодоступность оксида азота, что снижает активность протеинкиназы G [43]. Низкие уровни последней приводят к повышению напряжения кардиомиоцитов и гипертрофии [44]. Все это приводит к концентрическому ремоделированию ЛЖ и увеличению отложения коллагена, ДД и СН-сФВ [43]. Эта концепция предложила новые возможные терапевтические стратегии, которые должны быть направлены на лечение эндотелиальной дисфункции путем уменьшения воспаления, увеличение доноров оксида азота, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и антиоксидантных свойств статинов [43].

В настоящее время изучается несколько многообещающих методов лечения. Метаанализ 11 исследований, включающий почти 18 000 пациентов с СН-сФВ, показал тенденцию снижения показателей смертности среди пациентов, принимающих статины [45]. Наиболее перспективной медикаментозной терапией является ингибитор ангиотензинового рецептора — неприлизин LCZ696. Исследование PARAMOUNT, в котором сравнивалось изменение NT-proBNP у пациентов с СН-сФВ, получавших LCZ696, по сравне-

нию с лечением валсартаном, что привело к дальнейшему снижению NT-proBNP в группе LCZ696 [46]. В настоящее время исследование PARAGON-HF (эффективность и безопасность LCZ696 по сравнению с валсартаном по заболеваемости и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса) продолжает успешно демонстрировать эффективность LCZ696 [44].

Неоднократно было показано, что повышенная частота сердечных сокращений является независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов; каждое стандартное отклонение (12,4 удара в минуту), увеличение частоты сердечных сокращений было связано с 13%-ным повышенным риском сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности [47]. Таким образом, контроль частоты сердечных сокращений является простым и надежным методом профилактики осложнений, связанных с СН-сФВ [44].

Также было продемонстрировано многообещающее использование беспроводного мониторинга давления в легочной артерии у пациентов с СН-сФВ. В проспективном рандомизированном исследовании 119 пациентов были разделены на стандартное лечение или лечение под контролем имплантированного датчика давления. После 18 месяцев наблюдения в группе с гемодинамическим контролем вероятность госпитализации по поводу СН была на 50% ниже [48]. Эти данные могут иметь значение для дооперационной подготовки у пациентов с СН-сФВ.

Обсуждение

Диагностировать СН-сФВ значительно труднее, чем СН-нФВ, поскольку в этом случае необходимо последовательно исключить все возможные внесердечные заболевания, которые могли бы объяснить имеющиеся у больного симптомы (например, анемию или хронические болезни легких и т.д.).

ESC рекомендуют исключать СН по уровню натрийуретических пептидов, однако существует множество сердечно-сосудистых и других причин, вызывающих повышение NP, которые могут ослабить диагностическую возможность определения СН. Среди них наиболее значимые — возраст, почечная недостаточность, ФП. С другой стороны, уровень NP может снижаться у пациентов, страдающих ожирением.

ЭхоКГ является методом выбора для диагностики СН. Информация, представленная с помощью этих исследований, позволит выработать первоначальный рабочий диагноз и план лечения в большинстве случаев. Другие диагностические тесты требуются в том случае, если диагноз остается неясным (например, если ЭхоКГ-изображения неудовлетворительного качества) либо при необычных случаях, или при внесердечной причине СН.

При подозрении на СН-сФВ ЭхоКГ-исследование должно подтвердить наличие структурных и/или функциональных нарушений работы сердца. К структурным изменениям относят увеличение ЛП (индекс объема ЛП >34 мл/м²) и гипертрофию ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ >115 у мужчин и >95 г/м² у женщин).

У большинства больных с СН-сФВ можно выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ рестриктивного 3-го типа, которая считается наиболее характерной для СН у этих больных.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по острой и хронической сердечной недостаточности, комплексный подход к оценке диастолической функции подразумевает определение четырех критериев:

1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (МЖП) (<7 см/сек.) и боковой стенки (<10 см/сек.) (e');

2) соотношение раннего диастолического трансмитрального потока E к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца e' (>14);

3) индекс объема левого предсердия ИОЛП (>34 мл/м²);

4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации ($>2,8$ м/сек.).

Наличие более двух критериев позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции. Если имеются только два критерия, то результат признается неопределенным. Если устанавливается менее двух критериев, диастолическая функция признается нормальной.

Заключение

Развитие СН-сФВ среди стареющего населения встречается чаще и становится распространенным клиническим синдромом, который клинически своевременно не диагностируется.

Поэтому к оценке этой патологии необходимо подходить, используя определение величин натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид В-типа [BNP] и NT-proBNP), которые предоставляют ценную информацию для диагностики СН, и весь комплекс эхокардиографических параметров, оценивающих внутрисердечную и центральную гемодинамику.

Несвоевременно распознанная СН затрудняет процесс лечения и делает его неэффективным. Привлечение внимания к этой актуальной проблеме кардиологии позволит своевременно диагностировать и лечить сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, повышая выживаемость таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2011; 13: 18–28.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 251–9.
- Shah S.J., Heitner J.F., Sweitzer N.K. et al. Baseline characteristics of Patients in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ. Heart. Fail.* 2013; 6 (2): 184–92.
- Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A. et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012; 126: 65–75.
- Banerjee P. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical crisis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 204: 198–199. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.170.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., ESC Scientific Document Group. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (9): 897. doi: 10.1056/NEJMc1615918.
- Oktay A.A., Shah S.J. Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015; 11 (1): 42–52. doi: 10.2174/1573403X09666131117131217.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V. et al. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: 1–15.
- Heerebeek L.V., Paulus W.J. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: Where are we today? *Neth. Heart J.* 2016; 24: 227–36.
- Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 263–71.
- Franssen C., Chen S., Unger A. et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Failure.* 2016; 4: 312–24.
- Gladden J.D., Linke W.A., Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch.* 2014; 466: 1037–53.
- Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015; 131: 1247–59.
- Reddy Y.N.G., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Probl. Cardiol.* 2016; 41: 145–88.
- Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 670–9.
- Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 107–33.
- Jessup M., Brozena S. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 18.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure How to diagnose diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 990–1003.
- Maurer M.S., Hummel S.L. Heart failure with a preserved ejection fraction what is in a name?. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 275–7.
- Yu C.M., Lin H., Yang H., Kong S.L., Zhang Q., Lee S.W. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002; 105: 1195–201.
- Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Redfield M.M. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 410–8.
- Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D. et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006; 114: 2138–47.
- Ennezat P.V., Lefetz Y., Marechaux S. et al. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 475–80.

26. Kawaguchi M., Hay I., Fetics B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003; 107: 714–20.
27. Brubaker P.H., Joo K.C., Stewart K.P., Fray B., Moore B., Kitzman D.W. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26: 86–9.
28. Lam C.S.P., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Borlaug B.A., Enders F.T., Redfield M.M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1119–26.
29. Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B. et al. Cardio-vascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community the role of atrial remodeling/dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 198–207.
30. Maurer M.S., Burkhoff D., Fried L.P., Gottdiener J., King D.L., Kitzman D.W. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 972–81.
31. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–7.
32. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2539–50.
33. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006; 296: 2209–16.
34. Kitzman D.W., Little W.C., Brubaker P.H. et al. Patho-physiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002; 288: 2144–50.
35. Horwich T.B., Hamilton M.A., Fonarow G.C. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 85–90.
36. Mehra R.R., Uber P.A., Park M.H. et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1590–5.
37. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S. et al. Global cardio-vascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 845–54.
38. Kitzman D.W., Higginbotham M.B., Cobb F.R., Sheikh K.H., Sullivan M.J. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function failure of the Frank-Starling mechanism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 1065–72.
39. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S., Redfield M.M. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 588–95.
40. Choudhury L., Gheorghiade M., Bonow R.O. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 719–22.
41. Shah S.J. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2010; 12: 58–75.
42. Tschope C., Westermann D. Heart failure with normal ejection fraction. Pathophysiology diagnosis, and treatment. *Herz*. 2009; 34: 89–96.
43. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 263–71.
44. Heerebeek L., Hamdani N., Falcão-Pires et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012; 126: 830–9.
45. Liu G., Zheng X., Xu Y. et al. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1198–204.
46. Solomon S., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1387–95.
47. Böhm M., Perez A., Jhund P. et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 778–87.
48. Adamson P., Abraham W., Bourge R. et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 935–44.
49. Udelson J.E., Lewis G.D., Shah S.J., Zile M.R., Redfield M.M., Burnett J. Jr, Mittleman R.S., Profy A.T., Seferovic J.P., Reasner D., Konstam M.A. Rationale and design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of the soluble guanylate cyclase stimulator pralicicuat over 12 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction (CAPACITY HFpEF). *Am. Heart J.* 2020 Apr; 222: 183–190. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.009. Epub 2020 Jan 21.
50. Pepine C.J., Merz C.N.B., El Hajj S., Ferdinand K.C., Hamilton M.A., Lindley K.J., Nelson M.D., Quesada O., Wenger N.K., Fleg J.L.; American College of Cardiology Committee on Cardiovascular Disease in Women. Heart failure with preserved ejection fraction: Similarities and differences between women and men. *Int. J. Cardiol.* 2020 Apr. 1; 304: 101–108. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.003. Epub 2020 Jan 9.
51. Wu W.C., Huang M., Taveira T.H., Roberts M.B., Martin L.W., Wellenius G.A., Johnson K.C., Manson J.E., Liu S., Eaton C.B. Relationship Between Dietary Magnesium Intake and Incident Heart Failure Among Older Women: The WHI. *J. Am. Heart Assoc.* 2020 Apr. 7; 9 (7): e013570. doi: 10.1161/JAHA.119.013570. Epub 2020 Mar 20.
52. O'Connor K.D., Brophy T., Fonarow G.C., Blankstein R., Swaminathan R.V., Xu H., Matsouaka R.A., Albert N.M., Velazquez E.J., Yancy C.W., Heidenreich P.A., Hernandez A.F., DeVore A.D. Testing for Coronary Artery Disease in Older Patients With New-Onset Heart Failure: Findings From Get With The Guidelines-Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* 2020 Apr; 13 (4): e006963. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006963. Epub 2020 Mar 24.
53. Wood K.C., Gladwin M.T., Straub A.C. Sick cell disease: at the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart*. 2020 Apr; 106 (8): 562–568. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314810. Epub 2019 Dec 10. Review.
54. Song Y., Li F., Xu Y., Liu Y., Wang Y., Han X., Fan Y., Cao J., Luo J., Sun A., Hu K., Zhou J., Ge J. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2020 Apr 1; 304: 95–100. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.039. Epub 2020 Jan 21.

<https://10.36396/MS.2020.16.3.003>

Аутоантитела к β 1-адренорецептору: патогенетическая роль, механизмы действия и методы определения

ПЕКЛО М.М., ЛИПАТОВА Л.Н., ГЕРАСИМОВА Е.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15А, Москва, 121552, Российская Федерация

Резюме

Аутоантитела к β 1-адренорецептору (АДРБ1 АТ) часто обнаруживаются в сыворотке пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной различными этиологическими факторами. АДРБ1 АТ выявляются также и у некоторых здоровых доноров, однако они отличаются по своим функциональным свойствам от антител крови больных. Патогенетическая роль АДРБ1 АТ была продемонстрирована в различных модельных экспериментах на животных. Рассмотрены предполагаемые патогенетические механизмы действия АДРБ1 АТ. Приводятся различные данные, свидетельствующие о предполагаемой особой роли аутоантител подкласса IgG3 в развитии сердечно-сосудистых патологий. В клинической практике наличие АДРБ1 АТ в крови больных играет прогностическую роль, а также может являться маркером желудочковых нарушений ритма сердца. Анализируются различные методы выявления АДРБ1 АТ: иммуноферментный анализ с использованием пептидов в качестве антигена, а также методы с использованием в качестве антигена нативной молекулы адренорецептора. Наиболее информационно значимыми являются функциональные методы определения АДРБ1 АТ, в которых исследуется их биологическая активность. Такими методами являются определение хронотропного эффекта антител на культурах кардиомиоцитов, а также детектирование подъема концентрации цАМФ на линиях клеток, экспрессирующих молекулу адренорецептора.

Ключевые слова: β 1-адренорецептор, аутоантитела, IgG3, сердечно-сосудистые заболевания.

Autoantibodies to β 1-adrenergic receptor: pathogenetic role, mechanisms of action and methods of determination

PECLO M.M., LIPATOVA L.N., GERASIMOVA E.I.

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

Summary

Autoantibodies to β 1-adrenergic receptor (β 1ADR Ab) are often found in the serum of patients with congestive heart failure due to various etiologic factors. β 1ADR Abs also occur in some healthy donors, however, such antibodies differ by their functional characteristics from those discovered in the blood of diseased subjects. Pathogenetic role of β 1ADR Abs has been demonstrated in various animal models. Presumed pathogenetic mechanisms of β 1ADR Ab action have been reviewed. Different evidences for putative specific role of IgG3 autoantibodies in the development of cardiovascular disorders are presented. In clinical practice, the presence of β 1ADR Abs in patients' blood has a prognostic value and can also be a marker of ventricular cardiac rhythm disturbances. Different methods of β 1ADR Abs detection have been reviewed, including enzyme-linked immunosorbent assay using peptides as antigens and methods utilizing a native molecule of adrenergic receptor as an antigen. The highest informative value have the functional methods of β 1ADR Abs detection, which are based on the evaluation of their biologic activity. These methods include the measuring of the chronotropic effect of antibodies in cultured cardiomyocytes and detection of increase in intracellular cAMP levels in cell lines expressing the molecules of adrenergic receptor.

Keywords: β 1-adrenoreceptor, autoantibodies, IgG3, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах:

Пекло Михаил Михайлович [Mikhail M. Peclo] (автор, ответственный за переписку) — к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: Peclo@yandex.ru +7 (917) 548-03-36, ORCID: 0000-0001-5485-4683

Липатова Людмила Николаевна [Liudmila N. Lipatova] — к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории клеточной инженерии; e-mail: Liliudon3005@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0176-5147

Герасимова Екатерина Ивановна [Ekaterina I. Gerasimova] — аспирант лаборатории клеточной инженерии; e-mail: kaygerasimova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5529-0605

Введение

В настоящее время считается, что основную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы играют адренорецепторы. Известны две группы адренорецепторов (α и β), различающиеся по локализации, опосредованным эффектам и родству к определенным веществам.

Все β -адренорецепторы, подразделенные на три подтипа, сопряжены с G-белком, имеют схожее строение и характеризуются двумя концевыми доменами (N и C), семью трансмембранными спиралями и наличием трех внеклеточных и трех внутриклеточных петель. Внеклеточные петли участвуют в процессе активации рецепторов и взаимодействии их с лигандом [1].

β 1-адренорецепторы (АДРБ1) встречаются преимущественно в сердце, сосудах, юкстагломерулярном аппарате почек, цилиарном теле глаза. В сердце они играют важную роль в регуляции частоты и силы сокращения кардиомиоцитов, ускорении проведения импульсов по проводящей системе сердца. Их количество может изменяться при различных заболеваниях и уменьшается с возрастом [2].

Взаимодействие расположенных на клеточной мембране адренорецепторов с адреналином вызывает активацию аденилатциклазы и усиление синтеза циклического АМФ (цАМФ), что, в свою очередь, приводит к активации протеинкиназы А, затем фосфорилированию кальциевых каналов и усилению движения ионов кальция внутрь клетки, высвобождение их из саркоплазматического ретикулума. В итоге это и приводит к возрастанию частоты сердечных сокращений [3].

Одним из механизмов изменения функции адренорецепторов и развития различных заболеваний могут быть аутоиммунные изменения, приводящие к выработке аутоантител, в том числе к β 1-адренорецепторам.

Аутоантитела к β 1-адренорецептору при сердечно-сосудистой патологии. Антитела к β 1-адренорецептору (АДРБ1 АТ) часто обнаруживаются в сыворотке пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обусловленной различными этиологическими факторами. Так, АДРБ1 АТ выявляются у больных болезнью Чагаса [4], дилатационной кардиомиопатией (ДКМП [5, 6]), ишемической кардиомиопатией [3], околородовой кардиомиопатией [7]. Эпитопы, наиболее часто узнаваемые этими антителами, расположены во второй внеклеточной петле АДРБ1 [8, 9]. Помимо этого, антитела к первой петле также были описаны в случае ДКМП. Функциональная активность антител к первой и второй петле АДРБ1 была показана в опытах *in vitro*, продемонстрировавших выраженный хронотропный эффект [9, 10].

Следует отметить, что АДРБ1 АТ обнаруживаются и в крови здоровых доноров, хотя они выявляются

с меньшей частотой, чем при вышеуказанных заболеваниях [11]. Однако АДРБ1 АТ от здоровых доноров отличаются от таких антител, выявляемых в крови больных, по своей функциональной активности. АДРБ1 АТ от здоровых доноров оказались неспособны стимулировать подъем концентрации цАМФ в клетках НЕК293, экспрессирующих АДРБ1, а также стимулировать сокращения эмбриональных кардиомиоцитов человека, что отличало их от антител, выделенных из крови больных ДКМП, обладавших вышеуказанными свойствами [12].

Было показано также, что агонистические (функционально активные, способные вызывать подъем концентрации цАМФ в клетках-мишенях) АДРБ1 АТ в крови больных ДКМП и ИБС различаются тоже по своей активности. Антитела примерно половины больных были отнесены к «сильным активаторам»: они продемонстрировали примерно 50%-ную активность от активности сильных агонистов, таких как изопреналин. Антитела оставшейся половины больных были названы «слабыми активаторами», так как они обладали не более чем 30% активности по отношению к «сильным активаторам». Оказалось, что «сильные активаторы» связываются преимущественно со второй внеклеточной петлей АДРБ1, в то время как «слабые активаторы» связываются с первой внеклеточной петлей рецептора [13].

Следует отметить, что в настоящее время определение АДРБ АТ не входит в перечень обязательных рутинных лабораторных исследований при вышеуказанных патологиях, так как до сих пор не создано удобных для повседневного применения методов определения АДРБ АТ.

Патогенетическое значение и механизм действия АДРБ1 АТ. АДРБ1 АТ играют существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что было продемонстрировано в опытах на животных. Так, иммунизация кроликов пептидом, соответствующим последовательности аминокислот второй внеклеточной петли АДРБ1, приводила к увеличению объема желудочков и истончению их стенки. Микроскопическое исследование выявило фокальный лизис мышечных волокон, утрату миофиламентов, разбухание митохондрий и их конденсацию, вакуолизацию саркоплазмы и отложение электронноплотных гранул в саркоплазме [14]. Таким образом, были воспроизведены нарушения, наблюдающиеся при ДКМП у человека. Признаки кардиомиопатии наблюдались также в аналогичных опытах, проведенных над крысами [15, 16]. Расширение левого желудочка и его дисфункция наблюдались у крыс, которым вводили сыворотки от животных той же линии, иммунизированных пептидом, соответствующим последовательности аминокислот второй внеклеточной петли АДРБ1 [15].

Аутоиммунную кардиомиопатию удалось перенести от кроликов мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (severe combined

immunodeficiency, SCID) путем инъекций IgG или лимфоцитов, выделенных из крови кроликов [17]. Кардиомиопатию удалось индуцировать также у SCID мышей, которым вводили лимфоциты больных ДКМП людей [18].

Долгое время главным патогенетическим механизмом действия АДРБ1 АТ считались десенситизация и последующее подавление рецептора. Однако накопленные к настоящему моменту данные относительно этого механизма противоречивы [19]. Альтернативным механизмом является прямое цитотоксическое действие антител на кардиомиоциты. Так, активная иммунизация АДРБ1-белком слияния либо пассивная иммунизация моноклональными антителами к АДРБ1 сопровождается апоптозом кардиомиоцитов и стрессовой реакцией эндоплазматического ретикулума [20, 21, 22]. Существуют также данные о том, что АДРБ1 АТ от больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) индуцировали апоптоз в изолированных кардиомиоцитах взрослых крыс [23].

Но не только кардиомиоциты являются мишенями для воздействия АДРБ1 АТ. Так, было показано, что кондиционированная среда от культивируемых фибробластов, обработанных моноклональными АДРБ1 АТ, индуцировала апоптоз кардиомиоцитов. Таким образом, АДРБ1 АТ могут обладать непрямым действием на кардиомиоциты, обусловленным изменением продукции цитокинов фибробластами [24].

Патогенетическая роль аутоантител подкласса IgG3. Существует мнение, что среди различных подклассов IgG антитела изотипа IgG3 обладают более выраженным провоспалительным действием и играют важную роль в развитии сердечных патологий [25]. На это указывает способность данных антител связывать более широкий спектр Fc-рецепторов и активировать систему комплемента [26]. По мнению авторов, это обуславливает стимуляцию выработки цитокинов, усиление трансляции внутриклеточного сигнала и дегрануляции воспалительных клеток, что вызывает развитие патологических процессов в миокарде.

Описаны также методики определения локализации накоплений IgG в миокарде, а также их потенциальное связывание с фактором комплемента C3c путем иммунофлуоресцентного окрашивания срезов миокарда на IgG1, IgG3 и C3c [27]. Было выявлено обильное накопление иммуноглобулинов подкласса IgG3 и фактора комплемента C3c у пациентов с ИБС и ДКМП.

В том же исследовании было обнаружено увеличение уровня иммуноглобулинов подкласса IgG1 и IgG3 у пациентов, находящихся в терминальной стадии сердечной недостаточности. Однако следует отметить, что авторы не идентифицировали антигены, распознаваемые данными антителами.

В ходе мультицентрового исследования IMAC-2 (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)

Nagatomo с соавторами продемонстрировали, что у IgG3-позитивных пациентов с недавно возникшими ДКМП и миокардитом (фракция выброса левого желудочка [LVEF] $\leq 0,40$; <6 месяцев) выявлены более благоприятные исходы восстановления сердечной деятельности, несмотря на то что АДРБ1 АТ подкласса IgG3, по мнению авторов, активно участвуют в патогенезе данных видов заболеваний [28]. Тем не менее только у 34% пациентов исследуемой группы (из 353 человек) были обнаружены АДРБ1 АТ, и у 18% пациентов из них были выявлены АДРБ1 АТ подкласса IgG3. Наличие данных аутоантител определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием синтетического пептида, соответствующего предполагаемой последовательности аминокислот во второй внеклеточной петле АДРБ1. Использование данного метода подверглось критике некоторыми авторами (см. далее), так же как и использование в качестве объекта исследования второй петли внеклеточного рецептора, без обнаружения аутоантител к первой внеклеточной петле АДРБ1, которые были, по мнению авторов, также функционально активными [29].

Некоторые данные по выяснению роли АДРБ1 АТ подкласса IgG3 в развитии сердечной патологии были получены в результате иммуноадсорбции АДРБ1 АТ у пациентов с ДКМП [25]. Авторы связывают улучшение гемодинамики у данной группы пациентов с сорбцией преимущественно АДРБ1 АТ подкласса IgG3, что впоследствии улучшило функцию и ингибировало воспаление миокарда, наблюдаемое при данной патологии. Это позволяет сделать выводы о значительной роли АДРБ1 АТ подкласса IgG3 в сердечной дисфункции при ДКМП.

Необходимо тем не менее отметить, что вопрос об особой роли аутоантител подкласса IgG3 при различных ССЗ остается открытым и его решение требует дальнейших исследований.

Клиническое значение АДРБ1 АТ. В клинической практике присутствие в крови больных АДРБ1 АТ является существенным прогностическим показателем. Так, было показано, что их наличие связано с существенным ухудшением функции левого желудочка при ДКМП [6]. Стимулирующие АДРБ1 АТ были ассоциированы с повышенной смертностью больных ДКМП и ишемической кардиомиопатией [30], а также с более выраженной желудочковой аритмией при болезни Чагаса и ДКМП [23]. Антитела к АДРБ1 имеют также предсказательное значение в отношении внезапной сердечной смерти при ДКМП и ХСН [32, 33]. В работе [34] была показана тесная связь обнаружения АДРБ1 АТ с наличием желудочковых нарушений ритма сердца у больных ДКМП, что позволяет использовать АДРБ1 АТ в качестве дополнительного маркера таких нарушений.

Патогенетическая роль АДРБ1 АТ делает их потенциальной терапевтической мишенью. Как было продемонстрировано в работах [35, 36, 37], иммуно-

адсорбция таких антител приводит к терапевтическому эффекту, равно как и нейтрализация антител с помощью пептидных аналогов второй внеклеточной петли АДРБ1 [38].

Из сказанного выше можно заключить, что определение в крови больных АДРБ1 АТ является насущной потребностью клинической практики.

Методы определения АДРБ1 АТ. До недавнего времени наиболее распространенным методом определения антител-агонистов АДРБ1 являлся ИФА с использованием в качестве антигена пептидов, соответствующих второй внеклеточной петле адренорецептора [6, 32, 34, 39]. Однако, как показало сравнение пептидных ИФА с функциональными методами определения антител и методами, в которых в качестве антигена выступает нативная молекула рецептора, пептидные ИФА выявляют на порядок меньше антиген-позитивных случаев [40, 41, 42]. Это может быть обусловлено тем, что АДРБ1 АТ узнают лабильный конформационно-зависимый эпитоп, присутствующий на нативных молекулах рецептора [39]. Только незначительная часть линейных молекул пептида, чья конформация определяется стохастически, способна воссоздавать такой эпитоп. В работе [40] было показано, что содержание АДРБ1 АТ в крови больных очень мало. Таким образом, можно предположить, что пептидному ИФА не хватает чувствительности, чтобы достоверно определить АДРБ1 АТ в большей части образцов сыворотки крови у больных. Тем не менее существуют коммерческие пептидные наборы для постановки ИФА (CUSABIO, Wuhan, PR China).

Методы, в которых в качестве антигена выступает целая нативная молекула АДРБ1, являются более достоверными. В работе [6] для выявления АДРБ1 АТ использовали не прямое иммунофлуоресцентное окрашивание клеток насекомых Sf9, транзитно трансдуцированных бакуловирусной конструкцией с геном АДРБ1. Вместе с соавторами для выявления антител использовали линию клеток HT1080, трансфицированную конструкцией, содержащей АДРБ1. Клетки окрашивали методом непрямой иммунофлуоресценции и анализировали с помощью проточного цитофлуориметра [44]. Метод был валидирован в соответствии с требованиями GLP (Good Laboratory Practice).

Holthoff с соавторами предложили конкурентный ИФА-метод определения уровня АДРБ1 АТ [45]. В качестве антигена выступала молекула АДРБ1, экспрессирующаяся на поверхности клеток Sf9, транзитно трансдуцированных бакуловирусом, несущим данную молекулу. Мышиные моноклональные антитела, узнающие эпитоп АДРБ1, конкурировали с АДРБ1 АТ сыворотки пациентов. На следующем этапе добавляли антимиоцины, конъюгированные с пероксидазой, после чего реакцию визуализировали с помощью субстратного раствора с тетраметилбензидином. Данный метод был мо-

дифицирован и улучшен в нашей лаборатории [42]. Вместо транзитно трансдуцированных клеток насекомых мы использовали полученную ранее линию клеток ADL-7, стабильно экспрессирующую рекомбинантный АДРБ1 человека [46]. Помимо этого, был изменен протокол постановки анализа, что повысило чувствительность теста.

Описаны также методики определения АДРБ1 АТ с использованием изолированных молекул АДРБ1 в качестве антигена. В работе [47] сообщается о разработке стеклянного чипа, покрытого наночастицами золота, который позволяет одновременно определять антитела к десяти различным антигенам, значимым для сердечно-сосудистых патологий. В качестве одного из этих антигенов выступала рекомбинантная молекула АДРБ1.

Существует также коммерчески доступный ИФА-диагностикум для определения АДРБ1 АТ, в котором антигеном является молекула АДРБ1, изолированная из трансфицированных клеток линии CHO (CellTrend GmbH, Luckenwalde, Germany). Данный диагностикум был успешно использован в работе [48]. Тем не менее отмечается, что чувствительность и специфичность этого теста остаются еще до конца неисследованными.

Наиболее информационно значимыми являются функциональные методы определения АДРБ1 АТ, в которых исследуется биологическая активность антител. Золотым стандартом таких методов считается изучение хронотропного эффекта АДРБ1 АТ на культурах сокращающихся кардиомиоцитов. Wallukat и Wollenberger впервые предложили этот метод в 1987 году [49]. Мишенями для изучения хронотропного эффекта являются первичные культуры кардиомиоцитов, выделенных из желудочков сердца новорожденных крысят. Хотя данный метод неоднократно успешно применялся в научных исследованиях, использование его в рутинной клинической лабораторной практике представляется проблематичным. Тем не менее Wenzel с соавторами недавно провели валидацию данного метода [50] в соответствии с американскими [51] и европейскими [52] документами, регламентирующими биоаналитические исследования.

Этот метод был недавно трансформирован в полностью автоматизированный высокопроизводительный метод с использованием кардиомиоцитов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) человека [53]. Результаты, полученные с использованием данного метода, были аналогичны результатам при постановке классическим методом на кардиомиоцитах крысят, за единственным исключением: в случае использования антител к N-терминальному участку молекулы АДРБ1 на кардиомиоцитах, полученных из иПСК, наблюдали хронотропный эффект, чего не отмечалось при применении классического метода. Авторы объясняют этот результат видовыми отличиями клеток-мишеней.

Существуют также менее распространенные методы определения активности АДРБ1 АТ, в которых исследуется сократимость артериол кремастера крысы [54] либо изолированных предсердий крысы [55].

Другим способом обнаружения функциональной активности АДРБ1 АТ является изучение подъема концентрации цАМФ в клетках после обработки их соответствующими антителами. При этом могут быть использованы коммерческие наборы для определения концентрации цАМФ [6, 54].

Nikolaev с соавторами предложили оригинальный метод оценки изменения концентрации цАМФ с использованием разработанного ими сенсора и определения излучения этого сенсора методом флуоресцентного резонансного переноса энергии (fluorescence resonance energy transfer, FRET [13]). В качестве мишеней использовали клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие молекулу АДРБ1 и транзитно трансфицированные конструкцией, содержащей сенсор. Данный метод является быстрым и высокочувствительным, однако его использование требует наличия сложной аппаратуры, не встречающейся в клинических лабораториях. Следует отметить, что после первой публикации в 2007 году [13] в литературе больше не имеется сообщений о применении данного метода.

В нашей лаборатории была создана репортерная плазмида рС6BGSW-GL3, содержащая ген люциферазы под цАМФ-зависимым промотором (дизайн такой конструкции был описан в работе [56]). Использование этой плазмиды позволяет де-

тектировать подъем концентрации цАМФ в клетках-мишенях. С помощью трансфекции плазмидой рС6BGSW-GL3 линии клеток ADL-7, стабильно экспрессирующих АДРБ1, была получена линия клеток ВG-22, стабильно экспрессирующая люциферазную конструкцию. Добавление к этим клеткам агониста АДРБ1 изопротеренола приводило к подъему концентрации цАМФ, определяемому по измерению люминесценции субстрата люциферазы в лизатах клеток [46]. Данная линия клеток может быть использована в дальнейшем для определения функциональной активности АДРБ1 АТ в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

АДРБ1 АТ играют важную роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом этого с клинической точки зрения определение уровня АДРБ1 АТ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний может быть оправдано в дополнение к стандартным лабораторным методам диагностики. Несмотря на многообразие подходов, изложенных выше, необходима разработка надежного, валидированного надлежащим образом метода выявления АДРБ1 АТ, удобного для применения в повседневной лабораторной работе, что также позволило бы его апробацию в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Strosberg AD. Structure, function and regulation of the three β -adrenergic receptors. *Obesity Res* 1995, 3, Suppl. 4: 501–505. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00219.x>
2. Kostyukevich MV, Zykov KA, Mironova NA, Agapova OY, Shevelev AY, Efremov EE, Vlasik TN, Golitsyn SP. Role of autoantibodies against $\beta 1$ -adrenergic receptor in cardiovascular disease. *Kardiologiya* 2016; 12: 5–11 (Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к $\beta 1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*, 2016; 12: 5–11).
3. Tobin AB. G-protein-coupled receptor structure: What can we learn? *Biol Rep* 2009; 1: 11–19. <https://doi.org/10.3410/B1-11>
4. Sterin-Borda L, Cossio PM, Gimeno MF, Gimeno AL, Diez C, Laguens RP et al. Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and function aspects. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 613–622. <https://doi.org/10.1093/cvr/10.6.613>
5. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebcke J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation* 1994; 89: 2760–2767. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.6.2760>
6. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F. Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 649–654. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.5.649>
7. Forster OAEM. Peripartum cardiomyopathy- an autoimmune disease. Thesis Johannesburg: Faculty of Health Sciences. University Witwatersrand; 2007. <http://wiredspace.wits.ac.za/bitstream/handle/10539/5011/PhD%20Thesis%20final.pdf?sequence=1>
8. Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S, Waagstein F, Andersson B, Vahlne A et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1990; 86: 1658–1663. <https://doi.org/10.1172/JCI114888>
9. Wallukat G, Wollenberger A, Morwinski R, Pitschner HF. Anti-beta1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 397–406. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(08\)80036-3](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(08)80036-3)
10. Wallukat G, Nissen E, Morwinski R, Muller J. Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 261–6. <https://doi.org/10.1007/s000590050017>
11. Becker NP, Muller J, Gottle P, Wallukat G, Schimke I. Cardiomyopathy- An approach to the autoimmune background. *Autoimmunity Reviews*, 2017; 16: 269–286. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.012>
12. Bornholz B, Weidtkamp-Peters S, Schmitmeier S, Seidel C A.M., Herda LR, Felix SB, Lemoine H, Hescheler J, Nguemo F, Schäfer C, Christensen MO, Mielke C, Boege F. Impact of human autoantibodies on $\beta 1$ -adrenergic receptor conformation, activity, and internalization. *Cardiovasc Res*, 2013; 97(3): 472–480. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs350>
13. Nikolaev VO, Boivin V, Störk S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ, Jahns R. A Novel Fluorescence Method for the Rapid Detection of Functional $\beta 1$ -Adrenergic Receptor Autoantibodies in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 423–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.051>
14. Matsui S, Fu ML, Katsuda S et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *J Mol Cell Cardiol*, 1997; 29: 641–55. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0307>
15. Jahns R, Boivin V, Hein L et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004; 113: 1419–29. <https://doi.org/10.1172/JCI20149>
16. Buvall L, Bollano E, Chen J, Shultze W, Fu M. Phenotype of early cardiomyopathic changes induced by active immunization of rats with a synthetic peptide corresponding to the second extracellular loop of the

- human β 1-adrenergic receptor. *Clin Exp Immunol.* 2006 Feb; 143 (2): 209–215. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02986.x>
17. Matsui S, Fu M, Hayase M, Katsuda S, Yamaguchi N, Teraoka K. Transfer of immune components from rabbit autoimmune cardiomyopathy into severe combined immunodeficiency (SCID) mice induces cardiomyopathic changes. *Autoimmunity.* 2006 (2); 39: 121–128. <https://doi.org/10.1080/08916930500314855>
 18. Omerovic E, Bollano E, Andersson B et al. Induction of cardiomyopathy in severe combined immunodeficiency mice by transfer of lymphocytes from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2000; 32: 271–80. <https://doi.org/10.3109/08916930008994101>
 19. Boivin-Jahns V, Jahns R, Boege F. Relevant effects of beta1-adrenoceptor autoantibodies in chronic heart failure. *Front Biosci.* 2018; 23: 2146–2156.
 20. Liu J, Mao W, Iwai C, Fukuoka S, Vulapalli R, Huang H, Wang T, Sharma VK, Sheu SS, Fu M, and Liang CS. Adoptive passive transfer of rabbit beta-1 adrenoceptor peptide immune cardiomyopathy into the Rag2-/-mouse: participation of the ER stress. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44 (2): 304–314. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.11.007>
 21. Jane-wit D, Altuntaz CZ, Johnson JM, Yong S, Wickley PJ, Clark P, Wang Q, Popovic ZB, Penn MS, Damron DS, Perez DM, and Tuohy VK. Beta-1 adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis. *Circulation.* 2007; 116(4): 399–410. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683193>
 22. Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V, Erti G and Lohse MJ. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41(6): 454–461. <https://doi.org/10.1080/08916930802031603>
 23. Staudt Y, Mobini R, Fu M, Felix SB, Kuhn JP, and Staudt A. Beta (1)-adrenoceptor antibodies induce apoptosis in adult isolated cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 2003; 466(1–2): 1–6. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01431-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01431-6)
 24. Lv T, Du Y, Cao N, Zhang S, Gong Y, Bai Y, Wang W, and Liu H. Proliferation in cardiac fibroblasts induced by beta1-adrenoceptor autoantibody and the underlying mechanisms. *Sci Rep* 2016; 6: 32430. <https://doi.org/10.1038/srep32430>
 25. Staudt A, Bohm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, Dahm JB, Borges A, Jochmann N, Wernecke KD, Wallukat G, Baumann G, Felix SB. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 2448–53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000036746.49449.64>
 26. Patel J.K. The β 1-adrenergic receptor IgG subclass 3 autoantibody in dilated cardiomyopathy: friend or foe? *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 978–980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.008>
 27. Van den Hoogen P, de Jager SCA, Huijbers MMH, Schoneveld AH, Puspitasari YM, Valstar GB, Oerlemans MIFJ, de Weger RA, Doevendans PA, den Ruijter HM, Laman JD, Vink A, Sluijter JPGJ. Increased circulating IgG levels, myocardial immune cells and IgG deposits support a role for an immune response in pre- and end-stage heart failure. *Cell Mol Med.* 2019; 26. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.14619>
 28. Nagatomo Y, McNamara DM, Alexis JD, Cooper LT, Dec GW, Pauly DF, Sheppard R, Starling RC, Tang WH; IMAC-2 Investigators. Myocardial recovery in patients with systolic heart failure and autoantibodies against β 1-adrenergic receptors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 968–977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.067>
 29. Müller J, Wallukat G, Schimke I. Autoantibodies Directed Against the β 1-Adrenergic Receptor in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6): 808–809. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.068>
 30. Störk S, Boivin V, Horf R, Hein L, Lohse MJ, Angermann CE, Jahns R. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac β 1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2006; 152: 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.05.004>
 31. Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Elizari MV, Rosenbaum MB, et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1765–71. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1765>
 32. Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Mitamura H, Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta(1)-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 418–24. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01109-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01109-8)
 33. Pei J, Li N, Chen J, Li X, Zhang Y, Wang Z, et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 887–94. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs082>
 34. Гупало Е.М., Стукалова О.В., Рогова М.М., Миронова Н.А., Малкина Т.А., Шарф Т.В., Ефремов Е.Е., Герасимова В.В., Бакалов С.А., Терновой С.К., Голицын С.П. Взаимосвязь очагового фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии, аутоантител к рецепторам кардиомиоцитов и желудочковых нарушений ритма у больных дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология* 2014 (12): 29–36 [Gupalo EM, Stukalova OV, Rogova MM, Vironova NA, Malkina TA, Sharf TV, Efremov EE, Gerasimova VV, Bakalov SA, Ternovoy SR, Golitsyn SP. Relationship of focal Fibrosis according to magnetic resonancetomography, autoantibodies to cardiac membrane receptors and ventricular arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *Kardiologija* 2014(12): 29–36. (InRuss)]
 35. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, Grosse Y, Stangl V, Spielhagen T, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 646–52. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01794-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01794-6)
 36. Ronspeck W, Brinckmann R, Egner R, Gebauer F, Winkler D, Jekow P, et al. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoabsorption. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 91–7. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2003.00017.x>
 37. Wallukat G, Muller J, Hetzer R. Specific removal of beta1-adrenergic autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1806. <https://doi.org/10.1056/NEJM200211283472220>
 38. Munch G, Boivin-Jahns V, Holthoff HP, Adler K, Lappo M, Truol S, et al. Administration of the cyclic peptide COR-1 in humans (phase I study): ex vivo measurements of anti-beta1-adrenergic receptor antibody neutralization and of immune parameters. *Eur J Heart Fail* 2012; 11: 1230–9. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs118>
 39. Matsui S., Fu M.L., Shimizu M., Fukuoka T, Teraoka K., Takekoshi N., Murakami E., Hjalmarson A. Dilated cardiomyopathy defines serum autoantibodies against G-protein coupled cardiovascular receptors. *Autoimmunity* 1995; 21:85–88. <https://doi.org/10.3109/08916939508993354>
 40. Wenzel K, Schulze-Rothe S, Muller J, Wallukat G, Haberland A. Difference between beta1-adrenoceptor autoantibodies of human and animal origin-Limitations detecting beta1-adrenoceptor autoantibodies using peptide based ELISA technology. *Plos One* 2018; 9: 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192615>
 41. Bornholz B, Hanzen B, Reinke Y, Felix SB, Jahns R, Schimke I, Wallukat G, Boege F. Detection of DCM-associated β 1-adrenergic receptor autoantibodies requires functional readouts or native human β 1-receptors as targets. *Int J Cardiol* 2016; 202: 728–730. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.068>
 42. Шевелев А.Я., Костюкевич М.В., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н.,

- Миронова Н.А., Зыков К.А., Каширина Н.М., Кузнецова И.В., Шарф Т.В., Мамочкина Е.Н., Липатова Л.Н., Пекло М.М., Руткевич П.Н., Янушевская Е.В., Рыбалкин И.Н., Стукалова О.В., Малкина Т.А., Беляева М.М., Кузнецова Т.В., Ткачев Г.А., Зинченко Л.В., Гупало Е.М., Фгапова О.Я., Юреньева-Тхоржевская Т.В., Рвачева А.В., Сидорова М.В., Садгян А.С., Терещенко С.Н., Голицын С.П. Определение содержания аутоантител к $\beta 1$ -адренорецептору в сыворотке крови пациентов методом конкурентного иммуноферментного анализа на клетках. Кардиология, 2016; 11: 61–70. [Shevelev AY, Kostyukevich MV, Efremov EE, Vlasik TN, Mironova NA, Zykov KA, Kashirina NM, Kuznetsova IB, Sharf TV, Mamochkina EN, Lipatova LN, Peklo MM, Rutkevich PN, Yanushevskaya EV, Ribalkin IN, Stukalova OV, Malkina TA, Belyaeva MM, Kuznetsova TV, Tkachev GA, Zinchenko LV, Gupalo EM, Agapova OY, Yureneva-Thkorzevskaya TV, Rvacheva AV, Sidorova MV, Sadgyan AS, Tereshchenko SN, Golitsyn SP. Detection of autoantibodies against the $\beta 1$ -adrenergic receptor in the sera of patients via the competitive cell-based enzyme linked immunosorbent assay. *Kardiologiya* 2016; 11: 61–70. (InRuss)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.11.61-70>
43. Bornholz B, Roggenbuck D, Jahns R, Boege F. Diagnostic and therapeutic aspects of $\beta 1$ -adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease. *Autoim Rev* 2014; 13: 954–962. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.021>
44. Bornholz B, Benninghaus T, Reinke Y, Felix SB, Roggenbuck D, Jahns-Boivin V, Jahns R, Boege FA standardised FACS assay based on native, receptor transfected cells for the clinical diagnosis and monitoring of $\beta 1$ -adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Apr; 54(4): 683–91. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0603>
45. Holthoff HP, Zeibig S, Jahns-Boivin V, Bauer J, Lohse MJ, Kabisch S, Clauss S, Jahns R, Schlipp A, Münch G, Ungerer M. Detection of Anti- $\beta 1$ -AR Autoantibodies in Heart Failure by a Cell-Based Competition ELISA. *Circ Res*. 2012; 111: 675–684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.272682>
46. Шевелев А.Я., Каширина Н.М., Кузнецова И.В., Шарф Т.В., Мамочкина У.Р., Агапова О.Ю., Гурская Т.Х., Липатова Л.Н., Пекло М.М., Руткевич П.Н., Янушевская Е.В., Рыбалкин И.Н., Скоблова Ю.С., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Зыков К.А. Линия клеток с экспрессией рекомбинантного $\beta 1$ -адренорецептора для определения уровня аутоантител-агонистов методом конкурентного иммуноферментного анализа. Вестник Биотехнологии, 2015; 11(4): 5–14 [Shevelev AY, Kashirina NM, Kuznetsova TB, Sharf TV, Mamochkina EN, Agapova OY, Gurskaya TK, Lipatova LN, Peklo MM, Rutkevich PN, Yanushevskaya EV, Rybalkin IN, Skoblov YS, Efremov EE, Vlasik TN, Zykov KA. Cell line expressing recombinant $\beta 1$ -adrenergic receptor for the agonistic autoantibodies detection by a competitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Vestnik Biotechnol*, 2015; 11(4): 5–14. (InRuss)]
47. Xiaoyang L, Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Wheeler M, Maecker H, Wu JC, Haddad and Dai H. Autoantibody profiling on a plasmonic nano-gold chip for the early detection of hypertensive heart disease. *PNAS* 2017; 114(27): 7089–7094. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621457114>
48. Trippel TD, Mueller DN, Obradovic D, Edelmann F, Tahirovic E, Wilck N, Riemekasten G, Dragun D, Busjahn A, Heidecke H, Junker J, Pieske B, Dungen HD, Dechend R. Anti- $\beta 1$ -Adrenoreceptor auto-Antibodies in elderly heart failure patients. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Mar 1; 24: 1037–1049.
49. Wallukat G, Wollenberger A. Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic beta adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes. *Biomed. Biochim. Acta*. 1987; 46: S634–S639.
50. Wenzel K, Schulze-Rothe S, Haberland A, Müller J, Wallukat G, Davideit H. Performance and in-house validation of a bioassay for the determination of beta1-autoantibodies found in patients with cardiomyopathy. *Heliyon*. 2017 Jul 31; 3(7): e00362. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00362>
51. Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, May 2001, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf> (accessed May 19, 2016)
52. Guideline Bioanalytical method validation-[12TDS\$DIF] WC500109686.pdf, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2**, February 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf (accessed September 2, 2016)
53. Joshi-Barr S, Haberland A, Bartel S, Müller J, Choi T, Wallukat G. High throughput bioassay for beta1-adrenoceptor autoantibody detection. *Int. J. Cardiol*. 2016; 219: 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.002>
54. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, Zillner C, Benbrook A, Reim S, Collier D, Hill MA, Raj SR, Okamoto LE, Cunningham MW, Aston CE, Kem DC. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome, *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000755. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000755>
55. Sterin-Borda L, Cossio PM, Gimeno MF, Gimeno AL, Diez C, Laguens RP, Meckert PC, Arana RM. Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and function aspects, *Cardiovasc Res* 1976; 10: 613–622. <https://doi.org/10.1093/cvr/10.6.613>
56. Himmler A, Stratowa C, and Czernilofsky AP. Functional testing of human dopamine D1 and D5 receptors expressed in stable cAMP responsive luciferase reporter cell lines. *J Receptor Res* 1993; 13(1-4): 79–94. <https://doi.org/10.3109/10799899309073647>

<https://10.36396/MS.2020.16.3.004>

Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС

ЧУБЫКИНА У.В.¹, ЕЖОВ М.В.¹, ЕРШОВА А.И.², МЕШКОВ А.Н.², РОЖКОВА Т.А.¹, БЛИЗНЮК С.А.², ТМОЯН Н.А.¹, КАЧКОВСКИЙ М.А.³, ГЕНКЕЛЬ В.В.⁴, ГУРЕВИЧ В.С.⁵, УРАЗГИЛЬДЕЕВА С.А.⁵, ТРЕГУБОВ А.В.⁵, КОНОВАЛОВА Т.В.⁵, ВОЕВОДА М.И.⁶, БАЖАН С.С.⁶, ТИМОШЕНКО О.В.⁶, ВОРОБЬЕВ А.С.⁷, АСТРАХАНЦЕВА И.Д.⁷, СОКОЛОВ А.А.⁸, ТИШКО В.В.⁸, БОЕВА О.И.⁹, БОЛОТОВА Е.В.¹⁰, НАМИТОВ А.М.¹⁰, КОСМАЧЕВА Е.Д.¹⁰, КУШНАРЕВА Ю.Б.¹¹, КОРНЕВА В.А.¹², КУЗНЕЦОВА Т.Ю.¹², БОГДАНОВ Д.Ю.¹³, ЧИЧИНА Е.Е.¹⁴, СОЛОВЬЕВ В.М.¹⁵, ДУПЛЯКОВ Д.В.¹⁶, САЛЬЧЕНКО В.А.¹⁶, МАКОГОНЕНКО В.И.², ГАЛЯВИЧ А.С.¹⁷, САДЫКОВА Д.И.¹⁷, ПОМОГАЙБО Б.В.¹⁸, КАШТАЛАП В.В.¹⁹, БАРБАРАШ О.А.¹⁹, ШУТЕМОВА Е.А.²⁰, ИСАЕВА И.Г.²⁰, ХОХЛОВ Р.А.²¹, АВДЕЕВА И.В.²², ОЛЕЙНИКОВ В.Э.²², КОНСТАНТИНОВ В.О.²³, АЛИЕВА А.С.²⁴, ОВСЯННИКОВА В.В.²⁵, ФУРМЕНКО Г.И.²⁵, ЧЕРНЫХ Т.М.²⁵, АБАШИНА О.Е.²⁶, ДЖАНИБЕКОВА А.Р.²⁷, ГАЛИМОВА Л.Ф.²⁸, СЛАСТНИКОВА Е.С.²⁸, ДУПЛЯКОВА П.Д.²⁹, ЕГОРОВА А.В.³⁰, СЕРЕБРЕНИЦКАЯ М.П.³¹, ШАПОШНИК И.И.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15А, Москва, 121552, Российская Федерация; ² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, ул. Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация; ³ Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, 227, Самара, Самарская обл., 443001, Российская Федерация; ⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, 64, Челябинск, Челябинская обл., 454092, Российская Федерация; ⁵ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; ⁶ НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1, Российская Федерация; ⁷ БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», пр. Ленина, 69/1, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, 628403, Российская Федерация; ⁸ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Малая Черкизовская, 7, Москва, 107392, Российская Федерация; ⁹ ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Мира, 310, Ставрополь, Ставропольский край, 355017, Российская Федерация; ¹⁰ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница⁹¹ им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Российская, 140, Краснодар, Краснодарский край, 350901, Российская Федерация; ¹¹ ФГБУ «З ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России ул. Светлая, д. 11, Красногорск, Московская обл., 143409, Российская Федерация; ¹² ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Респ. Карелия, 185035, Российская Федерация; ¹³ КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница⁹¹», Садовая ул., 22, Владивосток, Приморский край, 690078, Российская Федерация; ¹⁴ ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», пр. Мира, 430, Южно-Сахалинск, Сахалинская обл., 693004, Российская Федерация; ¹⁵ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтишева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Российская Федерация; ¹⁶ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ул. Аэродромная, 43, Самара, Самарская обл., 443070, Российская Федерация; ¹⁷ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, ул. Бутлерова, 49, Казань, Респ. Татарстан, 420012, Российская Федерация; ¹⁸ ФГБУ «413 военный госпиталь» Минобороны России, д. 81, просп. Маршала Жукова, Волгоград, Волгоградская обл., 400010, Российская Федерация; ¹⁹ ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Сосновый б-р, 6, Кемерово, Кемеровская обл., 650000, Российская Федерация; ²⁰ ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Советская ул., 28, Иваново, Ивановская обл., 153012, Российская Федерация; ²¹ АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр», пл. Ленина, 5а, Воронеж, Воронежская обл., 394018, Российская Федерация; ²² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, 40, Пенза, Пензенская обл., 440026, Российская Федерация; ²³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр., 47, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация; ²⁴ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация; ²⁵ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Студенческая ул., 10, Воронеж, Воронежская обл., 394036, Российская Федерация; ²⁶ ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ул. Ташкентская, 159, Самара, Самарская обл., 443095, Российская Федерация; ²⁷ ГБУЗ СК «Городская клиническая больница⁹³ г. Ставрополя», ул. Ленина, 417, Ставрополь, Ставропольский край, 355029, Российская Федерация; ²⁸ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, ул. Оренбургский тракт, 140, Казань, Респ. Татарстан, 420064, Российская Федерация; ²⁹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Арцыбушевская, 171, Самара, Самарская обл., 443001, Российская Федерация; ³⁰ ГБУЗ «Самарская городская поликлиника⁹¹», ул. Маршала Устинова, 10, Самара, Самарская обл., 443028, Российская Федерация; ³¹ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», ул. Народная, 21, к. 2, Санкт-Петербург, 193079, Российская Федерация.

Резюме

Цель. Целью исследования явилась оценка эффективности и приверженности гиполипидемической терапии, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 3-летнего периода наблюдения в рамках регистра РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недоадекватной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии).

Материал и методы. РЕНЕССАНС является открытым национальным наблюдательным исследованием и включает больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВССР). Учитывали наличие факторов риска атеросклероза, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гиполипидемическую терапию. В каждом центре выполняли определение концентрации: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень липопротеида(а) измеряли методом иммуноферментного анализа в некоторых центрах. При оценке частоты конечной точки, включавшей фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), проводили анализ Каплана — Майера.

Результаты. В регистр включено 1570 (средний возраст 54,0±14,6 лет) пациентов с СГХС и 121 (63,5±10,9 лет) больной с ОВССР. В группе СГХС динамическое наблюдение проведено у 594 пациентов (38%) в течение 23,6±14,6 месяцев, конечная точка зарегистрирована у 9% больных. Мужской пол (относительный риск 2,1; 95% доверительный интервал 1,13–3,66; $p < 0,01$), гипертония (2,8; 1,4–5,2; $p < 0,01$), ишемическая болезнь сердца (6,8; 3,5–13,2; $p < 0,0001$), отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) (2,1; 1,1–3,9; $p < 0,05$) и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл (2,8; 1,1–7,7; $p < 0,05$) явились предикторами развития ССО. В группе СГХС отмечено снижение уровня ОХС от исходного на 19%, ХС ЛНП на 25% ($p < 0,001$ для обоих), целевых значений ХС ЛНП достигли 2% больных. В группе ОВССР динамическое наблюдение проведено у 72 (60%) пациентов в течение 19,7±5,8 месяцев. Ни один больной не достиг целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л.

Заключение. Трехлетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует усиление приверженности гиполипидемической терапии. С увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СГХС ассоциированы мужской пол, наличие гипертонии, ишемической болезни сердца, отягощенного анамнеза по ССЗ и высокий уровень липопротеида(а).

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, регистр, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, очень высокий риск, гиполипидемическая терапия.

Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry

CHUBYKINA U.V.¹, EZHOV M.V.¹, ERSHOVA A.I.², MESHKOV A.N.², ROZHKOVA T.A.¹, BLIZNJUK S.A.², TMOYAN N.A.¹, KACHKOVSKIY M.A.³, GENKEL V.V.⁴, GUREVICH V.S.⁵, URAZGILDEEVA S.A.⁵, TREGUBOV A.V.⁵, KONOVALOVA T.V.⁵, VOEVODA M.I.⁶, BAZHAN S.S.⁶, TIMOSHENKO O.V.⁶, VOROBEOV A.S.⁷, ASTRANCHANCEVA I.D.⁷, SOKOLOV A.A.⁸, TISHKO V.V.⁸, BOEVA O.I.⁹, BOLOTOVA E.V.¹⁰, NAMITOKOV A.M.¹⁰, KOSMACHEVA E.D.¹⁰, KUSHNARJOVA JU.B.¹¹, KORNEVA V.A.¹², KUZNECOVA T.JU.¹², BOGDANOV D.JU.¹³, CHICHINA E.E.¹⁴, SOLOVEV V.M.¹⁵, DUPLJAKOV D.V.¹⁶, SALCHENKO V.A.¹⁶, MAKOGONENKO V.I.², GALJAVICH A.S.¹⁷, SADYKOVA D.I.¹⁷, POMOGAJBO B.V.¹⁸, KASHTALAP V.V.¹⁹, BARBARASH O.L.¹⁹, SHUTEMOVA E.A.²⁰, ISAEVA I.G.²⁰, HOHLOV R.A.²¹, AVDEEVA I.V.²², OLEJNIKOV V.JE.²², KONSTANTINOV V.O.²³, ALIEVA A.S.²⁴, OVSJANNIKOVA V.V.²⁵, FURMENKO G.I.²⁵, CHERNYH T.M.²⁵, ABASHINA O.E.²⁶, DZHANIBEKOVA A.R.²⁷, GALIMOVA L.F.²⁸, SLASTNIKOVA E.S.²⁸, DUPLJAKOVA P.D.²⁹, EGOROVA A.V.³⁰, SEREBRENICKAJA M.P.³¹, SHAPOSHNIK I.I.⁴

¹Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, 3rd Cherepkovskaya Str. 15a, 121552, Moscow, Russian Federation; ²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ³Medical University "Reaviz", Samara; ⁴South-Ural State Medical University, Chelyabinsk; ⁵Center of Atherosclerosis and Disorders of Lipid Metabolism, St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁶Research Institute for treatment and preventive medicine, Novosibirsk; ⁷District Cardiac Dispensary, Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery, Surgut; ⁸Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg; ⁹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol; ¹⁰SRI — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital ⁹¹, Ministry of Health of Krasnodarsky Krai, Krasnodar; ¹¹A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital ⁹³, Moscow Region; ¹²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ¹³Vladivostok Clinical Hospital ⁹¹, Vladivostok; ¹⁴Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk; ¹⁵Yu. E. Veltichev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ¹⁶Samara Region Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ¹⁷Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁸413 Military hospital, Volgograd; ¹⁹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²⁰Cardiology Dispensary, Ivanovo; ²¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Voronezh; ²²Penza State University, Penza; ²³I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²⁵N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh; ²⁶V. D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²⁷City Clinical Hospital ⁹³, Stavropol; ²⁸Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan; ²⁹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia. ³⁰Samara city clinic ⁹¹, Samara; ³¹"Hospital for veterans of wars", St. Petersburg.

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness and adherence to hypolipidemic therapy, the frequency of cardiovascular events (CVE) during the 3-year follow-up in the RENAISSANCE registry (Registry of patients with familial hypercholesterolemia and very high cardiovascular risk with insufficient effect of hypolipidemic therapy).

Methods. The RENAISSANCE registry is an open, national, observational study and includes patients with familial hypercholesterolemia (FH), as well as patients of very high cardiovascular risk (VHR). We took into consideration atherosclerosis risk factors and history of cardiovascular diseases (CVD), adherence to hypolipidemic therapy. Concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured in blood serum in all centers. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level was defined according to Friedewald formula. The concentration of lipoprotein(a) was measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum in some centers. Kaplan-Mayer analysis was performed to assess the frequency of fatal and nonfatal CVE.

Results. The Registry consisted of 1570 (mean age 54.0±14.6 years) FH patients and 121 (63.5±10.9 years) VHR patients. Data of 594 patients (38%) who had follow-up visits were obtained in FH patients, follow-up duration 23.6±14.6 months, 54 (9%) patients experienced CVE. Male sex (hazard ratio 2.1; 95% confidence interval 1.13–3.66, $p < 0.01$), hypertension (2.8; 1.4–5.2; $p < 0.01$), ischemic heart disease (6.8; 3.5–13.2; $p < 0.0001$), family history of CVD (2.1; 1.1–3.9, $p < 0.05$) and lipoprotein(a) level ≥ 30 mg/dl (2.8; 1.1–7.7; $p < 0.05$) were predictors of CVE. In FH patients the level of TC decreased by 19%, LDL-C by 25% ($p < 0.001$ for both). Data on 72 VHR patients (60%) were obtained with follow-up duration of 19.7±5.8 months. No patient achieved the target LDL-C level of less than 1.4 mmol/L.

Conclusion. Three-year follow-up of participants in the RENAISSANCE registry shows an enhanced adherence to hypolipidemic therapy. In FH patients the increased risk of new CVE is associated with male sex, hypertension, CHD, family history of CVD and lipoprotein(a) level ≥ 30 mg/dl.

Key words: familial hypercholesterolemia; registry; atherosclerotic cardiovascular diseases; very high risk, lipid-lowering therapy.

Сведения об авторах:

Чубыкина Ульяна Валериевна — лаборант-исследователь лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (ответственный автор); тел: 8 (916) 551-70-57, e-mail: uliankachubykina@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2760-2792

Ежов Марат Владиславович — д. м. н., гл. н. с. лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел: 8 (495) 414-60-67, ORCID: 0000-0002-1518-6552

Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, **Meshkov A.N.** ORCID: 0000-0001-5989— 6233, **Rozhkova T.A.** ORCID: 0000-0003-3971-2606, **Bliznyuk S.A.** ORCID: 0000-0002-2619— 1592, **Tmoyan N.A.** ORCID: 0000-0002-3617-9343, **Kachkovskiy M.A.** ORCID: 0000— 0002-3628-5146, **Genkель V.V.** ORCID: 0000-0001-5902-3803, **Gurevich V.S.** ORCID: 0000-0002-6815-444X, **Urazgildееva S.A.** ORCID: 0000-0003-3046-372X, **Tregubov A.V.** ORCID: 0000-0002-9118-5850, **Voevoda M.I.** ORCID: 0000-0001-9425-413X, **Bajhan S.S.** ORCID: 0000-0001— 6170-3883, **Timoshenko O.V.** ORCID: 0000-0001-7226-3043, **Sookolov A.A.** ORCID: 0000-0001-7004-0903, **Tishko V.V.** ORCID: 0000-0003-4696-3569, **Boeva O.I.** ORCID: 0000-0002-1816-8309, **Bolotova E.V.** ORCID: 0000-0001-6257-354X, **Namitokov A.M.** ORCID: 0000-0002-5866-506X, **Kushnareva Yu.B.** ORCID: 0000-0002— 1931-5390, **Korneva V.A.** ORCID: 0000-0003-2231-4695, **Kuznetsova T.Yu.** ORCID: 0000-0002-6654-1382, **Bogdanov D.Yu.** ORCID: 0000-0002-8388-5566, **Chichina E.E.** ORCID: 0000-0002-1884-053X, **Soloviev V.M.** ORCID: 0000-0003-4608-0168, **Duplyakov D.V.** ORCID: 0000-0002-6453— 2976, **Salychenko V.A.** ORCID: 0000-0001-9254-3544, **Maqogonenko V.I.** ORCID: 0000-0002-5375-7328, **Galayevich A.S.** ORCID: 0000— 0002-4510-6197, **Sadykova D.I.** ORCID: 0000-0002-6662-3548, **Pomogaybo B.V.** ORCID: 0000-0003-0093-0868, **Kashalov V.V.** ORCID: 0000-0003-3729-616X, **Barbarash O.L.** ORCID: 0000-0002-4642-3610, **Shutemova E.A.** ORCID: 0000-0002— 5324-3570, **Isaeva I.G.** ORCID: 0000-0001-6738-3518, **Khlokov P.A.** ORCID: 0000— 0002-3539-026X, **Avdееva I.V.** ORCID: 0000-0003-4266-5900, **Oleynikov V.E.** ORCID: 0000-0002-7463-9259, **Konstantinov V.O.** ORCID: 0000-0003-0805-1593, **Alieva A.S.** ORCID: 0000-0002-9845-331X, **Ovsyannikova V.V.** ORCID: 0000-0003— 0715-5905, **Furmenko G.I.** ORCID: 0000-0001-9112-505X, **Chernykh T.M.** ORCID: 0000-0003-2673-091X, **Abashina O.E.** ORCID: 0000-0002-5302-6381, **Dzhanibekova A.P.** ORCID: 0000-0002-4719-9980, **Galimova A.F.** ORCID: 0000-0001-5576-5279, **Slastnikova E.S.** ORCID: 0000-0002-1732— 7443, **Duplyakova P.D.** ORCID: 0000-0003— 2773-1682, **Shaposhnik I.I.** ORCID: 0000-0002-7731-7730.

Актуальность

Ведущей причиной смертности в Российской Федерации (РФ), как и в большинстве стран мира, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе у лиц трудоспособного возраста [1]. Вклад нарушений липидного обмена в смертность от ССЗ атеросклеротического генеза был показан при анализе данных Фрамингемского исследования [2].

В РФ более половины лиц трудоспособного возраста имеют повышенный уровень общего холестерина (ОХС) [3, 4]. Более того, при сравнении распространенности ГХС в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология

сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в некоторых регионах России) с результатами программы мониторинга артериальной гипертонии выявлено увеличение ГХС в стране [5] при низком охвате гиполлипидемической терапией [6]. Наследственные причины ГХС в реальной клинической практике недооценивают [7]. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым частым моногенным заболеванием [8], и в мире насчитывается 13 миллионов пациентов [9]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность СГХС в Кемеровской и Тюменской областях достигает 1:125, исходя из чего можно предполагать, что в нашей стране пациентов с СГХС может быть более 1 000 000 [10].

Рисунок 1. Регионы-участники регистра РЕНЕССАНС

Примечание. Более темный цвет отражает большее количество включенных пациентов. Список регионов-участников: Волгоградская область, Воронежская область, Ивановская область, Кемеровская область, Краснодарский край, Москва, Новосибирская область, Пензенская область, Приморский край, Республика Карелия, Республика Татарстан, Самарская область, Санкт-Петербург, Свердловская область, Ставропольский край, Ханты-Мансийский автономный округ, Челябинская область.

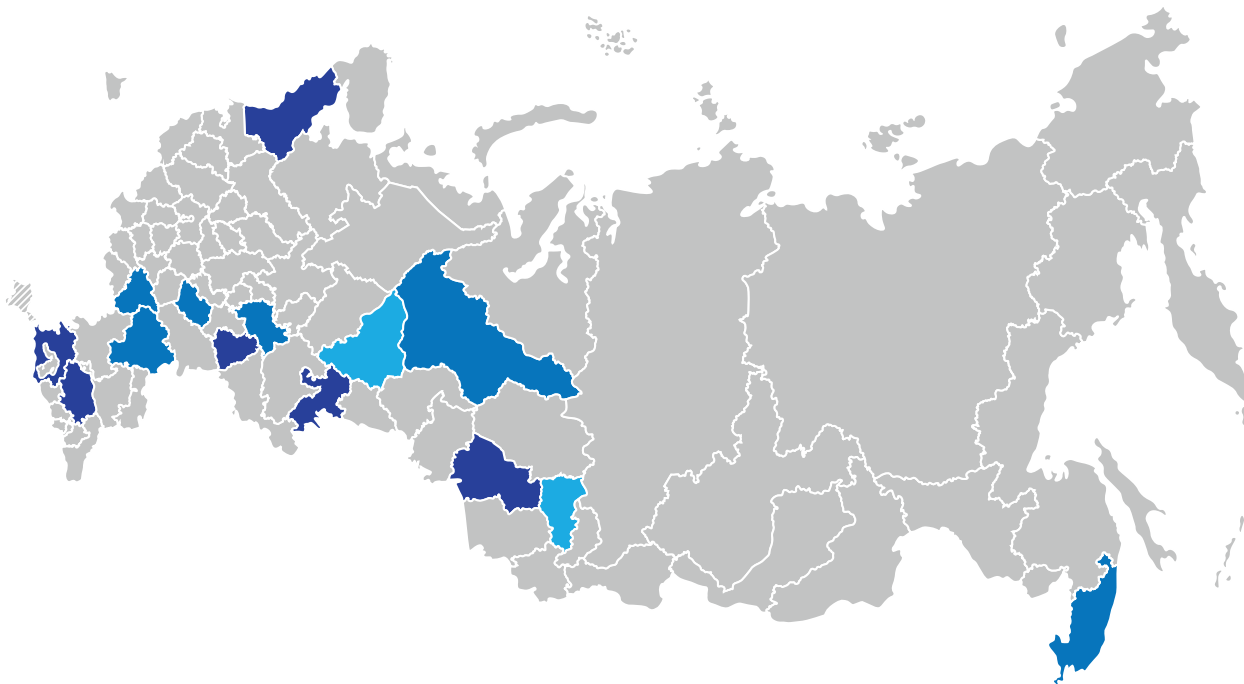


Рис. 2. Динамика включения пациентов в регистр РЕНЕССАНС

Примечание. ОВССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск.

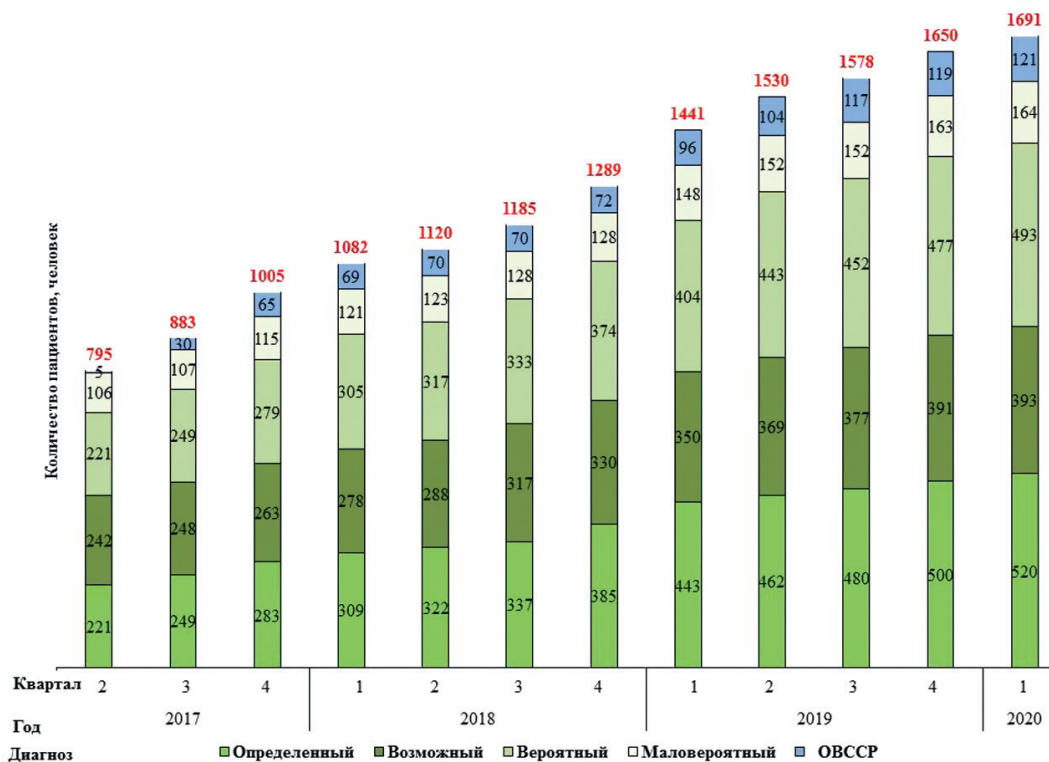


Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	ОВССР (n=121)	СГХС (n=1570)	P
Мужской пол	82 (68%)	632 (40%)	<0,001
Возраст, лет	63,5±10,9	54,0±14,6	<0,001
Ожирение	89 (74%)	1024 (65%)	0,06
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±3,7	30,3±12,0	0,2
Курение	49 (41%)	468 (30%)	0,01
Артериальная гипертензия	99 (82%)	986 (63%)	<0,001
Сахарный диабет	78 (65%)	71 (5%)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	104 (86%)	509 (32%)	<0,001
Инфаркт миокарда	59 (49%)	286 (18%)	<0,001
Чрескожное коронарное вмешательство	46 (38%)	274 (17%)	<0,001
Коронарное шунтирование	20 (17%)	115 (7%)	<0,001
Транзиторная ишемическая атака	9 (7%)	24 (2%)	<0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения	17 (14%)	47 (3%)	<0,001
Реваскуляризация сонных артерий	9 (7%)	18 (1%)	<0,001
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	2 (2%)	7 (0,1%)	0,07
ОХС, ммоль/л	5,2±1,9	8,0±2,3	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1±1,6	5,7±3,2	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,4±0,4	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,8±1,8	1,8±1,1	0,9
Лп(а), мг/дл	30 [26;15]	44[20;95]	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее±стандартное отклонение или медиана [25%; 75%]. ОВССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, Лп(а) — липопротеид(а).

Национальные регистры играют важную роль в мониторинге пациентов, оценке объема необходимой медицинской помощи с планированием финансовых ресурсов и обучении специалистов, пациентов и населения в целом. В 2013 году Национальным обществом атеросклероза была инициирована Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных СГХС [11], которая в 2017 году была преобразована в регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недосягаемой эффективностью проводимой гиполлипидемической терапией) [13]. РЕНЕССАНС охватывает не только лиц с гетерозиготной СГХС, но и больных с имеющимися атеросклеротическими ССЗ, у которых современная гиполлипидемическая терапия (ГЛТ) не позволяла добиться целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Регистр РЕНЕССАНС является частью всемирной инициативы FH Studies Collaboration (FHSC), созданной Европейским обществом атеросклероза (EAS) и включающей более 70 стран-участников [12]. Представленная работа посвящена 3-летнему периоду наблюдения за пациентами в регистре РЕНЕССАНС, оценке частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), эффективности и приверженности ГЛТ.

Материалы и методы

Анализ проведен на основании данных регистра РЕНЕССАНС [14], который является открытым национальным наблюдательным исследованием и включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВССР).

В данное исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной гетерозиготной СГХС, диагностированной с использованием критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и Simon Broome Registry, и пациенты ОВССР с недостижением целевого уровня ХС ЛНП. Критериям ОВССР соответствовало отсутствие диагноза СГХС, неэффективность ГЛТ и наличие одного из нижеперечисленных состояний: ССЗ атеросклеротического генеза; сахарный диабет с поражением органов-мишеней или несколькими факторами риска атеросклероза; тяжелая хроническая болезнь почек и относительный риск развития в ближайшие 10 лет первого фатального атеросклеротического ССО по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ≥10%. Больные включались в 30 центрах-участниках из 17 регионов РФ за период с 2017 по I квартал 2020 года (рисунок 1).

После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами — участниками регистра. Были разработаны 2 регистрационных фор-

мы: для больных СГХС и ОВССР. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Сбор анамнеза включал наличие факторов риска атеросклероза и имеющиеся ССЗ, соблюдение диеты и прием ГЛТ. Лица, включенные в исследование, проходили исходное и контрольное обследование в медицинских центрах — участниках программы. В каждом центре выполняли определение концентрации: ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП\ ТГ/2,2$ (ммоль/л). В некоторых центрах определяли уровень липопротеида(а) [Лп(а)]. Сбор и анализ данных осуществляет компания «Астон Групп» (г. Москва, Россия).

Динамический визит проводился при личном контакте врач — пациент или посредством телефонного интервью для оценки эффективности принимаемой ГЛТ и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Конечная точка включала случаи фатальных и нефатальных ССО, в том числе операции ревазуляризации и госпитализации по ухудшению течения ИБС.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24; IBM USA.

Результаты

Общая характеристика больных

В общий анализ были включены данные 1691 пациента в период с 2017 года по март 2020 года. Динамика вклю-

чения пациентов показана на рисунке 2. Большая часть (93%) включенных пациентов относилась к потенциальной СГХС (n=1570), из них доля больных с определенной и вероятной СГХС составила 65% (n=1013). Категории ОВССР соответствовал 121 пациент (7%). Согласно критериям DLCN, распределение по вероятности диагноза СГХС было следующим: у 520 человек — определенный (33%), 493 — вероятный (31%), 393 — возможный (25%) и 164 пациента имели маловероятный диагноз (10%). Посредством каскадного скрининга индексных пациентов идентифицировано 83 родственника с потенциальной СГХС (5%). Ежегодная динамика включения пациентов в регистр составила 323 ± 54 пациента.

Клинические характеристики участников регистра представлены в таблице 1. В группу ОВССР чаще включались мужчины, тогда как в группе СГХС преобладали женщины. Лица с СГХС были значимо моложе пациентов ОВССР.

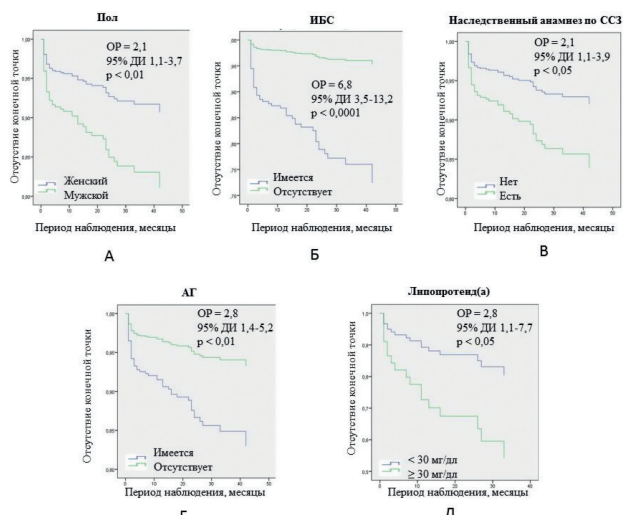
В обеих группах распространенными факторами риска были ожирение и артериальная гипертензия. В группе ОВССР сахарный диабет был у 65% пациентов, курили 41% больных, в группе СГХС эти факторы риска отмечены у 5% и 30% соответственно. Среди пациентов с СГХС отягощенный наследственный анамнез по ССЗ имели 970 (62%) пациентов, по гиперхолестеринемии — 1073 (68%) больных. Атеросклеротические ССЗ исходно чаще отмечены в группе ОВССР. На момент включения пациенты из группы СГХС имели более высокие уровни ОХС, ХС ЛНП, Лп(а) и ХС ЛВП.

Таблица 2. Характеристики больных с СГХС в зависимости от развития новых ССО

Показатель	Без ССО n=540	ССО n = 54	P
Возраст, лет	55,2±13,2	59,2±11,2	<0,05
Мужчины	184 (34%)	29 (54%)	<0,01
СГХС			
— определенный	193 (36%)	20 (37%)	0,8
— вероятный	140 (26%)	21 (39%)	<0,05
— возможный	166 (31%)	12 (22%)	0,2
— маловероятный	39 (7%)	1 (2%)	0,1
Артериальная гипертензия	328 (61%)	43 (80%)	<0,01
Сахарный диабет	23 (4%)	4 (7%)	0,3
Отягощенная наследственность			
— наследственность по ССЗ	331 (61%)	41 (76%)	<0,05
— наследственность по гиперхолестеринемии	321 (59%)	27 (50%)	0,2
Ожирение (ожирение/избыточный вес)	355 (67%)	41 (76%)	0,1
Курение (курит/курил ранее)	158 (30%)	19 (37%)	0,4
Липидный профиль (на момент первого визита)			
Общий холестерин, ммоль/л	8,3±2,4	7,3±2,4	<0,01
Холестерин ЛНП, ммоль/л	5,9±2,3	5,1±2,3	<0,01
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,4	0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,0	2,0±0,9	<0,05
Липопротеид(а), мг/дл	25,4 [9; 70]	78,9 [6;152]	<0,001

Примечание. ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца. Данные представлены как среднее±стандартное отклонение, или медиана [25%; 75%], или n (%).

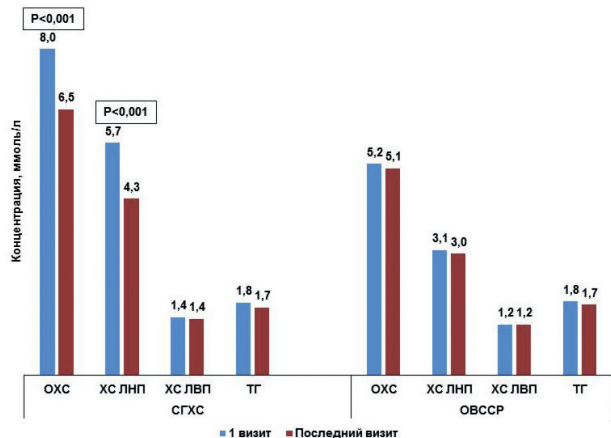
Рисунок 3. Кривые Каплана — Майера для нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от пола (А), наличия ишемической болезни сердца (Б), отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (В), гипертонии (Г) и концентрации липопротеида(а) (Д)



Проспективное наблюдение в группе СГХС

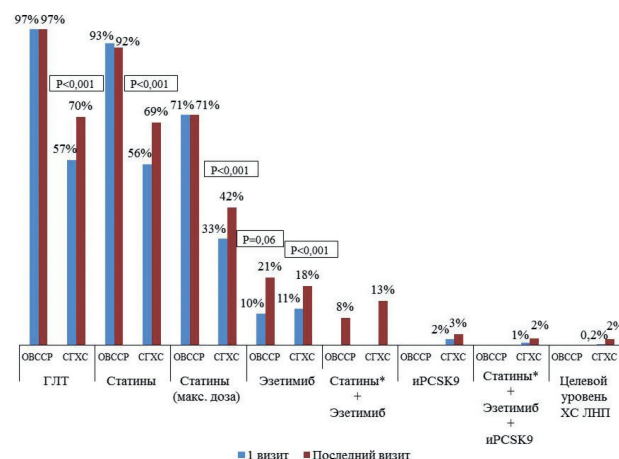
За период наблюдения 23,6±14,6 месяца зарегистрировано 64 ССО у 54 пациентов: инфаркт миокарда перенесли 7 (2,9%) пациентов, транзиторную ишемическую атаку — 6 (1,0%), ишемический инсульт — 6 (1,0%), 1 (0,2%) протезирование аортального клапана, операции реваскуляризации выполнены 44 (7,4%) больным: 17 (2,9%) чрескожных коронарных вмешательств, 19 (3,2%) операций коронарного шунтирования, 6 (1,0%) каротидных эндартерэктомий и 2 (0,3%) реваскуляризации арте-

Рисунок 4. Динамика показателей липидного профиля для группы ОВССР и СГХС при включении в регистр и на последнем визите



Примечание. ОВССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды

Рисунок 5. Гиполипидемическая терапия и частота достижения ЦУ ХС ЛНП у пациентов с СГХС и ОВССР



Примечание. ОВССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ЦУ ХС ЛНП — целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности, иРСК9 — ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа. Комбинированная терапия со статинами учитывает режим высокой интенсивности: аторвастатин — 40–80 мг, розувастатин — 20–40 мг.

рий нижних конечностей. В таблице 2 представлена характеристика больных с СГХС в зависимости от наличия ССО (таблица 2).

Пациенты с развитием ССО были старше, чаще отмечены мужской пол, гипертония и отягощенный по ССЗ наследственный анамнез, исходно у них ОХС, ХС ЛНП были ниже на фоне более частого приема гиполипидемических препаратов, но более высокий уровень Лп(а). На рисунке 3 представлены кривые Каплана — Майера, демонстрирующие значимую связь мужского пола, наличия гипертонии, ИБС, отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, концентрации Лп(а)≥30 мг/дл с развитием новых ССО.

Проспективное наблюдение в группе ОВССР

За средний период наблюдения 19,7±5,8 месяца нефатальные ССО зарегистрированы у 6 больных из 72 (8%). Пациенты с развитием ССО были старше (73,8±8,9 против 65,5±8,0 лет, p < 0,05). Различий в традиционных факторах риска атеросклероза и показателей липидного профиля, видах терапии между группами не выявлено.

Динамика липидов крови при проспективном наблюдении

На рисунке 4 представлена динамика показателей липидного профиля у пациентов с СГХС и ОВССР.

У пациентов с СГХС отмечено снижение уровня ОХС на 19%, ХС ЛНП на 25% (p < 0,001 для обоих). В группе ОВССР не было значимой динамики показателей липидного профиля: снижение ОХС на 2% и ХС ЛНП на 3%.

На рисунке 5 представлена ГЛТ и частота достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с СГХС и ОВССР.

В группе ОВССР доля пациентов, которые принимают ГЛТ, за длительный период наблюдения сохранилась на уровне 97%: терапию статинами получали 92% пациентов, из них

71% в максимальной дозе. Отмечено увеличение количества пациентов, которые получали терапию эзетимибом с 10 до 21% ($p=0,06$), комбинированной терапии со статинами в режиме высокой интенсивности придерживались 8% пациентов к повторному визиту. Ни один пациент из группы ОВССР не получал терапию ингибиторами пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (иPCSK9), и ни у кого не достигнуто целевого уровня ХС ЛНП менее 1,4 ммоль/л.

При СГХС количество пациентов, получающих ГЛТ, увеличилось на 13%, $p<0,001$. Среди пациентов с СГХС также отмечена положительная динамика в отношении инициации терапии статинами (на 13%, $p<0,001$), в том числе в максимальной дозе (на 9%, $p<0,001$), и эзетимибом (на 7%, $p<0,001$). Комбинированной терапии статинами с эзетимибом придерживались 13% пациентов. Доля пациентов с СГХС, которые получали иPCSK9, увеличилась с 2% до 3%, а трехкомпонентную ГЛТ — с 1% до 2%. Отмечена положительная динамика в достижении целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с СГХС (менее 1,8 ммоль/л для высокого риска и менее 1,4 ммоль/л для ОВССР): с 0,2% до 2%.

Обсуждение

Данная работа является вторым отчетом работы РЕ-НЕССАНС и включает трехлетний период наблюдения за пациентами с СГХС и ОВССР. При первичном анализе данных был выявлен ряд проблем, а именно: половина пациентов с выраженной ГХС не желали принимать статины; сложности в проведении каскадного скрининга родственников ввиду низкой заинтересованности индексных пациентов с СГХС; низкая приверженность к ГЛТ и частота достижения целевого уровня ХС ЛНП [11; 13].

Трехлетнее наблюдение за участниками регистра РЕ-НЕССАНС демонстрирует увеличение приверженности гиполипидемической терапии. Данные изменения можно связать с увеличением доступности получения специализированных знаний по средствам интерактивных ресурсов от ведущих специалистов (онлайн-семинаров и веб-конференций), в том числе семинаров для пациентов, заинтересованных данной проблемой. Также отмечено увеличение доли пациентов, получающих комбинированную терапию статинами в режиме высокой интенсивности и эзетимибом до 13% и трехкомпонентной терапии, включающей иPCSK9, до 2%.

В августе 2019 года European Society of Cardiology и European Atherosclerosis Society представили обновленные рекомендации по дислипидемиям, которые определили более низкие целевые уровни ХС ЛНП для пациентов высокого (<1,8 ммоль/л) и очень высокого риска (<1,4 ммоль/л) [14]. В нашем исследовании доля таких пациентов с СГХС составила 2%.

Полученные нами данные сопоставимы по большинству показателей с регистрами других стран, которые, как и РЕ-НЕССАНС, включены в крупнейший проект Европейского общества атеросклероза EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), насчитывающий 70 стран-участников [12].

В 2015 году в США был инициирован регистр пациентов с СГХС CASCADE-FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia). Недавно опубликованы данные за период наблюдения 20 ± 11 месяцев за 1900 пациентами с потенциальной СГХС [15]. В исследовании были проанализированы приверженность к ГЛТ, достижение целевого уровня ХС ЛНП и частота ССО (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, инсульт или транзиторная ишемическая атака). Возраст (56 ± 15 лет), пол (39% мужчины) и распространенность атеросклеротических ССЗ (37%) были сопоставимы с данными нашего регистра. На момент включения в регистр 93% пациентов принимали ГЛТ. В течение последующих 20 ± 11 месяцев наблюдения увеличилась доля пациентов, принимающих ГЛТ, однако только 48% участников достигли уровня ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и 22% достигли концентрации ХС ЛНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). По данным нашего исследования, частота развития ССО была выше среди пациентов с предшествующим атеросклеротическими ССЗ в сравнении с пациентами без диагностированных заболеваний. Полученные результаты согласуются с данными регистра CASCADE-FH, где риск повторных ССО был выше в 6 раз (4,6 против 0,8/100 пациенто-лет) [15]. Экстраполированный 10-летний риск ССО (инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт и транзиторная ишемия атака) составил 46% для пациентов с уже имеющимися атеросклеротическими ССЗ и почти 10% для тех, у кого при включении под наблюдение данных заболеваний не диагностировано [15]. Результаты этого исследования аналогичны тем, которые были получены из других регистров, включая испанский регистр SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study), который имеет самый продолжительный период наблюдения и самое большое количество участников [16]. Выявление очень высоких показателей ССО в этой популяции пациентов подчеркивает важность ранней диагностики и инициации ГЛТ, а также контроля других факторов риска атеросклероза.

Недавно опубликованы данные 6-летнего наблюдения за 2648 пациентами с СГХС в регистре SAFEHART [17]. И общая частота ССО составила 1,3 случая на 100 пациенто-лет. Однако отмечена положительная динамика в снижении предполагаемого 10-летнего риска ССО с 1,6% до 1,3% ($p<0,001$), что связано с увеличением доли пациентов, которые достигли целевого уровня ХС ЛНП за время наблюдения в регистре [17].

Ранняя диагностика и начало ГЛТ у пациентов с СГХС ассоциируются со снижением частоты ССО. Своевременное и адекватное лечение статинами приравнивает пациентов с СГХС к лицам общей популяции по заболеваемости ИБС [18].

По данным регистра SAFEHART, максимальную ГЛТ принимали 71,8% больных с СГХС и целевого уровня ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) достигли только 11,2% пациентов [17]. По данным регистра CASCADE-FH, только 48% достигли снижения уровня ХС ЛНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и у 22% наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП

<70 мг/дл (1,8ммоль/л) [15]. В нашем исследовании еще меньшая доля пациентов достигла целевого уровня, относительно новых рекомендуемых уровней ХС ЛНП. Эти данные напрямую взаимосвязаны с частотой ССО и свидетельствуют о необходимости интенсификации ГЛТ у данной категории больных.

В соответствии с российскими рекомендациями 2020 года [19], которые согласуются с европейскими рекомендациями 2019 года по ведению дислипидемии [14], для достижения целевого уровня ХС ЛНП применяются статины, эзетимиб и иРСК9, для которых повышен класс доказательности (IA) для вторичной профилактики атеросклероза. Как эзетимиб, так и иРСК9 (алирокумаб и эвалокумаб) в России включены в список жизненно важных лекарственных средств, и больные с СГХС и атеросклеротическими ССЗ имеют право на бесплатное обеспечение ими за счет федерального или регионального бюджета.

Заключение

Трехлетнее наблюдение за участниками регистра РЕНЕССАНС демонстрирует увеличение приверженности гиполлипидемической терапии. С увеличением риска раз-

вития сердечно-сосудистых осложнений ассоциированы мужской пол, гипертония, ишемическая болезнь сердца,отягощенный анамнез по ССЗ и концентрация липопротеида(а) ≥ 30 мг/дл. Эффективное своевременное снижение концентрации ХС ЛНП является важной стратегией для предотвращения манифестации ССЗ и риска развития ССО, однако количество пациентов, получающих адекватную ГЛТ и достигших целевого уровня ХС ЛНП, остается низким. Впервые продемонстрирована важность динамического наблюдения за пациентами с СГХС и ОВССР ввиду очень высокого риска развития как новых атеросклеротических ССЗ, так и повторных ССО. В настоящее время существуют возможности улучшения подхода к снижению концентрации ХС ЛНП с использованием 2- и 3-компонентной ГЛТ с включением в схему лечения иРСК9, которые в большинстве регионов РФ при наличии клинических показаний предоставляются бесплатно.

Научная работа выполнена при поддержке компаний «Амджен» и «Санофи». Авторы благодарят компанию Aston Health за техническую организацию и ведение регистра «РЕНЕССАНС», а также Дмитриеву Наталью Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных для статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, Diaz R, Avezum A, Oliveira G, Wielgosz A, Parambath SR, Mony P, Alhabib KF, Temizhan A, Ismail N, Chifamba J, Yeates K, Khatib R, Rahman O, Zatonka K, Kazmi K, Wei L, Zhu J, Rosengren A, Vijayakumar K, Kaur M, Mohan V, Yusufali A, Kelishadi R, Teo KK, Joseph P, Yusuf S. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): A Prospective Cohort Study. *Lancet*. 2020; 395(10226): 785–794. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet*. 2014; 383: 999–1008. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
- Филиппов Е.В., Баланова Ю.А. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Медицинский совет*. 2015; 12: 104–10. [Filippov EV, Balanova YuA. Dyslipidemia and its relationship with chronic non-communicable diseases (according to the MERIDIAN-RO study). *Meditsinskij Sovet*. 2015; 12: 104–10. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-12-104-105>
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дуляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Е.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016; 19(1): 15–23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YI, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhermakova YV, Ilyin VA, Libis LA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016; 19(1): 15–23. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed201619115-23
- Баланова Ю.А., Деев А.Д., Иванов В.М. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2003–2004), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». *Москва: Медицина для вас*; 2005 [Balanova YuA, Deev AD, Ivanov VM. The results of the first stage of the epidemiological situation monitoring of arterial hypertension in the Russian Federation (2003–2004), carried out in the framework of the federal target program «Prevention and treatment of hypertension in the Russian Federation». Moscow: Meditsinadlya vas; 2005. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-66-71>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Концевая А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Конради А.О., Шляхто Е.В., Ильин В.А., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Кондакова О.А., Попов А.В., Устинова Н.А., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Минаков Э.В., Хвостикова А.Е., Фурменко Г.И., Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Кулакова Н.В., Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В., Белова О.А., Назарова О.А., Романчук С.В., Шутемова О.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Трубочева И.А., Аристов А.И., Гринштейн Ю.И., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Каскаева Д.С., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Шматова Е.Н., Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Либис Р.А., Чумачек Е.А., Сафонова Д.В., Гутнова С.К., Гагагонова Т.М., Толпаров Г.В., Гудкова С.А., Дуляков Д.В., Черепанова Н.А., Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(4): 29–37 [Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhermakova Y.V., Boytsov S.A., Balanova Y.A., Gomyranova N.V., Imayeva A.E., Kapustina A.V., Kontsevaya A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Muromtseva G.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Khudyakov M.B., Baranova E.I., Konradi A.O., Shlyakhto E.V., Ilin V.A., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Kalashnikov K.N., Kalachikova O.N., Kondakova O.A., Popov A.V., Ustinova N.A., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondartsov L.V., Minakov E.V., Khvostikova A.E., Furmenko G.I., Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Kulakova N.V., Mokshina M.V., Nevzorova V.A., Rodionova L.V., Shestakova N.V., Belova O.A., Nazarova O.A., Romanchuk S.V., Shutemova O.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Arisov A.I., Grinshtein Y.I., Danilova L.K., Evsyukov A.A., Kaskaeva D.S., Kosinova A.A., Petrova M.M., Ruf R.R., Topolskaya N.V., Shabalin V.V., Shmatova E.N., Barbarash O.L., Artamonova G.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Mulerova T.A., Maksimov S.A., Cherkass N.V., Tabakaev M.V., Danilchenko Y.V., Basyrova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Y., Libis R.A., Lopina E.A., Safonova D.V., Gutnova S.K., Gatagonova T.M., Tolparov G.V., Gudkova S.A., Duplyakov D.V., Cherepanova N.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaev S.V. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(4): 29–37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>

7. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 2000; 321(7254): 148. DOI: 10.1136/bmj.321.7254.148
8. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, Wilson DP, Steiner RD, Virani S. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr. Atherosclerosis Rep*. 2015; 17: 491. DOI: 10.1007/s11883-015-0491-z
9. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr*. 2011; 3: RRN1238. DOI: 10.1371/currents.RRN1238
10. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efánov AY, Medvedeva IV, Indukaeva EV, Danilchenko YV, Kuzmina OK, Barbarash OL, Deev AD, Shalnova SA, Boytsov SA. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
11. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Смоленская О.Г., Галявич А.С., Сафарова М.С., Попова А.Б., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. 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 MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Konovalova TB, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Bazhan SS, Makarenkova KV, Timoshenko OV, Ragino YI, Urvantseva IA, Cozhocar KG, Sokolov AA, Boeva OI, Bolotova EV, Kushnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Soloviev VM, Smolenskaya OG, Galyavich AS, Safarova MS, Popova AB, Malakhov VV, Anshel AA, Nozadze DN, Semenova AE, Rozhkova TA, Soloveva EY, Gornyakova NB, Karpov YA, Kukharchuk VV. 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. (In Russ.)]
12. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018; 277: 234–55. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051
13. Ежов М.В., Близинок С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитокон А.М., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сластикова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019; (5): 7–13. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozhkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kushnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Solovyov VM, Ershova AI, Meshkov AN, Makogonenko VI, Galyavich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakhov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhanibekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voevoda MI. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019; (5): 7–13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, DeBacker GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
15. Duell PB, Gidding SS, Andersen RL, Knickelbine T, Anderson L, Gianos E, Shrader P, Kindt I, O'Brien EC, McCann D, Hemphill LC, Ahmed CD, Martin SS, Larry JA, Ahmad ZS, Kullo IJ, Underberg JA, Guyton J, Thompson P, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Cuchel M, Linton MF, Shapiro MD, Moriarty PD, Knowles JW. Longitudinal Low Density Lipoprotein Cholesterol Goal Achievement and Cardiovascular Outcomes Among Adult Patients With Familial Hypercholesterolemia: The CASCADE FH Registry. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 85–93. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.007
16. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016; 67: 1278–1285. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.008
17. Perez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muniz-Grijalvo O, D az-D az JL, Zambon D, Fuentes F, Mata N, Piedecausa M, Manas D, Sanchez Munoz-Torero J, Miramontes-Gonzalez JP, De Andre R, Mauri M, Aguado R. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020; S1885-5857(20)30065-7. DOI: 10.1016/j.rec.2019.10.028
18. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a2423. DOI: 10.1136/bmj.a2423
19. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1(38): 7–42 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; 1(38): 7–42. (In Russ.)] DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

<https://10.36396/MS.2020.16.3.005>

Анализ оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в 2019 году (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома)

САГАЙДАК О.В.¹, ОШЕПКОВА Е.В.¹, ПОПОВА Ю.В.², ПОСНЕНКОВА О.М.², КИСЕЛЕВ А.Р.², ГРИДНЕВ В.И.², ЧАЗОВА И.Е.¹

¹ ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552, Российская Федерация.

² ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012, Российская Федерация.

Резюме

Введение. Проблема качества оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) является одной из наиболее актуальных для нашей страны, так как летальность, особенно при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСсST), остается на высоком уровне. Федеральный регистр больных с ОКС (далее — Регистр) дает возможность выявлять недостатки и разрабатывать подходы к улучшению оказания медицинской помощи больным в реальной клинической практике.

Цель исследования: анализ качества оказания медицинской помощи больным с ОКС, прошедшим лечение в 2019 году.

Материалы и методы. За период с 01.01.2019 по 31.12.2019 в Регистр были внесены данные 27 929 больных с ОКС из 138 медицинских организаций 32 субъектов Российской Федерации (средний возраст 65,3±11,7 года, 62,7% мужчин).

Результаты. Из 20 757 у 65,9% (n = 13 399) диагноз при выписке — «острый и повторный инфаркт миокарда», у 32,6% — «нестабильная стенокардия». 44,7% (n = 9287) составили больные с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСсST), 55,3% (n = 11470) — с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбST).

Из 9287 больных с ОКСсST 75,8% (n = 7044) была выполнена реваскуляризация миокарда. Из них у 21,7% (n = 1532) использовался фармакоинвазивный подход, у 61,1% (n = 4304) больных выполнено только ЧКВ, у 17,0% больных проводили только тромболитическую терапию без ЧКВ. Остальным больным реваскуляризация не была проведена и выбрана консервативная тактика лечения. Из 11 470 больных с ОКСбST реваскуляризация выполнена лишь у 31,5% (n = 3621).

У больных с ОКСсST медиана времени от момента госпитализации до начала ЧКВ составила 55 [34; 106] мин. Медиана времени от начала симптомов заболевания до начала ЧКВ составила 320 [180; 807] мин.

Среди больных с ОКСбST медиана времени от момента госпитализации до начала ЧКВ составила 195 [75; 1025] мин. От начала симптомов заболевания до начала ЧКВ составила 945 [370; 2620] мин.

Заключение. При анализе соответствия клиническим рекомендациям отмечается, что оказание медицинской помощи больным с ОКС оказывается не в полном объеме, что наиболее выражено в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, качество медицинской помощи, ЧКВ.

Treatment of patients with acute coronary syndrome in 2019 (data from federal registry of acute coronary syndrome)

O.V. SAGAYDAK¹, E.V. OSHCHERKOVA¹, YU.V. POPOVA², POSNENKOVA O.M.², A.R. KISELEV², V.I. GRIDNEV², S.A., I.E. CHAZOVA¹

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

² Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachia St., 410012, Saratov, Russian Federation.

Summary

The problem of the quality of medical care for patients with acute coronary syndrome (ACS) is one of the most relevant for our country, since mortality, especially for patients with ACS with ST segment elevation (ACS_{ST}) remains high. The Federal Registry of Patients with ACS (hereinafter referred to as the Register) makes it possible to identify gaps in medical care quality and develop approaches for its improvement.

Objective: to analyze the quality of medical care for patients with ACS who underwent treatment in 2019.

Materials and methods. For the period from January 1, 2019 to December 31, 2019, data from 27 029 patients with ACS from 138 medical organizations in 32 regions of the Russian Federation was included in the Registry (average age 65.3 ± 11.7 years, 62.7% of men).

Results: Out of 20757, 65.9% (n = 13399) had an acute and repeated myocardial infarction diagnosis at discharge, and 32.6% had unstable angina pectoris. 44.7% (n = 9287) were patients with ACS with ST segment elevation (ACS_{ST}), 55.3% (n = 11470) — with ACS without ST segment elevation (ACS_{ST}).

© Коллектив авторов

Of 9287 patients with ACSwST, 75,8% (n = 7044) underwent myocardial revascularization. Of these, in 21,7% (n = 1532) the pharmacoinvasive approach was used, in 61,1% (n = 4304) of patients only PCI was performed, in 17,0% of patients only thrombolytic therapy without PCI was performed. The remaining patients did not undergo revascularization and conservative treatment was chosen. Of 11470 patients with ACSnST, revascularization was performed only in 31,5% (n = 3621).

In patients with ACSwST, the median time from hospitalization to the onset of PCI was 55 [34; 106] min. The median time from the onset of symptoms to the onset of PCI was 320 [180; 807] min.

Among patients with ACSnST, the median time from the time of hospitalization to the onset of PCI was 195 [75; 1025] min. From the onset of symptoms to the onset of PCI, it was 945 [370; 2620] min.

Conclusion: Analyzing the quality of ACS patients medical care we concluded that sufficient part of patients with ACS are provided with non-optimal treatment due to clinical guidelines, and the medical care is the it was noted that the provision of medical care to patients with ACS is not in full, which is most pronounced in the subgroup of patients with ACS without raising the ST segment.

Ключевые слова: registry, acute coronary syndrome, quality of medical care, PCI.

Сведения об авторах:

Сагайдак Олеся Владимировна (Sagaydak Olesya Vladimirovna) (автор, ответственный за переписку) — к. м. н., научный сотрудник отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, город Москва, 3-я Черепковская улица, 15а, 121552, e-mail: olesyasagaydak@gmail.com, тел.: +7 (903) 687-12-39, ORCID: 0000-0002-2534-8463.

Ошепкова Елена Владимировна (Oshchepkova Elena Vladimirovna) — д. м. н., руководитель отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, город Москва, 3-я Черепковская улица, 15а, 121552, e-mail: arthyplab@list.ru, ORCID: 0000-0003-4534-9890.

Попова Юлия Викторовна (Popova Yuliya Viktorovna) — к. м. н., научный сотрудник отдела неотложной и инвазивной кардиологии НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112, 410012, e-mail: doctorup@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2402-7588.

Посненкова Ольга Михайловна (Posnenkova Olga Mihaylovna) — д. м. н., старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112, 410012, e-mail: posnenkova@cardio-it.ru, ORCID: 0000-0001-5311-005X.

Киселев Антон Робертович (Kiselev Anton Robertovich) — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112, 410012, e-mail: antonkis@list.ru, ORCID: 0000-0003-3967-3950.

Гриднев Владимир Иванович (Gridnev Vladimir Ivanovich) — д. м. н., заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, город Саратов, Большая Казачья улица, 112, 410012, e-mail: gridnev@cardio-it.ru, ORCID: 0000-0001-6807-7934.

Чазова Ирина Евгеньевна (Chazova Irina Evgenyevna) — академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, город Москва, 3-я Черепковская улица, 15а, 121552, ORCID:0000-0002-9822-4357.

Введение

Проблема качества оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС) является одной из наиболее актуальных для нашей страны, так как летальность, особенно при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСсST), остается на высоком уровне.

В понятие «качество медицинской помощи» входят ее своевременность, доступность и оказание больному медицинской помощи на современном уровне, что определяется степенью выполнения врачами лечебно-диагностических мероприятий, соответствующих приказу №918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [1] и современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных с ОКС [2–7].

Созданная в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России система федерального регистра больных с ОКС (далее — Регистр) с автоматизированным анализом данных по обследованию и лечению в сопоставлении с клиническими рекомендациями дает возможность вы-

являть недостатки и разрабатывать подходы к улучшению оказания медицинской помощи больным в реальной клинической практике. Регистр представляет собой компьютерную программу с простым интерфейсом с удаленным доступом, что позволяет в режиме online вводить врачам медицинские данные о больных, пролеченных в стационаре по поводу ОКС. В Регистре автоматически обрабатывается аналитическая информация об оказании медицинской помощи больным ОКС, которая доступна в любой момент врачам, имеющим права доступа [8].

Данные в Регистр вносятся из завершенной стационарной истории болезни — демографические и медицинские данные.

Анализ качества медицинской помощи больным с ОКС, прошедшим лечение в 2019 году, позволит выявить положительные и негативные тенденции в ее оказании и сформулировать предложения по ее улучшению.

Цель исследования: анализ качества оказания медицинской помощи больным с ОКС, прошедшим лечение в 2019 году.

Материалы и методы

Исучаемая популяция

За период с 01.01.2019 по 31.12.2019 в Регистр были внесены данные 27 029 историй болезни больных с ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) из 138 медицинских организаций 32 субъектов Российской Федерации: Республики Башкортостан, Карелии, Коми, Марий Эл, Саха (Якутии), Удмуртии, Чувашии, Карачаево-Черкесской Республики, Алтайского, Забайкальского, Ставропольского, Хабаровского краев, Амурской, Архангельской, Белгородской, Ивановской, Иркутской, Калужской, Кемеровской, Курской, Липецкой, Нижегородской, Оренбургской, Ростовской, Саратовской, Сахалинской, Свердловской, Тамбовской, Челябинской, Ярославской областей, Еврейской автономной области, города Санкт-Петербурга. Достаточное количество данных для верификации ОКС имелось у 20 757 (76,8%) больных, которые составили исследуемую группу.

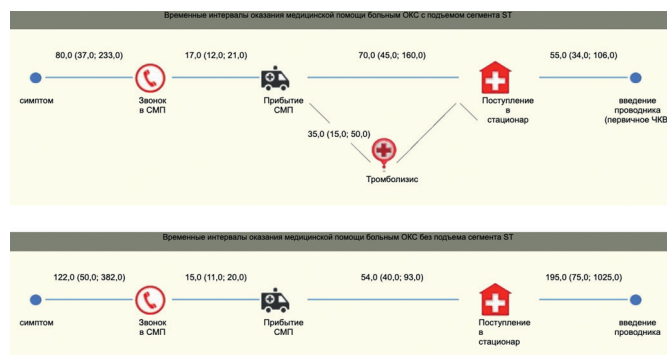
Для оценки полноты выполнения клинических рекомендаций в анализе использовались разработанные Американским колледжем кардиологии критерии целесообразности коронарной реваскуляризации (далее — Критерии). Критерии являются дополнением к практическим руководствам Американского колледжа кардиологии для оценки оправданности использования процедур коронарной реваскуляризации в различных клинических ситуациях [9]. Данные Критерии были разработаны экспертами и представляют собой перечень наиболее типичных клинико-анатомических ситуаций у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда, и клинических решений о необходимости реваскуляризации в каждом конкретном случае.

В анализе также использовались шкала оценки риска госпитальной и 6-месячной смерти GRACE [10, 11]. Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) позволяет оценить риск госпитальной летальности больного при расчете баллов при поступлении, а также риска

Таблица 1. Стратификация риска госпитальной смерти и риска смерти в течение 6 месяцев в зависимости от количества баллов по шкале GRACE при поступлении и при

Риск госпитальной смерти в зависимости от общего количества баллов при поступлении		
Количество баллов	Риск (%)	Класс риска
≤108	<1 %	низкий
109–140	1–3 %	средний
>140	>3 %	высокий
Риск смерти в течение 6 месяцев в зависимости от общего количества баллов при выписке		
Количество баллов	Риск (%)	Класс риска
≤88	<3 %	низкий
89–118	3–8 %	средний
>118	>8 %	высокий

Рисунок 1. Отчетная страница федерального регистра ОКС — пример визуализации временных характеристик оказания медицинской помощи больным с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (данные за 2019 год).



смерти в течение последующего полугодия при расчете количества баллов при выписке (таблица 1). Шкала учитывает возраст, частоту сердечных сокращений в покое, систолическое артериальное давление, концентрацию креатинина в сыворотке, класс сердечной недостаточности по Киллипу (Killip), наличие застойной сердечной недостаточности, остановку сердца при госпитализации, изменения сегмента ST, исходную концентрацию маркеров некроза миокарда, проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) во время госпитализации, аортокоронарное шунтирование во время госпитализации, перенесенный инфаркт миокарда.

В 2019 году проводилась модернизация Регистра: была изменена регистрационная карта, добавлены данные в отчетные формы, а также сформированы новые формы. Среди прочего при модернизации Регистра разработано графическое изображение временных параметров оказания медицинской помощи для быстрой оценки (рисунок 1). Данные графические формы использовались при проведении анализа оказания помощи больным с ОКС в 2019 году.

В настоящем анализе приводятся значения госпитальной летальности. Следует отметить, что 72% медицинских организаций, участвующих в Регистре, являются первичными сосудистыми отделениями или региональными сосудистыми центрами, а профильность госпитализации больных с ОКС в ряде субъектов не высока. В связи с этим данные Регистра по госпитальной летальности могут быть ниже, чем данные официальной статистики по всем учреждениям Российской Федерации.

Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения — $M \pm SD$, медианы и первого и третьего квартиля $M [Q1; Q3]$, бинарные (типа «имеется/отсутствует») переменные — в виде частот в абсолютных значениях и в процентах — $n (\%)$. Сравнение частот между группами больных выполнялось на основе критерия Chi-square. Надежность

используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты

В анализ включены медицинские данные 20 757 больных с ОКС. Большинство больных были мужчинами (62,7%). Термин «ОКС» объединяет такие клинические состояния, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия. Из 20 757 у 65,9% (n = 13 399) диагноз при выписке — «острый и повторный инфаркт миокарда» (код МКБ I21.0-21.9, I22.0-22.9), у 32,6% — «нестабильная стенокардия» (код МКБ I20.0) (рисунок 2). 44,7% (n = 9287) составили больные с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСсСТ), 55,3% (n = 11470) — с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбСТ).

Больные с ОКСсСТ. Средний возраст больных с ОКСсСТ составил 63,8±12,1 года, 68,5% были мужчинами. Среди 9287 больных ОКСсСТ у 8,4% (n = 783) при выписке выставлен диагноз «нестабильная стенокардия» (код МКБ I20.0), у 89,5% больных — «острый и повторный инфаркт миокарда» (код МКБ I21.0-21.9, I22.0-22.9) (рисунок 3). У 2,1% больных диагноз не указан.

В анамнезе у 82,7% (n = 7684) больных отмечена артериальная гипертензия (АГ), у 35,5% (n = 3294) — стенокардия, у 37,5% (n = 3486) — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 18,5% (n = 1721) — инфаркт миокарда, семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца выявлен у 17,9% (n = 1667) больных, сахарный диабет 2-го типа — у 17,8% (n = 1652), стентирование коронарных артерий (в анамнезе) у 6,6% (n = 617) больных, ишемический инсульт — у 6,8% (n = 636) больных. Также следует отметить, что, по данным Регистра, среди больных с ОКСсСТ 32,7% (n = 3033) — курильщики. У большинства больных с ОКСсСТ риск госпитальной и 6-месячной смерти был высоким, медиана составила 158 [134; 186] и 129 [107; 152] соответственно.

Из 9287 больных с ОКСсСТ 75,8% (n = 7044) была выполнена реваскуляризация миокарда при помощи тромболитической терапии и/или ЧКВ и/или аортокоронарного шунтирования. Из них у 21,7% (n = 1532) использовался фармакоинвазивный подход, у 61,1% (n =

4304) больных выполнено только ЧКВ, у 17,0% больных проводили только тромболитическую терапию без ЧКВ. Остальным больным реваскуляризация не была проведена и выбрана консервативная тактика лечения.

Всего 65,8% (n = 5836) больным с ОКСсСТ было проведено ЧКВ (как с предшествующим тромболитизмом, так и без него). Почти половине больных, которым выполнялось ЧКВ, устанавливался один стент — в 42,1% случаев (n = 3911), реже два — 15,0% (n = 1390). У 32% (n = 2971) больных указано, что стенты не установлены.

При выполнении ЧКВ госпитальная летальность больных с ОКСсСТ составила 3,3%. Летальность больных, которым в последующем был установлен диагноз острого и повторного инфаркта миокарда, составила 3,5% (таблица 2).

Тромболитическую терапию проводили 29,4% (n = 2727) больным с ОКСсСТ, из них в 58,6% (n = 1599) случаях — догоспитально. Почти половине больных (43,8%, n = 1195), которым вводился тромболитик, не проводилась последующая ЧКВ. По данным Регистра, реперфузия после введения тромболитика зафиксирована у 56,2% (n = 1532) больных, кому вводился тромболитический препарат, из них 66,1% на догоспитальном этапе. Госпитальная летальность больных, которым выполнена только тромболитическая терапия, без последующей ЧКВ, для больных с ОКСсСТ составила 6,2%, для больных с острым и повторным инфарктом миокарда — 6,4% (таблица 2).

По данным Регистра, у 16,5% больных (n = 1532) с ОКСсСТ использовалась фармакоинвазивная стратегия. При такой стратегии в 80,2% (n = 1228) случаев тромболитическая терапия проводилась догоспитально. При этом медиана времени от госпитализации больного до начала ЧКВ составила 80 [45; 193] мин. Госпитальная летальность при фармакоинвазивном подходе составила 1,5%, как для больных с ОКСсСТ, так и для больных с острым и повторным инфарктом миокарда (таблица 2).

Данные Регистра о проведении больным с ОКСсСТ аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке ограничены: в 2019 году имеются данные о выполнении 13 операций (0,1%), из них одна — в срок до двух дней.

Рисунок 2. Диагнозы при выписке больных с ОКС. Данные федерального регистра ОКС за 2019 год.

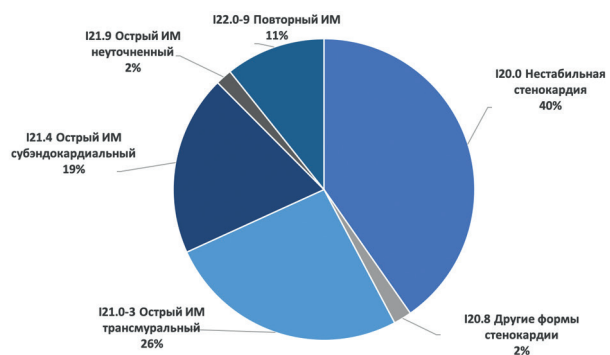


Рисунок 3. Диагнозы при выписке больных с ОКСсСТ. Данные федерального регистра ОКС за 2019 год.

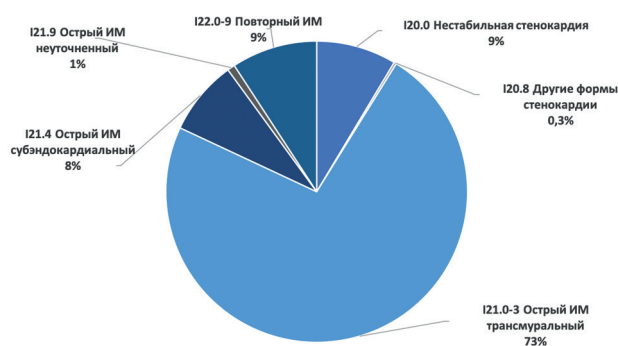


Таблица 2. Госпитальная летальность больных с ОКСсСТ и с острым и повторным инфарктом миокарда в зависимости от выбранной тактики реваскуляризации.

Тактика реваскуляризации	Госпитальная летальность, ОКСсСТ, %	Госпитальная летальность, острый и повторный инфаркт миокарда, %
Все больные с ОКСсСТ, вне зависимости от тактики лечения	4,6	9,9
Фармакоинвазивный подход	1,5	1,5
Только ЧКВ (без ТЛТ)	3,3	3,5
Только ТЛТ (без последующей ЧКВ)	6,2	6,4
Не проведена реваскуляризация	8,7	11,5

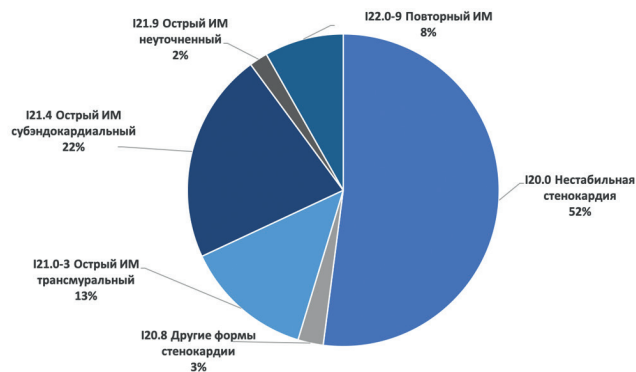
Примечание. ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ — тромболитическая терапия. Госпитальная летальность больных при всех тактиках достоверно ($p < 0,001$) отличается друг от друга.

Представляется важным характеристика группы больных с ОКСсСТ, которым не проводилась реваскуляризация, а выбрана консервативная тактика лечения. Такие больные составляют 24,3% от всех больных с ОКСсСТ. Средний возраст больных, у которых выбрана консервативная тактика лечения, достоверно выше, чем возраст больных, которым проведена реваскуляризация ($67,8 \pm 12,8$ и $62,5 \pm 11,6$ года соответственно, $p < 0,001$). Большая часть — мужчины (57,7%). Важно отметить, что противопоказания к ЧКВ указаны в историях болезни только 10% больных.

Анамнез больных с ОКСсСТ, у которых была выбрана консервативная тактика лечения, исходно более отягощен, чем у больных, у которых было принято решение о реваскуляризации: достоверно чаще такие больные ранее переносили инфаркт миокарда (27,8% и 15,5% соответственно, $p < 0,001$), ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (9,3% и 6,1% соответственно, $p < 0,001$), чаще у больных в анамнезе выявлена ХСН (45,7% и 34,9% соответственно, $p < 0,001$), хроническая почечная недостаточность (7,8% и 4,5% соответственно, $p < 0,001$), артериальная гипертензия (93,1% и 89,8% соответственно, $p < 0,001$), сахарный диабет 2-го типа (27,3% и 20,1% соответственно, $p < 0,001$). Также у больных, которым не проводилась реваскуляризация, достоверно чаще, чем у больных, которым проводился тромболитизис и/или ЧКВ, происходила остановка сердца (5,4% и 3% соответственно, $p < 0,001$), чаще развивался отек легких (4,9% и 3,3%, $p < 0,001$).

При выборе консервативной тактики госпитальная летальность больных с ОКСсСТ составила 8,7%, а больных с диагнозом острого и повторного инфаркта миокарда — 11,5% (таблица 2).

Рисунок 4. Диагнозы при выписке больных с ОКСсСТ. Данные федерального регистра ОКС за 2019 год.



Больные с ОКСсСТ. Средний возраст больных с ОКСсСТ составил $67,8 \pm 11,8$ года, 58,2% составляли мужчины. Из 11 470 больных при выписке диагноз нестабильной стенокардии установлен у 50,9% ($n = 5840$) больных, диагноз острого и повторного инфаркта миокарда — у 44,3% ($n = 5083$). Заключительный диагноз у 4,8% больных не указан (рисунок 4).

В анамнезе у 90,9% ($n = 7140$) больных выявлена АГ, у 62,2% ($n = 4868$) — стенокардия, у 51,8% ($n = 4063$) — ХСН, у 29,3% ($n = 2298$) — инфаркт миокарда, у 21,1% ($n = 1657$) — сахарный диабет 2-го типа, стентирование коронарных артерий в анамнезе у 10,8% ($n = 645$) больных, ишемический инсульт — у 8,2% ($n = 641$) больных. По данным Регистра, 16,9% больных с ОКСсСТ курят.

Из 11 470 больных с ОКСсСТ ЧКВ выполнено лишь у 31,5% ($n = 3621$). Большей части больных устанавливался один стент — 65,3% случаев ($n = 2363$), реже два — 23,0% ($n = 834$). У 2,3% ($n = 83$) больных указано, что стенты не установлены.

Госпитальная летальность больных, которым выполнена реваскуляризация, по данным Регистра, составила 1,0% для больных с ОКСсСТ и 1,6% для больных с острым и повторным инфарктом миокарда.

Реваскуляризация миокарда в целом не проводилась 67,3% больных с ОКСсСТ. При этом противопоказания к проведению ЧКВ указаны только в 9,5% историй болезни больных.

При анализе подгруппы больных с ОКСсСТ, которым не проводилась реваскуляризация, выявлено, что они достоверно старше больных, которым проведено ЧКВ ($67,9 \pm 11,8$ и $63,4 \pm 10,5$ года соответственно, $p < 0,001$). Большая часть — мужчины (52,8%). Больные, у которых выбрана консервативная тактика ведения, чаще в анамнезе имели хронические сердечно-сосудистые и другие заболевания: инфаркт миокарда (29,4% и 26,9% соответственно, $p = 0,005$), ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (8,2% и 6,4% соответственно, $p < 0,001$), ХСН (51,7% и 39,3% соответственно, $p < 0,001$), АГ (95,7% и 92,9% соответственно, $p < 0,001$), сахарный диабет 2-го типа (25,4%

и 22,9% соответственно, $p = 0,007$), хроническую почечную недостаточность (6% и 4,1% соответственно, $p < 0,001$).

Госпитальная летальность больных с ОКСб/СТ, у которых была выбрана консервативная тактика лечения, составила 2,1%, а больных с диагнозом острого и повторного инфаркта миокарда — 5,6%.

Временные характеристики оказания медицинской помощи больным с ОКС.

Одной из ключевых возможностей в Регистре является оценка временных характеристик оказания помощи больным с ОКС. Анализ сроков оказания медицинской помощи при движении больного был проведен в обеих подгруппах больных: ОКСс/СТ и ОКСб/СТ.

У больных с ОКСс/СТ. Медиана времени от начала симптомов до вызова СМП составила 80 [37; 233] мин. От приезда СМП до госпитализации больного — 70 [45; 160] мин. Время от момента госпитализации до начала ЧКВ составило 55 [34; 106] мин. Медиана времени от начала симптомов заболевания у больных с ОКСс/СТ до начала ЧКВ составила 320 [180; 807] мин., что составляет более 5 часов (рисунок 5).

Среди больных с ОКСб/СТ также проводился анализ временных характеристик оказания помощи (рисунок 6). Медиана времени от начала симптомов заболевания у больных с ОКСб/СТ до звонка в СМП составила 122 [50; 382] мин. От приезда СМП до госпитализации — 54 [40; 93] мин. Время от момента госпитализации до начала ЧКВ составило 195 [75; 1025] мин. Медиана времени от начала симптомов заболевания у больных с ОКСб/СТ до начала ЧКВ составила 945 [370; 2620] мин., что составляет более 15 часов.

Обращает внимание достоверно более длительный период обращения за помощью больных ОКСб/СТ, чем больных с ОКСс/СТ, а также более длительный период от госпитализации больного до начала ЧКВ. Вместе с тем рекомендуемое время начала ЧКВ больным с ОКСб/СТ зависит от категории риска больного (проведение ЧКВ до 2 ч., до 24 ч., до 72 ч.).

В системе нет возможности полноценно категоризировать степень риска больных с ОКСб/СТ. Однако имеется балльная оценка риска по шкале GRACE, которая доступна для оценки у 5062 больных с ОКСб/СТ. Среди них риск госпитальной и 6-месячной смерти составил 135 [110; 163] баллов и 133 [113; 157] балла соответственно. Больные были условно разделены на две

Таблица 3. Доля больных, которым выполнено ЧКВ, и время от госпитализации до начала ЧКВ среди больных с ОКСб/СТ с количеством баллов по шкале GRACE более и менее 140.

Группа	Доля больных, которым выполнено ЧКВ, %	Время от госпитализации до начала ЧКВ, мин.	Доля больных, кому выполнено ЧКВ в сроки до 24 ч. от госпитализации, %
GRACE <140 баллов	41,7*	127 [58;365]*	92,2
GRACE >140 баллов	31,8*	172,5 [65;770]*	85,6

Примечание. * - достоверность различий $p < 0,001$.

группы в зависимости от риска госпитальной летальности, количества баллов по шкале GRACE: с умеренным и низким риском (менее 140) и с высоким риском госпитальной летальности (более 140 баллов) — составили 58,9% и 41,1% из всей подгруппы соответственно. Проведена оценка доли больных, кому выполнено ЧКВ и времени от госпитализации больного до начала ЧКВ. Данные представлены в таблице 3. Показано, что больным с более высоким риском по шкале GRACE реваскуляризация проводилась достоверно реже, а также в достоверно более длительный срок.

Целесообразность реваскуляризации миокарда у больных с ОКС.

Регистр позволяет оценивать целесообразность реваскуляризации у больных с ОКС, согласно разработанным Американским колледжем кардиологии Критериям. Критерии можно применять для оценки целесообразности реваскуляризации как у больных, у которых она была уже выполнена, так и среди больных, у которых реваскуляризация не была проведена. Последняя группа, несомненно, представляет наибольший интерес и была проанализирована в настоящей работе.

Среди всех больных с ОКС, у которых была выбрана консервативная тактика лечения, проведение реваскуляризации было целесообразно почти у половины больных — у 48,3% пациентов с ОКС было необходимо провести реваскуляризацию, но она выполнена не была.

Рисунок 5. Отчет в федеральном регистре острого коронарного синдрома о временных характеристиках оказания помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в 2019 году.

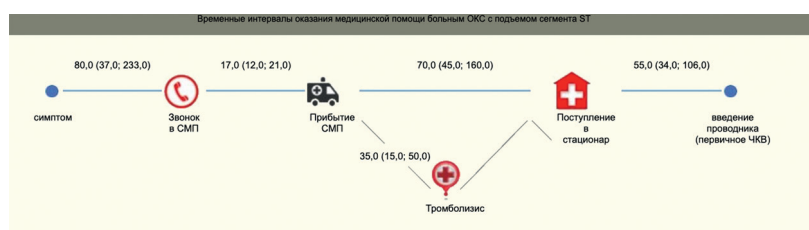
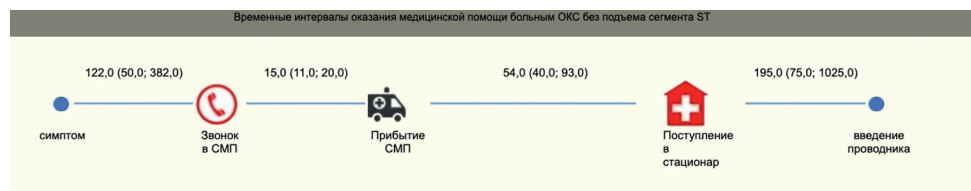


Рисунок 6. Отчет в федеральном регистре острого коронарного синдрома о временных характеристиках оказания помощи больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в 2019 году.



По данным проведенного анализа среди больных с ОКСсST, которым не проводилась реваскуляризация, целесообразность ее проведения была у 50,4% больных. Среди больных с ОКСбST, которым не проводилась реваскуляризация, это значение составило 78,4%.

Таким образом, значимой части больных с ОКС медицинская помощь оказывается не в полном объеме.

Обсуждение

Регистр аккумулирует данные больных старше 18 лет, госпитализированных в стационар с диагнозом «ОКС». В 2019 году в систему внесены данные 27 029 историй болезни. Система позволяет оценивать как выборку в целом, так и получать отчеты по отдельным субъектам Российской Федерации и отдельным медицинским учреждениям. Это дает возможность контролировать ситуацию и выявлять слабые звенья в оказании медицинской помощи больным с ОКС с максимальной точностью. В данной работе приведен анализ общей когорты больных, данные истории болезни которых внесены в Регистр в 2019 году во всех участвующих субъектах Российской Федерации.

В работе приводится клиническая характеристика больных с ОКСсST и ОКСбST. Последняя группа достоверно старше, с более отягощенным анамнезом и достоверно более высоким риском 6-месячной смерти по шкале GRACE. Таким больным также значимо реже проводилась реваскуляризация миокарда (таблица 4). В отличие от больных с ОКСсST, которым рекомендуется универсальное лечение (восстановление кровотока), больные с ОКСбST могут иметь различную степень коронарной обструкции, и стратегии их лечения более гетерогенны [12, 13]. Высокий возраст больных, сопутствующие заболевания, а также различные степени тяжести ишемической болезни сердца усложняют процесс принятия решений о реваскуляризации. В связи с этим, несмотря на наличие клинических рекомендаций, качество лечения таких больных остается на низком уровне. По данным Регистра, только 32,8% больных с ОКСбST, кому реваскуляризация была целесообразна согласно Критериям, она была действительно проведена. Эти данные значительно ниже, чем публикуемые данные зарубежных коллег [14, 15].

Отдельно в работе проводилась оценка сроков и частоты выполнения ЧКВ у больных с ОКСбST в зависимости от категории риска по шкале GRACE. Парадоксально, но, несмотря на клинические рекоменда-

ции, больным более высокого риска достоверно реже проводилось ЧКВ, а если проводилось, то в более поздние сроки, чем больным с умеренным и низким риском. Такие же данные публикуются и зарубежными коллегами [16–18]. В публикациях это объясняется более высокой коморбидностью больных с риском выше 140 баллов по шкале GRACE, что, к сожалению, делает их менее вероятными кандидатами для проведения реваскуляризации.

Особое внимание при анализе данных Регистра уделено временным характеристикам медицинской помощи больным с ОКС [19] (рисунок 1). Визуализация процесса маршрутизации больного с ОКС с разметкой временных промежутков позволяет оценить этап, на котором происходит задержка в оказании помощи. Это особенно ценно при анализе оказания медицинской помощи на уровне субъекта и/или отдельно взятого медицинского учреждения — выявление задержки в оказании помощи позволяет принять правильные управленческие решения: усилить работу по информированию населения о симптомах заболевания, провести анализ причин задержек на этапе доезда скорой медицинской помощи, оценить необходимость релокации специализированных учреждений или выявить потребность в новых, провести работу по обучению/смене персонала в профильных учреждениях. По данным

Таблица 4. Сравнение клинических характеристик больных с ОКСсST.

Параметр	ОКСсST	ОКСбST
Возраст, лет	63,8±12,1	67,8±11,8
Доля мужчин,%	68,5	58,2
Риск госпитальной смертности по шкале GRACE, баллы	158 [134; 186]	129 [107; 152]
Риск 6-месячной смерти по шкале GRACE, баллы	135 [110; 163]	133 [113; 157]
Артериальная гипертония в анамнезе,%	82,7	90,9
Инфаркт миокарда в анамнезе,%	18,5	29,3
Инсульт или транзиторная ишемическая атака,%	6,8	8,2
Сахарный диабет 2-го типа,%	17,8	21,1
Частота проведения ЧКВ,%	62,8	31,6

Регистра, медианы времени оказания помощи больным с ОКС укладываются в рекомендуемые. Вместе с тем следует обратить внимание на квартильные размахи значений, а также максимальные, демонстрирующие в ряде случаев значительные задержки в оказании помощи.

Приведенные в настоящем анализе данные характеризуют оказание медицинской помощи больным с ОКС в сопоставлении с клиническими рекомендациями. Ключевым остается вопрос принятия решения о необходимости реваскуляризации миокарда у больного с ОКС. Анализ госпитальной летальности, по данным Регистра, подтверждает постулаты клинических рекомендаций: достоверно наименьшая летальность характерна для пациентов с ОКС, которым выполнено ЧКВ, наибольшая — для пациентов, у которых выбрана консервативная тактика лечения. Согласно данным Регистра, у 55,1% больных с ОКС принято решение не проводить реваскуляризацию и выбрана консервативная тактика лечения. При этом, согласно Критериям, 48,3% из них не получили надлежащую помощь — это больные, у которых было целесообразно провести реваскуляризацию, но она проведена не была. Следует отметить, что, согласно опубликованным данным, в 2015 году эта цифра составила 56,4% [20]. Отмечается положительная тенденция, однако не-

надлежащее оказание помощи почти половине больных с ОКС — это проблема, которая требует проработки, поиска причин и их устранения.

Заключение

Проведен анализ медицинских данных, накопленных в федеральном регистре ОКС за 2019 год. Приведены характеристики подгрупп больных с ОКС с подъемом и без подъема ST. При анализе соответствия клиническим рекомендациям отмечается, что оказание медицинской помощи больным с ОКС оказывается не в полном объеме, что наиболее выражено в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Медианы временных характеристик этапов лечения пациента с ОКС удовлетворяют требованиям клинических руководств. Однако квартильные размахи велики, что требует проведения анализа и выявления причин задержек в оказании помощи в каждом отдельном субъекте.

Целесообразно провести анализ показателей федерального регистра ОКС в каждом участвующем субъекте Российской Федерации для оценки соответствия оказываемой помощи утвержденным клиническим рекомендациям и выявления причин несоответствия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №918н (ред. от 22.02.2019) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2012 №26483).
2. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevens J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský 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). *European Heart Journal*. 2018; 39 (2): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016; 37 (3): 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
4. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014; 35 (37): 2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
5. Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П. и др. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Часть 1. *Кардиология*. 2017; 57 (8): 80–100. [Ruda M.Ya., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Recommendations of the Society of Specialists in Urgent Cardiology. Diagnosis and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Part 1. *Kardiologiya*. 2017; 57 (8): 80–100. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.8.10023>
6. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицин С.П. и др. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Часть 1. Ссылка активна на 17.02.2020. [Ruda M.Ya., Averkov O.V., Galicin S.P., Graciancky N.A., Komarov A.L., Panchenko E.P., Pevzner D.V., Yavelov I.S. Recommendations of the Society of Specialists in Urgent Cardiology. Diagnosis and Treatment of Patients With ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Part 1. Accessed on February 17, 2020. (In Russ.)]. http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_1.pdf
7. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B., Chambers C.E., Ellis S.G., Guyton R.A., Hollenberg S.M., Khot U.N., Lange R.A., Mauri L., Mehran R., Moussa I.D., Mukherjee D., Nallamothu B.K., Ting H.H. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124 (23): e574–651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622>
8. Гриднев В.И., Киселев А.Р., Посненкова О.М., Попова Ю.В., Дмитриев В.А., Прокhorov M.D., Dovgalevsky P.Ya., Oschepkova E.V. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clinical Cardiology*. 2016; 39 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1002/clc.22495>
9. Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W., Smith P.K., Spertus J.A. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53 (6): 530–553. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.005>
10. Fox K., FitzGerald G., Puymirat E., Huang W., Carruthers K., Simon T., Coste P., Monsegu J., Gabriel Steg P., Danchin N., Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014; 4 (2): e004425. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004425>
11. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., Goodman S.G., Granger C.B., Steg P.G., Gore J.M., Budaj A., Avezum

- A., Flather M.D., Fox K.A.; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun. 9; 291 (22): 2727–33. <https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2727>
12. Wright R.S., Anderson J.L., Adams C.D., Bridges C.R., Casey D.E., Ettinger S.M., Fesmire F.M., Ganiats T.G., Jneid H., Lincoff A.M., Peterson E.D., Philippides G.J., Theroux P., Wenger N.K., Zidar J.P., Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., Bridges C.R., Califf R.M., Casey D.E., Chavey W.E., Fesmire F.M., Hochman J.S., Levin T.N., Lincoff A.M., Peterson E.D., Theroux P., Wenger N.K., Zidar J.P.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: e215–e367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.011>
 13. Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K., Shaw L.K., Lin M., Peterson E.D., Califf R.M., Kong D.F., Roe M.T. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119: 3110–3117. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799981>
 14. Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S., Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S. et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.008>
 15. Ambrosio G., Steinhilb S., Gesele P., Tritto I., Zuchi C., Bertrand M.E., Lincoff A.M., Moses J.W., Ohman E.M., White H.D., Mehran R., Stone G.W. Impact of chronic antiplatelet therapy before hospitalization on ischemic and bleeding events in invasively managed patients with acute coronary syndromes: the ACUTY trial. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 18: 121–128. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833bc070>
 16. Badings E.A., Hermanides R.S., Van Der Sluis A., Dambrink J.H.E., Gosselink A.T.M., Kedhi E., Ottervanger J.P., Roolvink V., Remkes W.S., van't Riet E., Suryapranata H., van't Hof A.W.J. Use, timing and outcome of coronary angiography in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in daily clinical practice: insights from a 'real world' prospective registry. *Neth Heart J.* 2019; 27 (2): 73–80. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1212-3>
 17. Ferreira-González I., Permanyer-Miralda G., Heras M., Cuñat J., Civeira E., Arós F., Rodríguez J.J., Sánchez P.L., Marsal J.R., Ribera A., Marrugat J., Bueno H.; MASCARA study group. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. *Am. Heart J.* 2008; 156: 946–53, 953. e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.032>
 18. Tricoci P., Peterson E.D., Mulgund J. et al; CRUSADE Investigators. Temporal trends in the use of early cardiac catheterization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (results from CRUSADE). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 1172–1176. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.047>
 19. Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Киселев А.Р., Коносова И.Д., Гриднев В.И. Подходы к оптимизации временных показателей оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в системе федерального регистра острого коронарного синдрома и мониторинга Минздрава России. *Кардиологический вестник*. 2017, 15 (4): 96–101. [Sagaydak O.V., Oschepkova E.V., Popova Y.V., Kiselev A.R., Konosova I.D., Gridnev V.I. Approaches to optimization of acute coronary syndrome patients care timing characteristics in federal acute coronary syndrome registry system and Russian Ministry of health monitoring system. *Kardiologicheskij vestnik*. 2017, 15 (4): 96–101. (in Russ)].
 20. Попова Ю.В., Киселев А.Р., Сагайдак О.В., Посненкова О.М., Гриднев В.И., Ощепкова Е.В. Применение критериев целесообразности коронарной реваскуляризации у больных острым коронарным синдромом в Российской Федерации (данные федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиологический вестник*. 2018; 13 (4): 17–22. [Popova Y.V., Kiselev A.R., Sagaydak O.V., Posnenkova O.M., Gridnev V.I., Oschepkova E.V. Application of the appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome in the Russian Federation (data from the federal registry). *Kardiologicheskij vestnik*. 2018; 13 (4): 17–22. (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181304117>

<https://10.36396/MS.2020.16.3.006>

Сочетанные открытые и гибридные вмешательства на коронарных и внутренних сонных артериях — поиск идеального подхода

КАЗАНЦЕВ А.Н.¹, ЧЕРНЫХ К.П.¹, ЗАРКУА Н.Э.^{1,3}, ЛИДЕР Р.Ю.², КУБАЧЕВ К.Г.^{1,3}, БАГДАВАДЗЕ Г.Ш.¹, КАЛИНИН Е.Ю.¹, ЗАЙЦЕВА Т.Е.¹, ЧИКИН А.Е.¹, ЛИНЕЦ Ю.П.¹

1 — ГБУЗ «Александровская больница», г. Санкт-Петербург

2 — ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, г. Кемерово

3 — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель. Сравнительный анализ госпитальных и отдаленных результатов открытой симультанной стратегии коронарного шунтирования + каротидной эндартерэктомии (КШ+КЭЭ) и гибридной стратегии чрескожного коронарного вмешательства + каротидной эндартерэктомии (ЧКВ+КЭЭ).

Материалы и методы. В данное когортное, сравнительное, ретроспективное, открытое исследование включено 180 пациентов с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий, направлявшихся на симультанное вмешательство или гибридную операцию в период с января 2011 года по декабрь 2015 года и имевших сопоставимое поражение коронарного русла. Все исследуемые пациенты были разделены на две группы: группа 1 — КШ+КЭЭ (n=116) и группа 2 К ЧКВ+КЭЭ (n=64). В группе 1 средний период наблюдения составил 50±17 мес., в группе 2 — 53±17 мес. Комбинированная конечная точка включала в себя совокупность таких кардиоваскулярных событий, как: смерть + ИМ + ОНМК/ТИА. При критическом уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты. В госпитальном периоде значимых различий по частоте осложнений получено не было. В группе 1 выявлено 2 летальных исхода (1,7%), 1 инфаркт миокарда (0,9%), 5 ишемических инсультов (4,3%). В группе 2 среди осложнений получено 3 кровотечения, потребовавших ревизии раны (4,7%), относительно 9 кровотечений группы КШ+КЭЭ, закончившихся ремедиастинотомией (7,8%), $p=0,63$. В отдаленном периоде наблюдения значимых различий по частоте неблагоприятных исходов получено не было, однако отмечено возрастание частоты комбинированной конечной точки в группе ЧКВ+КЭЭ против КШ+КЭЭ (15/64 (23,4%) vs 17/116 (14,9%), $p=0,2$) за счет рестеноза/тромбоза стента, спровоцировавшего инфаркт миокарда и повторную незапланированную реваскуляризацию миокарда.

Заключение. Исследование не показало значимых различий результатов открытой и гибридной реваскуляризации миокарда и головного мозга. Однако выявлена тенденция в нарастании числа неблагоприятных кардиоваскулярных событий после ЧКВ+КЭЭ в отдаленном периоде относительно КШ+КЭЭ ввиду возрастания числа тромбозов/рестенозов стента. Данная особенность подчеркивает преимущества более агрессивных методов реваскуляризации над интервенционными.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, рестеноз, тромбоз стента, инфаркт миокарда, инсульт, сочетанная тактика, госпитальные результаты, отдаленные результаты.

Для цитирования: А.Н. Казанцев, К.П. Черных, Н.Э. Заркуа, Р.Ю. Лидер, К.Г. Кубачев, Г.Ш. Багдавадзе, Е.Ю. Калинин, Т.Е. Зайцева, А.Е. Чикин, Ю.П. Линец. Сочетанные открытые и гибридные вмешательства на коронарных и внутренних сонных артериях — поиск идеального подхода. 2020.

Для корреспонденции: Казанцев Антон Николаевич, телефон +7 (908) 947-47-57, e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Combined open and hybrid interventions in the coronary and internal carotid arteries — search for the perfect approach

KAZANTSEV A.N.¹, CHERNYKH K.P.¹, ZARKUA N.E.^{1,3}, LEADER R.YU.², KUBACHEV K.G.^{1,3}, BAGDAVADZE G.SH.¹, KALININ E.YU.¹, ZAITSEVA T.E.¹, CHIKIN A.E.¹, LINETS YU.P.¹

1 — Alexander Hospital, St. Petersburg

2 — Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of General Surgery, Kemerovo

3 — Northwest State Medical University. I.I. Mechnikov, Department of Surgery. N.D. Monastic, St. Petersburg

Summary

Objective: A comparative analysis of the hospital and long-term results of the open strategy — simultaneous coronary artery bypass grafting + carotid endarterectomy (CABG+CEE) and the hybrid strategy — percutaneous coronary intervention + carotid endarterectomy (PCI+CEE).

Materials and methods: This cohort, comparative, retrospective, open-label study included 180 patients with a comparable lesion of the coronary channel and combined lesions of the coronary and internal carotid arteries going for simultaneous intervention or a hybrid operation from January 2011 to December 2015. All studied patients were divided into two groups: Group 1 — CABG+CEE (n=116); Group 2 — PCI+CEE (n=64). In group 1, the average follow-up period was 50±17 months; in group 2 — 53±17 months. **Results:** in the in-hospital period, no significant differences in the frequency of complications were obtained. 2 deaths (1.7%), 1 myocardial infarction (0.9%) and 5 ischemic strokes (4.3%) were detected in group 1. There were 3 bleedings cases requiring wound revision (4.7%) in the PCI + CEE group versus 9 in the CABG + CEE group requiring remediastinotomy (7.8%), p=0.63. In the long-term follow-up no significant differences in the frequency of adverse outcomes were obtained, however, an increase in the combined endpoint frequency in the PCI+CEE group as compared to CABG+CEE group was noted (15/64 (23,4%) vs 17/116 (14,9%), p=0,2, due to the stent restenosis/thrombosis which provoked myocardial infarction and repeated unplanned myocardial revascularization. **Conclusion:** the study showed no significant differences when performing open or hybrid myocardium and brain revascularization. However there is a tendency to increase the number of adverse cardiovascular events in the long-term period after PCI+CEE as compared to CABG+CEE mostly due to stent thromboses/restenoses. This feature emphasizes the advantages of more aggressive methods of revascularization over interventional.

Key words: carotid endarterectomy, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, restenosis, stent thrombosis, myocardial infarction, stroke, combined tactics, hospital results, long-term results.

Сведения об авторах:

Казанцев Антон Николаевич — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X

Черных Константин Петрович — сердечно-сосудистый хирург высшей категории, ORCID: 0000-0002-5089-5549

Заркуа Нона Энриковна — общий хирург, доцент кафедры, к. м. н., ORCID: 0000-0002-7457-3149

Лидер Роман Юрьевич — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715

Кубачев Кубач Гаджимагомедович — общий хирург, профессор, д. м. н., ORCID: 0000-0002-9858-5355

Багдавадзе Годерзи Шотаевич — ординатор, ORCID: 0000-0001-5970-6209

Калинин Евгений Юрьевич — заведующий отделением, к. м. н., ORCID: 0000-0003-3258-4365

Зайцева Татьяна Евгеньевна — зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0001-8971-7558

Чикин Александр Евгеньевич — зам. главного врача по хирургической помощи, ORCID: 0000-0001-6539-0386

Линет Юрий Павлович — главный врач, заслуженный врач России, профессор, д. м. н., ORCID: 0000-0002-2279-3887

Введение

На сегодня не существует рекомендаций, способных в полной мере обеспечить выбор оптимальной стратегии реvascularизации сердца и головного мозга, сопряженной с минимальным риском развития осложнений, при симультанном атеросклеротическом поражении коронарных и внутренних сонных артерий (BCA) [1, 2, 3, 4, 5]. Действующие отечественные и зарубежные гайдлайны скорее носят универсальный характер, направленный на выработку советов для практикующих врачей [1]. При этом они не учитывают основной смысл персонифицированной медицины, по определению толкая хирургов на конвейерность процесса [1, 3, 6, 7]. По своей сути рекомендации объясняют выбор той или иной тактики реvascularизации, основываясь на симптомности/бессимптомности, степени выраженности, стабильности/нестабильности атеросклеротического поражения [1, 2, 4, 8, 9]. Универсальный подход к выбору хирургической тактики лечения данной когорты пациентов, как правило, демонстрирует субоптимальные госпитальные и отдаленные результаты реvascularизации [5, 9, 10]. Высокий уровень осложнений вызывает необходимость в совершенствовании систем стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий [6, 7, 8, 11]. Те из них, которые нашли признание в сердечно-со-

судистой хирургии (EuroScoreII, STSskore, SYNTAX), не могут выбирать тактику лечения, сопряженную с наименьшей вероятностью формирования кардиоваскулярных катастроф у больных с симультанным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) и ВСА [2, 5, 7, 8, 9]. Они рассчитывают лишь численный коэффициент, демонстрирующий риск развития осложнений в ситуации проведения любой операции и неважно, в какой последовательности. Тем не менее последнее слово в решении судьбы пациента принадлежит только мультидисциплинарной команде, которая основывается в первую очередь на опыте своего учреждения и постулатах действующих рекомендаций с высоким уровнем доказательности [1, 2, 3, 5, 7]. Рекомендации предлагают обширный арсенал методов реvascularизации, включающий гибридную и открытую хирургию [1]. Сравнительный анализ этих стратегий, входящих в собственный опыт того или иного учреждения, должен играть ключевую роль в принятии решения мультидисциплинарной комиссией.

Целью настоящей работы стал сравнительный анализ госпитальных и отдаленных результатов открытой симультанной операции — коронарного шунтирования + каротидной эндаpтерэктомии (КШ+КЭЭ) и гибридной операции — чрескожного коронарного вмешательства + каротидной эндаpтерэктомии (ЧКВ+КЭЭ).

Материалы и методы

В период с января 2011 года по декабрь 2015 года в данное когортное, сравнительное, ретроспективное, открытое исследование включено 180 пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением КА и ВСА, направляющихся на simultанное вмешательство (КШ+КЭЭ) или гибридную операцию (ЧКВ+КЭЭ) с сопоставимым поражением коронарного русла.

Мультидисциплинарная команда, определяющая выбор стратегии реваскуляризации, включала кардиохирурга, сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, нейрохирурга, кардиолога, невролога. Выбор тактики осуществлялся на основе действующих отечественных и международных рекомендаций. Как уже указывалось выше, в исследование вошли сопоставимые по объему атеросклеротического поражения пациенты. Таким образом, больным могла быть реализована как открытая (КШ+КЭЭ), так и гибридная хирургия (ЧКВ+КЭЭ). Выбор в пользу той или иной тактики осуществлялся на основе решения пациента и подписания им добровольного согласия на хирургическую коррекцию.

Все исследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Группа 1: пациентам проводилась сочетанная операция коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии (КШ+КЭЭ); в группу вошло 116 пациентов. Группа 2: пациентам проводилась гибридная реваскуляризация в объеме чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии (ЧКВ+КЭЭ); в нее вошло 64 пациента.

Критериями включения стали показания для реваскуляризации головного мозга и миокарда, основанные на заключении современных рекомендаций. Критериями исключения стало наличие патологии, лимитирующей наблюдение за пациентом в отдаленном периоде наблюдения.

Для заключения о наличии мультифокального атеросклероза (МФА) на предоперационном этапе пациенту выполнялось скрининговое цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефального русла, артерий нижних конечностей, дуги аорты (с использованием линейного датчика с частотой 7–7,5 МГц), сердца (с использованием секторного датчика с частотой 2,5–4 МГц) при помощи аппаратов Acuson 128XP (Acuson, США) и Sonos 2500 (Hewlett-Packard, США). Для более точной визуализации выраженности каротидного атеросклероза, идентификации нестабильной атеросклеротической бляшки и проводилась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ АГ) экстракраниальных артерий. Степень стеноза оценивалась по системе NASCET. Понятие «нестабильная атеросклеротическая бляшка» во ВСА устанавливалось на основании действующих национальных рекомендаций и приведенной в них «классификации каротидных стенозов на основании аускультативных, ультразвуковых и ангиографических

особенностей», включающей такие характеристики, как подрытая, с распадом, с изъязвлением, с внутривенным кровоизлиянием с деструкцией или без деструкции покрышки и атеромы [1]. Для оценки поражения коронарного русла выполнялась коронарография (при помощи ангиографической установки Innova 2100 (General Electric, США).

Показанием для одномоментного вмешательства стали: наличие нестабильной атеросклеротической бляшки, наличие симптомных и/или критических стенозов коронарных артерий и ВСА. При визуализации двусторонних стенозов ВСА вмешательство первым этапом проводилось на стороне более значимого, и/или симптомного, и/или нестабильного поражения. При наличии сопоставимых поражений с двух сторон этапность определялась на усмотрение оперирующего хирурга.

КЭЭ выполнялась по двум основным методикам: классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой из ксеноперикарда и эверсионная КЭЭ. Защита головного мозга во время КЭЭ осуществлялась следующим образом. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления во ВСА интраоперационно. Выполнялось повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., внутривенно вводилось 5 тысяч ЕД гепарина и пережимались артерии. При наличии ретроградного давления во ВСА меньше 60% от системного устанавливался временный шунт. Операция производилась под общей анестезией. Ведение пациентов в госпитальном послеоперационном периоде осуществлялось по стандартной схеме, включающей обязательную консультацию кардиолога, оториноларинголога, назначение нестероидных противовоспалительных и ноотропных препаратов.

Гибридное вмешательство (ЧКВ+КЭЭ) реализовывалось следующим образом. Перед процедурой ЧКВ пациент получал нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг) и 100 мг ацетилсалициловой кислоты. Больной транспортировался в рентгеноперационную. Перед началом вмешательства внутриаартериально вводилось 10 тысяч ЕД гепарина. После окончания ЧКВ в течение 10 минут пациент транспортировался в соседнюю сосудистую операционную, где ему выполнялась КЭЭ. Перед пережатием ВСА пациент также получал 5 тысяч ЕД гепарина внутриаартериально.

Каждая из групп пациентов оценивалась с использованием двух прогностических шкал EuroSCORE II (выраженность сопутствующей патологии, тяжесть клинического статуса и риск хирургических осложнений) и SYNTAX (выраженность коронарного атеросклероза), рассчитанных с использованием соответствующих интерактивных калькуляторов. По тяжести поражения на основании данного калькулятора выделяются следующие градации: низкий уровень поражения (≤ 22 баллов), промежуточный (23–32 балла) и тяжелый (≥ 33 баллов).

Все пациенты, включенные в исследование, имели МФА, под которым понималось клинически значимое

поражение двух и более сосудистых артериальных бассейнов (коронарные артерии, ВСА, артерии нижних конечностей).

Конечными точками исследования стали такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, ИМ, ОНМК/ТИА, повторная незапланированная реваскуляризация, клинически значимое кровотечение. Комбинированная конечная точка включала в себя совокупность таких кардиоваскулярных событий, как смерть + ИМ + ОНМК/ТИА.

В группе 1 (КШ+КЭЭ) средний период наблюдения составил 50 ± 17 мес.; в группе 2 (ЧКВ+КЭЭ) — 53 ± 17 мес. Информация о состоянии больных в отдаленном периоде наблюдения была получена путем вызова пациентов в клинику. Проводился осмотр кардиолога с комплексом необходимых скрининговых обследований. Информация о смерти пациентов получена по результатам телефонного анкетирования родственников больного.

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 8.0 (StatSoft, Inc. URL: www.statsoft.com). Оценка нормальности распределения оценивалась по критериям д'Агостино — Пирсона и Колмогорова — Смирнова. В случае бинарных признаков сравнение между группами проводилось по критерию 2 Пирсона с поправкой Йетса с последующим сравнением долей в случае необходимости, в случае порядковых признаков либо количественных признаков с распределением, отличным от нормального, — по U-критерию Манна — Уитни. При критическом уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинико-анамнестические характеристики пациентов исследуемых групп.

Следует отметить существенную гетерогенность исследуемых групп, что связано с широкой вариабельностью клинического, функционального и анатомо-ангиографического статуса пациентов с МФА, что и является основной предпосылкой наличия широкого спектра хирургических стратегий и отсутствия определенных рекомендаций по выбору оптимальной стратегии лечения таких пациентов. Наличие более тяжелых больных по кардиоваскулярным и цереброваскулярным параметрам в группе 1 (КШ+КЭЭ) демонстрирует, что в 2011–2015 годах в нашем учреждении такая тактика, как ЧКВ+КЭЭ, только начинала свое внедрение, поэтому в когорте больных с МФА она применялась чаще всего при более стабильном и легком течении заболевания.

Ангиографическая характеристика групп пациентов в зависимости от реализованной хирургической стратегии представлена в таблице 2.

В госпитальном послеоперационном периоде значимые межгрупповые различия не были получены. Однако следует заметить, что наибольшие значения ча-

Таблица 1. Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов группы 1 (КШ+КЭЭ) и группы 2 (ЧКВ+КЭЭ)

Показатель	Группа 1 n=116	Группа 2 n=64	P
Возраст, М±m, лет	62,7±7,6	67,8±7,1	0,44
Мужской пол, n (%)	86 (74,1)	38 (59,3)	0,06
СН 2–3 ФК, n (%)	49 (42,2)	11 (17,1)	0,0012
ПИКС, n (%)	65 (56,0)	16 (25,0)	0,0001
СД, n (%)	30 (25,9)	25 (39,0)	0,094
АГ, n (%)	116 (100)	64 (100)	-
ХОБЛ, n (%)	5 (4,3)	1 (1,5)	0,58
ХПН, n (%)	4 (3,4)	5 (7,8)	0,35
МФА с гемодинамически значимым поражением трех артериальных бассейнов, n (%)	21 (18,1)	5 (7,8)	0,09
ФВ ЛЖ, М±m, %	60,8±8,5	63,4±5,7	0,23
Аневризма левого желудочка, n (%)	1 (0,8)	0	0,76
ЧКВ в прошлом, n (%)	4 (3,4)	6 (9,3)	0,18
ОНМК/ТИА в прошлом, n (%)	28 (24,1)	32 (50,0)	0,0008
EuroSCOREII, М±m	4,9±2,7	3,6±2,1	0,44

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов группы 1 (КШ+КЭЭ) и группы 2 (ЧКВ+КЭЭ)

Показатель	Группа 1 n=116	Группа 2 n=64	P
Однососудистое поражение КА, n (%)	55 (47,4)	33 (51,5)	0,7
Многососудистое поражение КА,	86 (74,1)	38 (59,3)	0,06
СтЛКА + 1 КА, n(%)	2 (1,7)	1 (1,5)	0,59
СтЛКА + многососудистое, n (%)	3 (2,6)	1 (1,5)	0,93
SYNTAX, М±m	24,5±6,4	22,3±6,7	0,25
Двухсторонние стенозы ВСА, n (%)	31 (27,0)	16 (25,0)	0,94

стоты комбинированной конечной точки были зафиксированы в группе 1 (КШ+КЭЭ), что объясняется наибольшей концентрацией тяжелых больных и связанной с ней частотой развития осложнений (таблица 3).

В группе 1 (КШ+КЭЭ) наиболее распространенным осложнением стали геморрагические, потребовавшие ремедиастинотомии. Данное явление могло вызвать многократное введение гепарина на каждом из этапов операции на фоне антиагрегантной терапии. Вероятными причинами развития всех ОНМК стала интраоперационная микроэмболия на разных этапах проведения вмешательства в группе КШ+КЭЭ. Так, источником микроэмболии в 3 случаях могли быть

Таблица 3. Госпитальные результаты

Показатель	Группа 1 n=116		Группа 2 n=64		p
	n	%	n	%	
Смерть	2	1,7	0	0	0,74
Инфаркт миокарда (нефатальные)	1	0,9	0	0	0,76
ОНМК/ТИА (нефатальные)	5	4,3	0	0	0,22
Геморрагические осложнения	9	7,8	3	4,68	0,63
Комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА)	8	6,9	0	0	0,07

участки кальциноза аорты, в 2 других — нестабильная атеросклеротическая бляшка ВСА (таблица 3). У 1 больного в раннем послеоперационном периоде на фоне нестабильной гемодинамики развился ИМ (таблица 3).

В госпитальном послеоперационном периоде было выявлено два летальных исхода. В одном случае у пациента с МФА и исходной ХСН развился тромбоз берцовых артерий, что потребовало проведения экстренного вмешательства в объеме бедренно-берцового протезирования аутовеной. Далее отмечалось развитие постшемического синдрома с развитием острой почечной, дыхательной и сердечной недостаточности с конечным исходом в полиорганную недостаточность. В другом случае у пациента с МФА, двусторонними гемодинамически значимыми стенозами ВСА, хронической ишемией головного мозга и ОНМК в анамнезе причиной летального исхода стал геморрагический инсульт в вертебро-базиллярном бассейне, что вызвало отек и вклинение головного мозга. Вероятной причиной геморрагического ОНМК стал гиперперфузионный синдром после выполнения КЭЭ.

В группе 2 (ЧКВ+КЭЭ) среди госпитальных неблагоприятных событий отмечались только геморрагические осложнения раннего послеоперационного периода на фоне приема двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) и интраоперационного введения гепарина.

В таблице 4 представлены неблагоприятные события в отдаленном периоде наблюдения.

В отдаленном периоде наблюдения значимых межгрупповых различий по частоте кардиоваскулярных осложнений выявлено не было, что может объясняться тщательным наблюдением всех прооперированных пациентов, в т. ч. путем вызова их в клинику для осмотра и скринингового обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, ЦДС брахиоцефальных артерий) через каждые 6 месяцев. Наибольший вклад в величину комбинированной конечной точки группы 1 внес летальный исход, однако лишь в 4 случаях по кардиоваскулярным причинам — ОНМК. Повторные незапланированные реваскуляризации среди этих пациентов не проводились.

Таблица 4. Отдаленные результаты

Показатель	Группа 1 n=116		Группа 2 n=64		p
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	12	10,5	9	14,0	0,61
Смерть от ОНМК/ИМ	4	3,5	6	9,3	0,18
Инфаркт миокарда (нефатальный)	1	0,9	1	1,5	0,75
ОНМК/ТИА (нефатальные)	4	3,5	5	7,8	0,35
Повторная незапланированная реваскуляризация	0	0	3	4,7	0,08
Комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК/ТИА)	17	14,9	15	23,4	0,2

Лидирующие позиции в формировании комбинированной конечной точки в группе 2 также занимал летальный исход, однако в этой группе большая часть летальных случаев (6 из 9) развились в результате кардиоваскулярных причин. Несмотря на адекватную антиагрегантную терапию, в 5 случаях отмечено развитие нефатальных ОНМК и в 1 — нефатального ИМ. У 3 больных была выполнена повторная незапланированная реваскуляризация — КШ в результате рестеноза в стенте.

Обсуждение

Результаты нашей работы не показали значимых различий в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий на госпитальном этапе наблюдения, что связано с качественной работой мультидисциплинарной комиссии и верной стратификацией риска осложнений. Однако стоит заметить, что комбинированная конечная точка принимала наибольшее значение именно у пациентов с КШ+КЭЭ, что отражает наибольшую агрессивность и радикальность вмешательства по сравнению с гибридной технологией.

Вопросы, касающиеся МФА, хорошо изучены и представлены в целой серии работ отечественных и зарубежных авторов [2, 3, 10, 11, 12]. Однако проблема, лежащая на поверхности, до сих пор не решена [1, 5, 10]. Когорта больных с симультанным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий остается без четкой определенности в выборе алгоритма хирургического лечения [1]. Введение разных опций реваскуляризации, объединяющих открытые, интервенционные и гибридные методы коррекции, демонстрируют различную степень эффективности у разных по тяжести и структуре поражения пациентов [1, 6, 8, 12]. При этом выявить наиболее оптимальную хирургическую тактику на основе сравнения результатов

различных типов реваскуляризации не представляется возможным ввиду исходной разнородности и несопоставимости больных [2, 4, 5, 8]. Этот факт сдерживает попытки проведения рандомизированных исследований, что вытекает в неопределенность российских и зарубежных рекомендаций [1, 6, 7, 11].

Выводы по поводу безопасности той или иной стратегии реваскуляризации по-прежнему следует делать с осторожностью [1, 3, 4, 7, 9]. Так, в одном из недавно проведенных исследований Weimar с соавторами сообщил, что наибольшая частота кардиоваскулярных осложнений в группе КШ+КЭЭ вызвана более тяжелым симптомным поражением коронарного и каротидного русла и коморбидным фоном в этой когорте больных, что и обосновывает необходимость симультанной хирургии. Он также подтвердил, что в 30-дневном послеоперационном периоде в группе КШ+КЭЭ по отношению к поэтапной стратегии реваскуляризации наблюдалась большая частота летального исхода (18,5% против 9,7%), несмотря на отсутствующую статистическую разницу ($p=0,12$) [10]. Тот же факт был подтвержден в исследовании турецких авторов под руководством Oz. Группа симультанной хирургии характеризовалась более высокими показателями вероятного развития осложнений по расчетам интерактивного калькулятора EuroScoreII, обусловленного наибольшим числом пациентов с отягощенным коморбидным фоном. Исследование также показало статистически значимое преобладание летального исхода в группе симультанной хирургии по сравнению с поэтапной в 30-дневном послеоперационном периоде (4,62% против 1,96%, $p=0,001$) [11]. Эти данные подтверждаются и нашими результатами, в которых показано, что в условиях крайней вариабельности клинических и анатомо-ангиографических характеристик пациентов с сочетанным поражением коронарных и ВСА не может существовать одной оптимальной стратегии, подходящей для всех пациентов. Именно это является важнейшим аргументом, требующим совершенствования персонализированного подхода к выбору оптимальной хирургической стратегии [2, 5, 8, 12].

Интерес представляют отечественные исследования в данной области. В работе М.Л. Гордеева с соавторами проанализированы исходы разных стратегий реваскуляризации у 289 пациентов. Авторы пришли к заключению, что симультанное вмешательство относительно поэтапного характеризуется сопоставимой частотой развития ОНМК (3,25% против 1,63%, $p=0,35$). Также при проведении регрессионного анализа были выявлены факторы риска развития инсульта при сочетанной хирургии: интраоперационная температура тела, превышающая 29°C (ОШ=117,6 (3,89–705,3), $p=0,031$) и наличие гемодинамически значимого стеноза более 75% в контралатеральной ВСА (ОШ=38,2 (5,34–71,9), $p=0,049$) [13]. В исследовании А.С. Горохова с соавторами, включающем 64 пациента, были получены сопоставимые результаты реваскуляризации при использовании симультанной и поэтапной стратегии.

Авторы пришли к выводу, что КШ+КЭЭ может быть оправданным в условиях снижения функциональных резервов сердца и головного мозга [14]. В работе Ю.В. Белова с соавторами, включающей опыт лечения 1020 пациентов, при выполнении симультанной тактики не было получено ИМ и ОНМК. В заключении исследования был сделан вывод о том, что эта стратегия реваскуляризации характеризуется безопасностью и высокой эффективностью, что свидетельствует о преувеличении интраоперационного риска в некоторых источниках литературы [15]. В своей недавней работе авторы проанализировали отдаленные результаты лечения больных с симультанным атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. По частоте летального исхода одномоментная тактика была сопоставимой с поэтапной ($p=0,858$), однако выявлена превентивная роль сочетанной реваскуляризации в снижении частоты развития ОНМК в отдаленном послеоперационном периоде ($p=0,021$) [16].

В работе Л.А. Бокерии и И.Ю. Сигаева с соавторами был проанализирован опыт лечения 156 пациентов в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева за 2010–2014 годы. По результатам исследования в группе симультанной хирургии (КШ+КЭЭ) было получено большее число кардиоваскулярных послеоперационных осложнений относительно поэтапных тактик хирургии (комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ОНМК): КШ+КЭЭ 8,6%; КЭЭ-КШ 0%; КШ-КЭЭ 5,7%), что ассоциировалось с более тяжелым поражением коронарного и брахиоцефального русла, отягощенным коморбидным фоном у пациентов группы КШ+КЭЭ. Авторы пришли к выводам, что симультанная хирургия сопряжена с наибольшим риском развития осложнений при выполнении операции по экстренным показаниям при наличии сложных форм нарушения ритма сердца и дисфункции левого желудочка. Другим важным выводом стала необходимость в строгой стратификации риска вероятности развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в этой когорте больных [17].

Единственный способ объективно оценить опасность реализации той или иной стратегии лечения кроется в правильной стратификации риска осложнений. Однако современных методов персонализированного расчета вероятности развития кардиоваскулярных катастроф для больных с симультанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий не существует [1, 2, 4, 5]. Несмотря на всеобщее признание программ EuroScoreII, STScore, SyntaxScore, их основная идея сама по себе является устаревшей [2, 4, 5, 6, 8]. Данные шкалы не отвечают современным стандартам персонализированной медицины ввиду своей универсальности и не могут выбирать единственно правильную стратегию реваскуляризации из нескольких предлагаемых вариантов коррекции, что вызывает вопрос о целесообразности их применения [2, 4, 6, 9]. Однако на фоне отсутствия аналогов, обладающих всеми нужными характеристиками, данные программы представляют собой утопическую реальность для дан-

ной отрасли медицины. Желание достигнуть консенсуса в решении этой проблемы привело к необходимости создания мультидисциплинарной команды, которая пользуется всем доступным арсеналом диагностических подходов, позволяющих отобрать тактику лечения, вероятно связанную с минимальным риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Подтверждением правильности принятого решения могла бы стать математическая обоснованность принятых шагов, однако способы расчета либо представляют собой громоздкие и не всегда понятные формулы, либо вовсе недоступны [5, 8].

Заключение

Исследование не показало значимых различий в развитии неблагоприятных событий при выполнении гибридной и открытой реваскуляризации го-

лового мозга и миокарда. Частота всех кардиоваскулярных осложнений на госпитальном и отдаленном периодах наблюдения имела допустимые значения, что доказывает в первую очередь эффективность работы мультидисциплинарной комиссии и тщательный скрининг пациентов через каждые 6 месяцев после реваскуляризации. Мы полагаем, что единой универсальной стратегии лечения пациентов с симультанным атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий быть не может, а выбор идеального подхода реваскуляризации должен быть персонализированным, учитывать все клиничко-ангиографические параметры больного и производиться на основе заключения мультидисциплинарной комиссии.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; (19)2: 4–68. [National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiology and vascular surgery*. 2013; (19) 2: 4–68. (In Russ.)]
2. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Волков А.Н., Грачев К.И., Яхнис Е.Я. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25(1): 101–107. [Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Volkov AN, Grachev KI, Yakhnis EYa, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and phased modes. *Angiology and vascular surgery*. 2019 25 (1): 101–107. (In Russ.)] DOI: 10.33529/angio2019114
3. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Шаббаев А.Р., Лидер Р.Ю., Миронов А.В. Каротидная эндартерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24(3): 101–108. [Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Shabaev AR, Lider RYu, Mironov AV. Carotid endarterectomy: three-year follow-up results in a single-center registry. *Angiology and vascular surgery*. 2018; 24 (3): 101–108. (In Russ.)]
4. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Глебов К.К., Лидер Р.Ю., Бурков Н.Н. Результаты коронарного шунтирования у пациентов разных возрастных групп. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019; 25(2): 148–156. [Tarasov RS, Kazantsev AN, Glebov KK, Lider RYu, Burkov NN. Results of coronary bypass surgery in patients of different age groups. *Angiology and vascular surgery*. 2019; 25 (2): 148–156. (In Russ.)] DOI: 10.33529/ANGIO2019213
5. Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий. *Сиб. мед. журнал*. 2017; 32(1): 14–23. [Kazantsev AN. Personalized selection of the optimal surgical treatment strategy for patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. *Sib. Med. Journal*. 2017; 32 (1): 14–23. (In Russ.)]
6. Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., Головин А.А., Бурков Н.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10(2): 22–32. [Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, Golovin AA, Burkov NN, et al. Factors of an unfavorable prognosis of various surgical treatment strategies for patients with combined lesions of the coronary and brachiocephalic arteries in the long-term postoperative period. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2017; 10 (2): 22–32. (In Russ.)] DOI: 10.17116/kardio201710222-39
7. Казанцев А.Н., Султанов Р.В., Бурков Н.Н., Лидер Р.Ю., Яхнис Е.Я., Бухтоярова В.И. и др. Отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями сонных артерий. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 1: 67–73. [Kazantsev AN, Sultanov RV, Burkov NN, Leader RYu, Yakhnis EYa, Bukhtoyarova VI, et al. Long-term results of surgical and conservative treatment of patients with occlusal-stenotic lesions of the carotid arteries. *Surgery. Magazine them. N.I. Pirogov*. 2020; 1: 67–73. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia202001167
8. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Коков А.Н. Аорто-бикаротино-подключичное трифуркационное шунтирование в сочетании с аортокоронарным шунтированием. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018; 24(4): 146–150. [Tarasov RS, Kazantsev AN, Burkov NN, Kokov AN. Aortic-bicarotid-subclavian trifurcation bypass in combination with coronary artery bypass grafting. *Angiology and vascular surgery*. 2018; 24 (4): 146–150. (In Russ.)]
9. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Лидер Р.Ю., Яхнис Е.Я. Структура госпитальных и отдаленных осложнений хирургического лечения стенотических поражений коронарных и сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020; 26(1): 89–95. [Tarasov RS, Kazantsev AN, Burkov NN, Lider RYu, Yakhnis EYa. The structure of hospital and long-term complications of surgical treatment of stenotic lesions of the coronary and carotid arteries. *Angiology and vascular surgery*. 2020; 26 (1): 89–95. (In Russ.)] DOI: 10.33529/ANGIO2020113
10. Weimar C, Bilbilis K, Rekowski J, et al. CABACS Trial Investigators. Safety of Simultaneous Coronary Artery Bypass Grafting and Carotid Endarterectomy Versus Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2017 Oct; 48(10): 2769–2775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017570
11. Oz K, Aydın Ü, Kyaruzi M, et al. Staged or Combined Approach for Carotid Endarterectomy in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A 5-Year-Long Experience. *Heart Surg Forum*. 2016; 19(6): E276–E281. DOI: 10.1532/hsf.1551
12. Алекаян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Кравченко В.В., Варва А.Б., Кныш Ю.Б. и др. Непосредственные результаты эндоваскулярного лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019; 6(1): 20–26. [Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, Kravchenko VV, Varava AB, Knysh YuB, et al. Direct results of endovascular treatment of patients with combined lesions of the coronary and internal carotid arteries. *Endovascular surgery*. 2019 6 (1): 20–26 (In Russ.)] DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-1-20-26
13. Гордеев М.Л., Бендов Д.В., Гневашев А.С., Котин А.Н., Гребенник В.К. Десятилетний опыт сочетанных операций на коронарных и брахиоцефальных артериях. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 57(6): 18–25.

14. Горохов А.С., Козлов Б.Н., Кузнецов М.С., Шипулин В.М. Сочетанное атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий: выбор хирургической тактики с учетом оценки функциональных резервов головного мозга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 3: 50–56.
15. Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Тураев М.М., Федулова С.В. Хирургическое лечение пациентов с ишемической болезнью сердца и билатеральным поражением сонных артерий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 9(2): 77–82.
16. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П., Тураев М.М., Скворцов А.А., Белов Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10(1): 22–27.
17. Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Озолиньш А.А., Есенева М.Ф., Моллаев Э.Б., Валиева Р.Р., Гветадзе И.А. Тактика лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных и коронарных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(2): 22–28.

<https://10.36396/MS.2020.16.3.007>

Прогностические показатели электрокардиограммы и электрическая гетерогенность миокарда желудочков

МУРОМЦЕВА Г.А., КОНСТАНТИНОВ В.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, 10/3, Петров-ригский переулок, Москва, 101990, РФ

Резюме

Основываясь на механизмах электрической гетерогенности миокарда желудочков, рассмотрены наиболее вероятные показатели ЭКГ, отражающие этот процесс. К их числу относят длительности комплекса QRS, электрической систолы (интервал QT и его скорректированные формы, QTc и QTa) интервалы конечной части желудочкового комплекса (QTp, TpTe), а также угловые характеристики периода реполяризации (углы Tp-Tref, Tinit-Tterm) и, главное, желудочковый градиент, пространственный и фронтальный углы QRS-T. В клинических и эпидемиологических исследованиях показаны высокие прогностические возможности этих показателей по выявлению фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и внезапной сердечной смерти. Обзор нацелен на активизацию интереса врачей, исследователей и разработчиков программ компьютерного анализа ЭКГ к прогностически значимым показателям, которые последние десятилетия широко обсуждаются в зарубежной литературе, но не используются отечественными специалистами.

Ключевые слова: прогностические показатели ЭКГ, электрическая гетерогенность миокарда, желудочковый градиент, угол QRS-T.

Prognostic parameters of the electrocardiogram and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium

MUROMTSEVA G.A., KONSTANTINOV V.V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow; 10/3, Petroverigsky Lane, 101990 Moscow, Russian Federation

Summary

The most likely ECG indicators predicting of electrical heterogeneity of the ventricular myocardium are considered. These include the durations of the QRS complex, the electrical systole (QT interval and its corrected forms, QTc and QTa), the intervals of the final part of the ventricular complex (QTp, TpTe), as well as the angular characteristics of the repolarization period (Tp-Tref, Tinit-Tterm angles), the ventricular gradient, spatial and frontal angles of QRS-T. Clinical and epidemiological studies have shown high predictive capabilities of these indicators for detecting fatal and non-fatal cardiovascular events and sudden cardiac death. The review is aimed for activation of the interest of doctors, researchers and developers of computer ECG analysis programs to these prognostic indicators, which have been widely discussed in foreign literature for the past decades, but most of them not use in national routine medical practice yet.

Keywords: prognostic ECG indicators, electrical heterogeneity of the myocardium, ventricular gradient, QRS-T angle.

Сведения об авторах:

Муромцева Галина Аркадьевна — к. б. н., в. н. с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ терапии и профилактической медицины, , ORCID: 0000-0002-0240-3941

Константинов Владимир Васильевич — д. м. н., в. н. с., профессор, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2590-9144

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой не только в России, но и во многих странах мира [1]. Поэтому одной из основных задач современной медицины является поиск общедоступных способов выявления маркеров высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти. Электрокардиография (ЭКГ), являясь широко распространенным методом, позволяет выявлять многие патологические изменения в сердце, случаи нарушения ритма, включая жизнеугрожающие аритмии. Некоторые показатели ЭКГ используют для раннего выявления очагов аритмогенности в сердце, а также для установления лиц с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). В последние десятилетия в научной литературе появились публикации о новых и забытых старых показателях ЭКГ, обладающих высокими прогностическими возможностями по раннему выявлению лиц повышенного риска. К сожалению, в нашей стране многие из этих показателей в рутинной практике не используются. Возможно, это происходит из-за трудности расчета этих показателей вручную и малой доступности компьютерных программ, позволяющих получать их наряду с традиционно предоставляемыми показателями для анализа, такими как длительности интервалов RR, PQ, QRS, QT и QTc, и другими, или с отсутствием убедительных отечественных исследований с их использованием. Отчасти это может быть связано и с недостаточной осведомленностью врача о возможностях этих ЭКГ-показателей [2].

Цель настоящей работы — оценить, какие показатели ЭКГ отражают электрическую гетерогенность миокарда и их прогностические возможности фатальных и нефатальных состояний.

Механизмы электрической гетерогенности миокарда

Большинство исследователей сходятся во мнении, что аритмогенный субстрат в миокарде возникает с появлением в нем электрической гетерогенности [3]. Изучение механизма возникновения гетерогенности в миокарде и ее проявление в ЭКГ-характеристиках может служить направляющей нитью при выборе предикторов неблагоприятного исхода из числа многочисленных ЭКГ-показателей. В литературе описано несколько таких механизмов.

1. Механизм связан с ишемией миокарда при хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Ишемия миокарда, чаще всего локализованная в области перфузии левой передней нисходящей коронарной артерии, укорачивает длительность потенциала действия в этой области и тем самым изменяет последовательность реполяризации в боковой стенке левого желудочка (ЛЖ) в начальные моменты этого периода. Такое изменение последовательности развития процесса приводит к ротации вектора реполяризации, называемого в электрокардиографии вектором T, вперед и вправо, что, как показано в Cardiovascular Health Study [4], у мужчин и женщин без ССЗ является причиной увеличения пространственного

угла между векторами процессов де- и реполяризации желудочков, угол QRS-T, других углов периода реполяризации, а именно углов между максимальным вектором T (Tpeak, или Tr) и референсным вектором в норме (Tref), угол Tr-Tref, между начальным и конечным векторами T, угол Tinit-Tterm. Изменение ориентации вектора T в пространстве неизбежно приводит к изменению его проекции на плоскости отведений, что объясняет появление изменений в амплитудах вплоть до инверсии зубцов T в отведениях aVR, aVL, V1 и V6.

2. Механизм связан с перегрузкой левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией. Ранее показано, что при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) вследствие увеличения массы и ремоделирования миокарда ЛЖ увеличивается длина пути и замедляется скорость движения волны деполяризации по миокарду [5]. Это приводит к увеличению времени деполяризации эпикарда желудочков и, как следствие, изменению времени реполяризации эпикарда. Таким образом, у больных с ГЛЖ логично ожидать удлинения всех интервалов, соответствующих периодам де- и реполяризации: длительности комплекса QRS (период деполяризации миокарда), интервалов QT и QTc (период электрической систолы желудочков, охватывающий периоды де- и реполяризации), Tpeak-Tend (или TrTe, продолжительность конечной части периода реполяризации, измеряемая от вершины зубца T до его окончания) — а также расхождения электрических осей векторов де- и реполяризации, то есть увеличения тех же пространственных углов, что и при действии механизма 1 (углов QRS-T, Tr-Tref, Tinit-Tterm). Изменение при ГЛЖ последовательности реполяризации от преимущественно инвертированной до преимущественно конкордантной относительно последовательности деполяризации и генерирует морфологическую картину (ST-T-паттерн), так называемой перегрузки левого желудочка. Кроме того, повышенная при ГЛЖ диссинхрония деполяризации желудочков [6] и, как следствие, диссинхрония их реполяризации неизбежно ведут к ухудшению диастолической функции ЛЖ [7], нарушению, за которым следует развитие ИБС и сердечной недостаточности. Таким образом, развитие диастолической дисфункции ЛЖ, приводящей к развитию этих ССЗ, и указанные изменения ЭКГ (увеличение пространственных углов и ST-T-паттерн «перегрузки ЛЖ») имеют один и тот же патофизиологический механизм [5]. Причем положение векторов, описываемых их пространственными углами, является первичным по отношению к амплитудным характеристикам ЭКГ.

3. Механизм связан с нарушением динамики ионных токов через мембранные каналы в результате возможных неблагоприятных действий кардиоактивных препаратов и многих других факторов, вызывающих диффузное общее удлинение электрической систолы (удлиненный интервал QT) или локальное удлинение составляющих QT-интервала: увеличенные скорректированный QTpeak-интервал (QTpa), TrTe-интервал и продолжительность реполяризации эпикарда желудочков. Удлиненный QT-интервал, как известно, ассоциирован с повышенным риском смерти от ИБС, включая ВСС [8, 9].

Удлинение времени реполяризации относительно продолжительности деполяризации приведет к изменению ориентации векторов двух этих процессов относительно друг друга. Другими словами, и при действии данного механизма логично ожидать не только удлинения электрической систолы и интервалов периода реполяризации желудочков, но и патологического изменения угловых характеристик, описывающих электрическое поле сердца.

Таким образом, во всех перечисленных ситуациях на роль предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого события, включая ВСС или смерть от ССЗ, могут претендовать угловые показатели и длительности интервалов, относящихся к де- и реполяризации миокарда желудочков. Прогностические возможности многих из этих показателей начали изучать уже в конце прошлого века. В последние годы, когда появились результаты больших эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, интерес к поиску предикторов, или ранних маркеров, аритмогенности миокарда ощутимо возрос.

Прогностическое значение ЭКГ-показателей электрической гетерогенности миокарда

Уширенный комплекс QRS. По результатам изучения аритмий у больных с острым инфарктом миокарда [10] к предикторам фатальных и нефатальных случаев отнесли уширенный комплекс QRS. В проекте Multiple Risk Factor Arrhythmia Trial длительность QRS ≥ 120 мс была названа предиктором ВСС с относительным риском (hazard ratio, HR) 1,7 и предиктором аритмических явлений с HR 2,2 [11]. В Финляндии в популяции мужчин риск ВСС, ассоциированный с длительностью QRS ≥ 110 мс, был выше в 2,5 раза по сравнению с теми, кто имел длительность QRS в самой низкой квинтиле [12]. 20-летний период наблюдения за финской популяцией показал, что даже за исключением случаев внутрижелудочковых блокад продолжительность деполяризации желудочков (QRS) в пределах 110–119 мс по сравнению с QRS < 110 мс также была значимым предиктором ВСС [13], а, по мнению Aго А. и Huikuri Н. (2013) [14], также общей и сердечно-сосудистой смертности. У женщин без ССЗ уширение комплекса QRS даже более 100 мс повышало риск смерти от ИБС на 64%, а у женщин с ССЗ — на 45%, практически не изменяясь после коррекции на множественные факторы риска [15]. У мужчин же с уширенным комплексом QRS риск ВСС и после коррекции на другие факторы оставался увеличенным в 3 раза [14].

Удлинение электрической систолы. Из числа показателей ЭКГ, называемых предикторами ССЗ или смертности, наиболее изучен удлиненный QT-интервал. Его возможности проверены и в клинических группах с ССЗ, и в общей популяции [9, 16]. Удлиненный QT-интервал связывают с повышенным риском желудочковых аритмий, синкопальными состояниями и ВСС. Критериями удлинения считают QTc > 450 мс для мужчин и > 460 мс для женщин [17]. QT-интервал зависим от многих факторов, он удлиняется даже у курильщиков [18], но клинически важными причинами его удлинения являются

влияние QT-удлиняющих лекарственных препаратов и генетически обусловленный синдром удлиненного QT (LQTS). LQTS является аритмогенным нарушением в структурно нормальном сердце. Однако и в когорте без LQTS удлинение интервала QTc было ассоциировано с более чем двукратным риском ВСС [8]. В группе пожилых > 60 лет независимо от пола, принимаемых лекарств и сопутствующих ССЗ величина QTc-интервала была выше, чем в остальных возрастных группах ($p < 0,001$) [19]. По результатам исследования [20], у лиц после 55 лет, имеющих QTc > 440 мс за 6,7 года наблюдения, риск смерти от ССЗ при коррекции на пол и возраст составил HR 1,7 (95% ДИ 1,4–2,2), оставаясь высоким и после коррекции на факторы риска — HR 1,5 95% ДИ 1,2–1,9). Причем наличие на одной ЭКГ удлиненного QT и ГЛЖ несет более высокий риск, чем любой из этих предикторов в отдельности [21]. Следует отметить, что, по данным Rautaharju PM et al. (2006), в отличие от пространственного угла QRS-T увеличения ни QT-интервала, ни QT-дисперсии не попали в число основных предикторов ИБС или смерти от этого заболевания у женщин [22]. В этом же исследовании другой интервал, измеряемый от начала Q до вершины зубца T, QTra ≥ 360 мс, у женщин без ССЗ повышал риск смерти от ИБС на 49%. А интервал QTa являлся независимым предиктором смерти от ИБС у мужчин, но не у женщин [15].

Удлиненный интервал TrTe является относительно новым ЭКГ-показателем электрической гетерогенности миокарда. Результаты работы [23] указывают на связь удлинения этого интервала как отражения замедления конечного периода реполяризации желудочков с желудочковыми тахикардиями и сердечно-сосудистой смертностью. Удлинение интервала TrTe зарегистрировано и у пациентов с заболеванием Фабри еще на стадии до развития ГЛЖ [24]. В группе людей старше 60 лет независимо от пола, принимаемых лекарств и сопутствующих ССЗ продолжительность интервала TrTe была выше, чем в остальных возрастных группах ($p < 0,001$), как и у умерших по сравнению с выжившими за 2 года наблюдения (117 ± 15 vs 93 ± 21 мс, $p < 0,05$). По мнению авторов, у людей этой возрастной группы удлиненный интервал TrTe можно рассматривать даже как маркер общей смертности. Роль этого показателя считают настолько весомой, что TrTe > 89 мс включили в состав балльной системы оценки электрического риска (electrical risk score, ERS) [25]. А у лиц после 65 лет удлиненный интервал TrTe был признан единственным показателем из ERS-набора, ассоциированным с более высоким риском смерти в краткосрочной перспективе [19].

Не только удлинение интервалов реполяризации, но и угловые характеристики этого периода могут выступать предикторами неблагоприятных исходов.

Увеличенный пространственный угол Tr-Tref — аномальное отклонение максимального вектора T (Треак, или Tr) от его референсного положения в норме. По данным исследования Women's Health Initiative Study [24], в числе самых сильных предикторов смерти у женщин исходно с и без ССЗ был пространственный угол Tr-Tref.

Лица с увеличенным углом $Tr-Tref > 42^\circ$ в сравнении с лицами без этого отклонения имели риск смерти от ИБС более чем в 2 раза. Поскольку при организации исследования были исключены другие факторы, ассоциированные с ССЗ, то данный показатель реполяризации авторы назвали изолированным независимым предиктором смерти от ИБС.

Увеличенный пространственный угол $Tinit-Tterm$ — угол между начальным (средний из квинтилей с 1 по 3) и конечным векторами периода реполяризации (средним из квинтилей с 4 по 5) — был назван вторым после угла $Tr-Tref$ пространственным углом в качестве важного независимого предиктора смерти от ИБС: у женщин без ССЗ угол $Tinit-Tterm > 30^\circ$ повышал риск смерти от ИБС на 49% [15]. Угол $Tinit-Tterm$ отражает увеличенное расхождение пространственных начального и конечного векторов реполяризации и, следовательно, напрямую связан с изменением формы петли Т (ее уширением и ротацией). Таким образом, заключение о прогностическом значении данного пространственного угла не противоречит выводу других исследователей о том, что усложнение морфологии петли Т при ишемии также считается индикатором доклинической ишемии миокарда у асимптомных взрослых [26]. Это еще раз подтверждает значимость данной угловой характеристики ЭКГ.

Желудочковый градиент (ЖГ). Среди показателей ЭКГ, использованных для выявления нарушений процесса реполяризации желудочков, наиболее старым, известным с начала XX века является желудочковый градиент (ЖГ) [27]. ЖГ представляет собой сумму всех электрических процессов, создаваемых де- и реполяризацией в миокарде желудочков, другими словами, сумму площадей комплекса QRS и зубца Т на ЭКГ, или площадей петель QRS и Т на векторкардиограмме. Являясь обобщенным показателем различий в длительности и морфологии потенциалов действия в разных участках миокарда, ЖГ характеризует степень его электрической гетерогенности. Теоретически этот показатель должен иметь высокую прогностическую значимость. Однако исследований, подтверждающих это ожидание, не так много [2]. Этот показатель требует сложного расчета с привлечением компьютерных программ и пока малодоступен для рутинной клинической практики.

Угол QRS-T основан на концепции желудочкового градиента и, как показали исследования последних 20 лет, обладает многими его диагностическими качествами. Его величина рассчитывается как разница между максимальными векторами де- и реполяризации желудочков, отражая, как и ЖГ, изменения в длительности и морфологии потенциалов действия миокарда желудочков. Это позволяет использовать оба этих показателя для выявления уязвимости к аритмиям. В основе ЖГ и пространственного угла QRS-T лежат общие электрофизиологические механизмы, потому эти показатели следует рассматривать как взаимосвязанные и взаимодополняющие. Используя оба показателя вместе, можно выявить не только нарушение процесса реполяризации в сердце, но и его природу, первичное нарушение реполяризации (по изменению величины ЖГ)

или вторичное, являющееся следствием изменений в деполяризации (по увеличенному углу QRS-T) [28].

Увеличенный пространственный угол QRS-T у лиц без верифицированной ИБС может быть показателем доклинических изменений, поскольку указывает на наличие нарушений в последовательности реполяризации желудочков [4]. За 9,2 года наблюдения за популяцией женщин показано, что самыми значимыми предикторами нефатальных событий, связанных с ИБС, были пространственный угол QRS-T и ЭКГ признаки перенесенного инфаркта миокарда, а риска смерти от ИБС — те же два показателя плюс отдельные амплитудные характеристики QRS и сниженная вариабельность ЧСС [22]. Увеличенный пространственный угол QRS-T называют показателем не только высокого риска возникновения ССЗ и смерти от ССС, но также ВСС. Это подтверждено при обследовании финской общей популяции — угол $QRS-T \geq 100^\circ$ ассоциирован с более чем двукратным риском ВСС [29]; а также в другом проекте — угол $QRS-T > 50^\circ$ включен в число отобранных маркеров аритмий [11]. Еще в одном финском популяционном исследовании исходно увеличенный угол QRS-T у мужчин указывал на более высокий (в 3 раза) риск ВСС через 20 лет наблюдения [13]. В роттердамском исследовании впервые показано, что аномальный пространственный угол QRS-T у мужчин и женщин старше 55 лет создает значительно более высокий относительный риск для всех конечных точек, достигая с коррекцией на пол и возраст HR 5,2 в случае смерти от ССЗ; 5,6 — в случае ВСС; 2,2 — в случае смерти от несердечных причин; 2,3 — смерти от всех причин. После коррекции на факторы риска ассоциации с фатальными событиями остались высокими: HR 3,7 или 2,8 — в случае смерти от ССЗ; 4,4 или 3,3 — в случае ВСС, соответственно для двух разных моделей. Ни один из традиционных факторов риска или ЭКГ-показателей, по мнению авторов, не имел более высокого относительного риска, чем увеличенный угол QRS-T. Выявленные ассоциации этого ЭКГ-показателя были независимы от других факторов риска [20]. Женщины в период менопаузы с пограничным или аномальным углом QRS-T имели в 2,0 раза (95% ДИ 1,0–4,1) чаще кальциноз коронарных артерий, чем женщины с нормальным значением этого показателя [30]. Несколько меньшие значения относительного риска показали результаты метаанализа, включающего 22 исследования ($n = 164171$): с увеличением пространственного угла QRS-T было связано увеличение общей смертности (HR 1,40; 95% ДИ 1,32–1,48) и смертности от ССЗ (HR 1,71; 95% ДИ 1,54–1,90) [31]. По заключению de Bie M.K. et al (2013), у больных на хроническом диализе увеличенный пространственный угол QRS-T был ассоциирован с повышенной смертностью от всех причин (HR 2,33; 95% ДИ 1,46–3,70) и особенно от ВСС (HR 2,99; 95% ДИ 1,04–8,60). Кроме того, авторы рекомендуют использовать данный показатель для выявления среди пациентов, направленных на диализ, лиц с повышенным риском неблагоприятного исхода в краткосрочной перспективе [32].

Фронтальный угол QRS-T. Относительно пространственного аналога фронтальный угол QRS-T более прост

для расчета. Прогностические возможности этого показателя также неоднократно изучались. Фронтальный угол QRS-T был признан важным предиктором смертности от всех причин и ВСС в общей популяции [29], аритмий у больных со сниженной функцией ЛЖ [33], сниженной выживаемостью при хронической сердечной недостаточности [34] или с миокардитом [35]. У больных амилоидозом фронтальный угол QRS-T $>102^\circ$ был важным независимым предиктором повышенной смертности, судя по анализу выживаемости Kaplan-Meier ($71,6 \pm 11,1\%$ vs $45,7 \pm 11,1\%$, $p = 0.02$) и регрессионному анализу Cox (HR 3,00, 95% ДИ 1,01–8,89; $p < 0,05$) [36]. Фронтальный угол QRS-T, имея широкую вариабельность нормы в зависимости от возраста и пола, по ряду возможностей уступает пространственному углу, однако является допустимым клиническим заменителем своего пространственного аналога для оценки риска [14].

Перечень известных в настоящее время предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не исчерпывается перечисленными в данном обзоре. Опираясь на механизмы формирования электрической гетерогенности, возникающей при ИБС, артериальной гипертензии и (или) ГЛЖ, а также при каналопатиях, в настоящем обзоре рассмотрены прогностические возможности лишь показателей, описывающих длительность основных комплексов и интервалов, выделяемых в период электрической систолы, и угловые характеристики ЭКГ.

Заключение

Проведенный анализ продемонстрировал существование ряда высокоинформативных ЭКГ-показателей, незаслуженно игнорируемых в клинической практике и эпидемиологических исследованиях. В настоящее время к числу наиболее прогностически важных показателей относят длительности комплекса QRS и интервалов, описывающих де- и реполяризацию желудочков: интервал QT и его скорректированные формы (QTc и QTa), интервалы QTp, TrTe, а также угловые характеристики

главным образом периода реполяризации (углы Tr-Tref, Tinit-Tterm) и, главное, ЖГ, пространственный и фронтальный углы QRS-T. Справедливости ради следует отметить, что некоторые современные автоматизированные ЭКГ-системы измеряют величину пространственного угла QRS-T. Однако данный показатель пока не является общедоступным ни в клинической практике, ни в эпидемиологических или экспериментальных исследованиях. Кроме того, пространственный угол QRS-T и ЖГ являются взаимодополняющими показателями. Их совместное использование могло бы повысить возможности оценки электрической гетерогенности миокарда и, соответственно, стратификации риска желудочковых аритмий и ВСС. Перечисленные в обзоре ЭКГ-показатели заслуживают особого внимания, их высокие прогностические возможности обсуждаются в зарубежной литературе уже более 20 лет, но для российского здравоохранения, к сожалению, по-прежнему практически недоступны.

Данный обзор предназначен для врачей, исследователей и разработчиков программ компьютерного анализа ЭКГ. Он нацелен в первую очередь на активизацию их интереса к перечисленным прогностически значимым показателям. Включение новых важных показателей в арсенал одного из самых общедоступных функциональных методов, метода электрокардиографии, позволило бы выявлять лиц с повышенным риском неблагоприятного исхода, связанного с возникновением электрической гетерогенности миокарда. Это обеспечило бы возможность своевременного устранения у таких больных аритмогенных очагов терапевтическими средствами. Предполагаем, что перечисленные ЭКГ-показатели будут полезны для скринингования как популяции, так и клинических групп на выявление лиц с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ВСС.

Кроме того, появление возможности получения этих показателей обогатило бы российскую исследовательскую базу, обеспечив возможность всесторонней проверки реальных прогностических возможностей этих показателей силами отечественных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Global Health Workforce Statistics [online database]. Health workforce. 2018 Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>). Ссылка активна на 01.04.2020.
2. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. *Кардиологический вестник*. 2017; 2: 70–75. [Sakhnova T.A., Blinova E.V., Yurasova E.S. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. *Kardiologicheskii vestnik*. 2017; 2: 70–75. (In Russ).]
3. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 72: e91–220.
4. Rautaharju P.M., Nelson J.C., Kronmal R.A., Zhang Z.M., Robbins J., Gottdiener J.S., Furberg C.D., Manolio T., Fried L. Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease: the CHS Study. *Am. J. Cardiol*. 2001; 88 (2): 118–123. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01604-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01604-6)
5. Bacharova L. Missing Link Between Molecular Aspects of Ventricular Arrhythmias and QRS Complex Morphology in Left Ventricular Hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 21: 48. <https://doi.org/10.3390/ijms21010048>
6. Rautaharju P.M., Zhou S.H., Gregg R.E., Startt-Selvester R.H. Electrocardiographic estimates of action potential durations and transmural repolarization time gradients in healthy subjects and in acute coronary syndrome patients—profound differences by sex and by presence vs absence of diagnostic ST elevation. *J. Electrocardiol*. 2011; 44 (3): 309–319. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.11.009>
7. Zhu T.G., Patel C., Martin S., Quan X., Wu Y., Burke J.F., Chernick M., Kowey P.R., Yan G.X. Ventricular transmural repolarization sequence: its relationship with ventricular relaxation and role in ventricular diastolic function. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (3): 372–380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn585>
8. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L., van der Hoof C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Stricker B.H., Witteman J.C. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47 (2): 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>

9. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E., Dalal D., Tomaselli G.F., Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2011; 22 (5): 660–670. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225768b>
10. Chávez-González E., Rodríguez Jiménez A.E., Monero-Martínez F.L. QRS duration and dispersion for predicting ventricular arrhythmias in early stage of acute myocardial infarction. *Med. Intensiva*. 2017; 41: 347–355. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.09.008>
11. Engel G., Beckerman J.G., Froelicher V.F., Yamazaki T., Chen H.A., Richardson K., McAuley R.J., Ashley E.A., Chun S., Wang P.J. Electrocardiographic Arrhythmia Risk Testing. *Curr. Probl. Cardiol*. 2004; 29: 357–432. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2004.02.007>
12. Kurl S., Makikallio T., Rautaharju P., Kiviniemi V., Laukkanen J.A. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation*. 2012; 125 (21): 2588–2594. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025577>
13. Laukkanen J.A., DiAngelantonio E., Khan H., Kurl S., Ronkainen K., Rautaharju P. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol*. 2014; 113 (7): 1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.026>
14. Aro A.L., Huikuri H.V. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death from a large Finnish general population cohort. *J. Electrocardiol*. 2013; 46 (5): 434–438. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.06.016>
15. Rautaharju P.M., Zhang Z.-M., Vitolins M., Perez M., Allison M.A., Greenland P., Soliman E.Z. Electrocardiographic Repolarization-Related Variables as Predictors of Coronary Heart Disease Death in the Women's Health Initiative Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2014; 3: e001005. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001005>
16. Niemeijer M.N., van der Berg M.E., Eijgelsheim M., van Herpen G., Stricker B.H., Kors J.A., Rijnbeek P.R. Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: A systematic review. *Heart*. 2014; 100 (23): 1831–1836. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305671>
17. Струтинский А.В., Банзелюк Е.Н. Нормальная электрокардиограмма. Глава 2.1. Электрокардиография. В кн.: Функциональная диагностика: Национальное руководство. Под ред. Берестень Н.Ф., Сандриков В.А., Федоровой С.И. М.: Издательство ГЕОТАР-Медиа; 2019: 47–103. ISBN 978-5-9704-4242-5. [Strutynskij A.V., Banzeljuk E.N. Normal'naja jelektrokardiogramma. Glava 2.1. Jelektrokardiografija. V kn.: Funkcional'naja diagnostika: Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Beresten' N.F., Sandrikov V.A., Fedorovoj S.I. – M.: Izdatel'stvo GEOTAR-Media; 2019: 47–103. (in Russ.)]
18. Athikari C., Nallapoola D. Electrocardiographic changes in smokers. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2018; 17 (8–4): 48–50. e-ISSN:2279-0853, p-ISSN:2279-0861. <https://doi.org/10.9790/0853-1708044850>
19. Piccirillo G., Moscucci F., Fabietti M., Di Iorio C., Mastropietri F., Sabatino T., Crapanzano D., Bertani G., Zaccagnini G., Lospinuso I., Magri D. Age, gender and drug therapy influences on Tpeak-Tend interval and on electrical risk score. *J. Electrocardiol*. 2020; 59: 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.01.009>
20. Kors J.A., Kardys I., van der Meer I.M., van Herpen G., Hofman A., van der Kuip D.A.M., Witteman J.C.M. Spatial QRS-T Angle as a Risk Indicator of Cardiac Death in an Elderly Population. *J. Electrocardiol*. 2003; 36 (Suppl.): 113–114. [https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(03\)00121-3](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(03)00121-3)
21. Soliman E.Z., Shah A.J., Boerkircher A., Li Y., Rautaharju P.M. Inter-Relationship Between Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and QT Prolongation as Predictors of Increased Risk of Mortality in the General Population. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2014; 7 (3): 400–406. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001396>
22. Rautaharju P.M., Kooperberg C., Larson J.C., LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006; 113 (4): 473–480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.496091>
23. Akcay M. The effect of moderate altitude on Tp-e interval, Tp-e/QT, QT, QTc and P-wave dispersion. *J. Electrocardiol*. 2018; 51 (6): 929–33. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.07.016>
24. Yenercağ M., Arslan U. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio and their association with left ventricular diastolic dysfunction in Fabry disease without left ventricular hypertrophy. *J. Electrocardiol*. 2020; 59: 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.12.007>
25. Aro A.L., Reinier K., Rusinaru C., Uy-Evanado A., Darouian N., Phan D., Mack W.J., Jui J., Soliman E.Z., Tereshchenko L.G., Chugh S.S. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur. Heart J*. 2017; 38 (40): 3017–3025. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx331>
26. Al-Zaiti S.S., Runco K.N., Carey M.G. Increased T wave complexity can indicate subclinical myocardial ischemia in asymptomatic adults. *J. Electrocardiol*. 2011; 44 (6): 684–8. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2011.07.017>
27. Wilson F.N., MacLeod A.G., Barker P.S., Johnson F.D. The determination and significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am. Heart J*. 1934; 10: 46–61.
28. Voulgari C., Tentolouris N. Assessment of the Spatial QRS-T Angle by Vectorcardiography: Current Data and Perspectives. *Current Cardiology Reviews*. 2009; 5 (4): 251–262. <https://doi.org/10.2174/157340309789317850>
29. Aro A.L., Huikuri H.V., Tikkanen J.T., Junttila M.J., Rissanen H.A., Reunanen A.R., Anttonen O. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace*. 2012; 14 (6): 872–876. <https://doi.org/10.1093/europace/eur393>
30. Sabour S., Grobbee D., Rutten A., Prokop M., Bartelink M.-L., van der Schouw Y., Bots M. Electrocardiogram abnormalities and coronary calcification in postmenopausal women. *J. Tehran. Heart Cent*. 2010; 5 (1): 19–24. <https://www.researchgate.net/publication/232278747>
31. Zhang X., Zhu Q., Zhu L., Jiang H., Xie J., Huang W., Xu B. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0136174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136174>
32. De Bie M.K., Koopman M.G., Gaasbeek A., Dekker F.W., Maan A.C., Swenne C.A., Scherptong R.W., van Dessel P.F., Wilde A.A., Schalij M.J., Rabelink T.J., Jukema J.W. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace*. 2013; 15: 290–296. <https://doi.org/10.1093/europace/eus306>
33. Borleffs C.J., Scherptong R.W., Man S.-C., van Welsenes G.H., Bax J.J., van Erven L., Swenne C.A., Schalij M.J. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol*. 2009; 2 (5): 548–554. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.859108>
34. Gotsman I., Keren A., Hellman Y., Banker J., Lotan C., Zwas D.R. Usefulness of Electrocardiographic Frontal QRS-T Angle to Predict Increased Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Am. J. Cardiol*. 2013; 111 (10): 1452–1459. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.294>
35. Chen S., Hoss S., Zeniou V., Shauer A., Admon D., Zwas D.R., Lotan C., Keren A., Gotsman I. Electrocardiographic Predictors of Morbidity and Mortality in Patients With Acute Myocarditis: The Importance of QRS-T Angle. *J. Card. Fail*. 2018; 24 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.11.001>
36. Medvedovsky A.T., Pollak A., Shuvy M., Gotsman I. Prognostic significance of the frontal QRS-T angle in patients with AL cardiac amyloidosis. *J. Electrocardiol*. 2020; 59: 122–125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.02.001>

<https://10.36396/MS.2020.16.3.008>

Современное состояние отечественной радионуклидной диагностики в кардиологии

СЕРГИЕНКО В.Б., АНШЕЛЕС А.А.

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

Резюме

В статье рассматривается современное состояние отечественной радионуклидной диагностики в кардиологии. Приводятся сравнительные данные по обеспечению радиодиагностической аппаратурой в России и за рубежом, анализируются причины сохраняющегося отставания отечественной ядерной медицины от мировой практики. Рассматриваются возможности улучшения обеспечения населения функциональными сцинтиграфическими и позитронно-эмиссионными томографическими исследованиями.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, ядерная кардиология.

Current state of nuclear cardiology in Russian Federation

SERGIENKO V.B., ANSHELES A.A.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Summary

The article discusses the current state of nuclear cardiology in Russian Federation. Comparative data on quantity of installed diagnostic equipment in Russia and other countries are given, the reasons for the continuing lag of domestic nuclear medicine in comparison with world practice are analyzed. Opportunities to improve the current state and providing functional scintigraphic and PET studies for Russian population are considered.

Keywords: nuclear imaging, nuclear cardiology.

Сведения об авторах:

Сергиенко Владимир Борисович — профессор, д. м. н., руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID 0000-0002-0487-6902

Аншелес Алексей Аркадьевич — д. м. н., с. н. с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ, ORCID 0000-0002-2675-3276

Основной движущей силой для авторов при написании данной публикации было два аспекта. Первый — сохранение чрезвычайно высокой смертности граждан Российской Федерации от кардиологических заболеваний, в особенности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. И второй — недопустимая в этих условиях недооценка клиническими кардиологами возможностей методов ядерной диагностики. Согласно докладу ИАЕА (Human Health Series №23, 2016), наиболее высокая сердечно-сосудистая смертность отмечается в странах с недостаточным объемом использования радионуклидных методов в кардиологии [3]. Россия, очевидно, является одной из таких стран. Несмотря на принятую

Минздравом межведомственную программу «Развитие ядерной медицины в РФ», отставание отечественной радионуклидной диагностики (РНД) от таковой в странах Европы и Америки остается катастрофическим. По данным Росстата за 2012 год, в РФ функционирует всего 217 отделений РНД и 282 гамма-камер и однофотонных эмиссионных компьютерных томографов (ОЭКТ), из которых 80% требует замены. Для сравнения: в Японии функционируют 3000 ОЭКТ, в Западной Европе — 4000, в США — 13 000. Таким образом, число исследований на душу населения в этих странах на порядок выше, чем в РФ. Лишь в последнее время в США отмечается снижение объема кардиологических радионуклидных

© Коллектив авторов

исследований. По мнению G. Beller, редактора журнала *Journal of Nuclear Cardiology*, это связано с тем, что методы ядерной кардиологии за последние 20 лет уже в значительной мере помогли снизить риски неблагоприятных исходов у пациентов высокого риска благодаря их своевременному выявлению, более обоснованному и эффективному терапевтическому ведению и направлению на инвазивные вмешательства [4]. В частности, по данным Cedars Sinai Group, среди всех пациентов, направленных на перфузионную ОЭКТ, доля пациентов с выраженной преходящей ишемией миокарда снизилась с 29,6% в 1991 году до 5,0% в 2009 году [5]. Таким образом, в США стало возможным несколько снизить объем исследований в отделениях РНД только после того, как были улучшены показатели выявления пациентов высокого риска, достигнуты стабилизация показателей сердечно-сосудистой смертности, значительное улучшение прогноза кардиологических пациентов на уровне популяции.

Мы, очевидно, себе этого позволить не можем. Россия находится лишь в самом начале пути к сколь-нибудь приемлемым показателям сердечно-сосудистой смертности. Мы все еще очень далеки от успехов мирового опыта и стратегий лечения, основанных на данных объективных диагностических исследований. Несмотря на то что в последнее время предпринимаются интенсивные попытки запуска новых ПЭТ-центров в регионах РФ, эти начинания сталкиваются с зачастую непреодолимыми препятствиями, в результате которых новые ПЭТ-центры на долгие годы оказываются в состоянии простоя. В числе основных проблем — несогласованность и избыточность нормативно-правовой документации, требуемой множеством контролирующих организаций, непродуманность финансирования и расчета окупаемости этих проектов и, что еще более важно, острый кадровый дефицит врачей-радиологов, способных в полной мере оперировать сложнейшим и дорогостоящим современным радиодиагностическим оборудованием. Все это приводит к тому, что обеспеченность радиодиагностическими исследованиями на душу населения в РФ остается в 5–10 раз меньшей, чем это необходимо.

В то же время, если обратиться к мировому опыту, становится очевидным, что радионуклидные методы диагностики всегда занимали особую позицию среди всех визуализирующих методов. С момента появления первых серийных скинтилляционных гамма-камер в 50-х годах и до 80-х годов XX века РНД находилась на недостижимой высоте диагностических возможностей. Именно в этой области были задействованы лучшие клиницисты, аналитики, математики, программисты, физики и химики. Все они создавали, обеспечивали и отработывали диагностические методики и протоколы с единой целью — заглянуть в клетку, оценить ее жизнеспособность и функциональное состояние, найти причину патологического процесса и оценить его воздействие на организм пациента. Подобная визуализация открывала новые возможности:

изображения на скинтилляционных экранах позволяли врачу видеть не только структурно-функциональное состояние органов и систем организма человека, но и многие тонкости процессов их жизнедеятельности.

В 1980-х годах начался период бурного развития «анатомической» диагностики — ультразвуковых, рентгеновских и магнитно-резонансных томографических методов, и к 1990–2000-м годам РНД была смещена с лидирующих позиций. Причин этому несколько. Во-первых, техническое обеспечение скинтиграфии (коллиматоры, детекторы, фотоэлектронные умножители, программное обеспечение) благодаря высокой плотности разработок в 1970-х годах быстро достигло своего технологического потолка. В результате производство новых моделей гамма-камер и запчастей к ним было замедлено, а парк имеющегося оборудования постепенно морально и технически устаревал. Во-вторых, скинтиграфические изображения до сих пор уступают анатомическим методам в разрешающей способности, четкости и общей эффектности. Это создало трудности в так необходимой популяризации метода среди непосвященных людей: пациентов, спонсоров и чиновников. В-третьих, РНД зависит от производителей радиофармпрепаратов (РФП), и в России во времена тотального промышленного кризиса 1990-х годов гибель отечественной производственной базы наиболее сильно ударила по ядерной диагностике и привела к массовому закрытию лабораторий. В то же время новые анатомические методы, хотя и испытывали дефицит инженеров, но не требовали задействования наукоемких сфер производства (ядерной физики, химии синтеза), что позволило им в эти годы занять прочную лидирующую позицию.

Но с начала XXI века ситуация начала меняться. Сегодня уже мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), по-видимому, достигают своего технологического пика, когда повышать скорость вращения рентгеновской трубки, число рядов детекторов, напряженность магнитного поля стало уже и достаточно сложно, и малоэффективно. И что более важно, этим методам, несмотря на все ожидания и авансы, так и не удалось достичь тех возможностей, которые предоставляет радионуклидная томография. В частности, появились убедительные данные об улучшении прогноза пациентов с ИБС только при использовании терапевтических стратегий, основанных на результатах функциональных и физиологических исследований [6–9]. Это привело к возобновлению мирового интереса к диагностике с помощью ОЭКТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в кардиологии. Популяризация этих методов, доказавших свою уникальную диагностическую ценность, вновь стимулировала деятельность лучших специалистов в этом направлении. Наиболее бурное развитие претерпевает ПЭТ. Согласно данным IMV Medical Information Division, в США в 2001 году было выполнено 18 600 ПЭТ-исследований сердца, а в 2011 году — уже 54 400. При этом ОЭКТ остается

намного более распространенной в силу меньшей стоимости оборудования и исследований, в США 57% всех ОЭКТ-исследований — кардиологические. Это приводит к тому, что и на долю ОЭКТ приходится некоторая часть технологических инноваций. Современные ПЭТ- и ОЭКТ-сканеры в массе своей укомплектовываются КТ-подсистемой, которая существенно увеличивает общую диагностическую ценность такого гибридного исследования. Число инсталляций ОЭКТ и ПЭТ-систем во всем мире растет в геометрической прогрессии. Параллельно в мире развивается радиохимия, постоянно разрабатываются и внедряются новые РФП, что приводит к дальнейшему расширению возможностей радионуклидной визуализации. И, наконец, развивается компьютерная техника, в РНД появляются новые, мощные и эффективные программы фильтрации и реконструкции. Субъективная оценка планарных сцинтиграмм, имевшая место в прошлом, уступает точной, воспроизводимой, количественной, стандартизированной оценке томографических изображений.

К сожалению, до сих пор специалистам в области РНД приходится сталкиваться с различного рода предрассудками и стереотипами. Наличие лучевой нагрузки на пациента при выполнении исследований не только все еще вызывает тревожные вопросы у самих пациентов, но и по-прежнему декларируется как недостаток не только неосведомленными клиницистами, но и диагностами конкурирующих специальностей. Принцип максимально возможного снижения лучевой нагрузки от радиологических исследований, в том числе радионуклидных, в мире уже принимает характер навязчивой идеи, ей посвящаются заседания на конгрессах и целые главы ограничительных документов. Это, в свою очередь, оказывает давление на производителей радиодиагностического оборудования, отвлекая от действительно важных направлений развития, хотя за всю историю РНД так и не было зафиксировано ни одного существенного побочного эффекта, ни одного случая непосредственного или отдаленного негативного влияния от внутривенного введения диагностической дозы РФП. И это неудивительно: достаточно сопоставить величины эффективных доз облучения, получаемых человеком при диагностическом исследовании и, к примеру, при естественном радиационном воздействии окружающей среды. Именно поэтому в России в отличие от зарубежных стран, по счастью, нормирование лучевой нагрузки на пациентов именно при проведении диагностических радионуклидных исследований не проводится. И мы очень надеемся, что эта позиция сохранится и в дальнейшем.

Отдельной ремарки требует имеющаяся критика методов РНД за невысокую разрешающую способность. Идейственно, на фоновых деталях субмиллиметровых МСКТ- и МР-изображений, томосцинтиграммы с разрешающей способностью 6–8 мм для неспециалиста выглядят не столь эффектно. Но необходимо понимать, что эти сравнения некорректны, поскольку при этом происходит подмена понятий: вместо диагностической

ценности исследования нам предлагается обращать внимание на визуальную красоту картинки. В сущности, применение к радионуклидным методам термина пространственного разрешения в принципе некорректно, поскольку эти методы не являются анатомическими, они не исследуют какие-либо структурные объекты, требующие измерений линейкой. Для оценки физиологических процессов более важно контрастное разрешение, и оно недостижимо для других методов: в настоящее время стандартом является регистрирующий диапазон для каждого пиксела сцинтиграммы от 0 до 2^{15} гамма-импульсов, то есть 32 768 оттенков. Кроме того, только изотопные изображения благодаря высочайшей избирательности накопления РФП характеризуются четким выделением исследуемого органа, без фона от окружающих тканей, что означает крайне высокую чувствительность детекции патологических процессов. Этот принцип аналогичен тому, как мы видим звезды только ночью, поскольку сигнал от них различим только на фоне черноты окружающего неба. Но еще важнее то, что методы РНД предоставляют прямую информацию об изучаемом процессе, поскольку детектируют сигнал от вещества, вовлекаемого в этот процесс в момент его введения пациенту, в то время как анатомические методы предоставляют косвенную информацию, которая характеризуется многочисленными допущениями, обусловленными физическими принципами их работы.

Таким образом, мы видим свою важнейшую задачу в том, чтобы противопоставить имеющимся предрассудкам общественное образование и исчерпывающие разъяснения о возможностях и принципах работы изотопных методов диагностики, и мы готовы доносить их до клиницистов и пациентов с любым уровнем медицинских знаний. Это крайне важно именно сейчас, когда во всем мире РНД переживает свое второе рождение, доказав свои незаменимые возможности, способствующие улучшению ранней неинвазивной диагностики в самых разных клинических сферах. Уже сейчас у РНД есть огромный потенциал для получения неопределимой диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии сердечно-сосудистой системы. Важно, что РНД в отличие от других методов неинвазивной визуализации уже давно пришла к своей универсальной концепции получения диагностических изображений. Развитие методов ядерной диагностики сейчас носит во многом чисто технический характер за счет попыток более качественной детекции излучения от введенной в организм радиоактивной метки. И эта задача успешно решается: с каждой новой моделью томографов мировые производители приближаются к совершенству.

Если же снова вернуться к российским реалиям, то в имеющихся условиях мы видим свою миссию прежде всего в уменьшении той пропасти, которая образовалась между уровнем зарубежной и отечественной радиологии. Необходимо собирать весь доступный зарубежный опыт и переосмысливать его применение

в России. Объединение анатомических и функциональных методов в одном томографе уже привело к повышению требований к квалификации персонала, особенно врачей-радиологов. На практике нередко оказывается, что радиолог быстро осваивает методы анатомической томографии, обратный же процесс идет намного тяжелее, поскольку изображения в РНД не столь наглядны и требуют, кроме наблюдательности, еще и понимания физиологических процессов, лежащих в основе получения такого изображения. Кроме того, необходимо постоянно обращать внимание клиницистов на возможности РНД, внедрять мировой опыт в свою ежедневную диагностическую и клиническую практику. Одновременно с этим необходимо сохранять и адаптировать под сегодняшний день отечественную радиологическую школу, имеющую глубокие корни и накопившую свою собственную уникальную базу знаний. Многие задачи, поставленные кардиологами перед специалистами по РНД на протяжении последних 40 лет, успешно решались и решаются отечественными научными группами, несмотря на отставание материальной базы [10–14].

Очевидно, что и объем отечественной литературы по РНД не покрывает потребностей в знаниях молодых специалистов-радиологов. Необходимо возродить издание специализированной литературы по вопросам РНД, возобновить обучение молодых специалистов и подготовку кадров в рамках кафедр образовательных организаций и курсов при отделах научно-исследовательских институтов. Необходимо вновь с учетом

развития технологий в мире установить роль основных методов РНД в кардиологии, обновить знания радиологов и кардиологов о протоколах, укладках, принципах анализа и интерпретации скintiграфических изображений. Также мы учитываем то обстоятельство, что сейчас во многих учреждениях, имеющих в составе изотопную лабораторию, сервисные и инженерные службы либо малокомпетентны, либо вовсе отсутствуют. В результате врачи-радиологи сами вынуждены не только разбираться в имеющемся оборудовании, осуществлять его настройку и ремонт, но и комплектовать планируемые к закупке аппараты в рамках имеющегося бюджета, трезво взвешивая маркетинговые заявления фирм-производителей. По этой причине в методической литературе и в рамках образовательных циклов необходимо предоставлять материал, посвященный физическим принципам получения изображений в РНД, а также техническим аспектам, калибровкам и обслуживанию эмиссионных томографов. Только таким образом можно транслировать современные мировые тенденции в отечественную практику, не забывая при этом многолетний опыт ведущих российских специалистов в области радионуклидной диагностики. Это обеспечит дальнейшее успешное внедрение новейших мировых диагностических разработок на благо отечественной кардиологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 06.04.2019

Принята в печать 05.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bulletin of the World Health Organization, №317, 2015.
2. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012.
3. Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging. IAEA Human Health Series №23 (Rev. 1). 2016.
4. Beller G.A. Future growth and success of nuclear cardiology. *J. Nucl. Cardiol.* 2018; 25 (2): 375–378. doi: 10.1007/s12350-018-1211-1
5. Rozanski A., Gransar H., Hayes S.W., Min J., Friedman J.D. et al. Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (10): 1054–1065. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.056
6. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (15): 1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829
7. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41
8. Hachamovitch R., Di Carli M.F. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714006
9. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (3): 213–224. doi: 10.1056/NEJMoa0807611
10. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В книге: Руководство по кардиологии в 4 томах. Под редакцией Е.И. Чазова. Москва, 2014; Том 2: 571–612. [Sergienko V.B., Ansheles A.A. Nuclear imaging in cardiology. In the book: A Guide to Cardiology In 4 volumes. Edited by E.I. Chazov. Moscow, 2014; Vol. 2: 571–612. (In Russ.)]
11. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск.: STT, 2010. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. National Nuclear Imaging Manual. Tomsk. STT, 2010. (In Russ.)]
12. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. Сер. Научная мысль. М.: Инфра-М. 2014. [Sergienko V.B., Ansheles A.A. Radionuclide diagnostics with neurotropic radiopharmaceuticals. Scientific thought. M.: Infra-M. 2014. (In Russ.)]
13. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Артериальная гипертензия. 2006; 12 (3): 200–211. [Ryzhkova D.V., Nifontov E.M., Tyutin L.A. Positron emission tomography as a method of non-invasive assessment of myocardial blood flow and coronary reserve in patients with cardiovascular pathology. Arterial hypertension. 2006; 12 (3): 200–211. (In Russ.)]
14. Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. Москва. 2016. [Khmelev A.V. Positron emission tomography: physical and technical aspects. Moscow. 2016. (In Russ.)]

<https://10.36396/MS.2020.16.3.009>

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и особенности ее лечения у больного с сердечно-сосудистой патологией. Клинический случай

ДЕНИСОВА А.Р., СИВАКОВА О.А., БЛИНОВА Н.В., ГАЛИЦИН П.В., ЯРОВОЙ С.Ю., КУШНИР П.Ф., ГАМАН С.А., ДАНИЛОВ Н.М., ЛИТВИН А.Ю., ПЕВЗНЕР Д.В., ЕЖОВ М.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Резюме

Пациенты с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляют особую уязвимую группу населения в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Они наиболее подвержены риску заражения, тяжелому течению заболевания, а также более высокой летальности по сравнению со здоровой популяцией. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, позволяющие определить наиболее эффективные подходы к лечению у данной категории больных. Представленный клинический пример демонстрирует возможности применения различных групп препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19 и высокую эффективность терапии ингибитором рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациента с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, новая коронавирусная инфекция, ингибитор рецептора интерлейкина-6.

Coronavirus infection COVID-19 and features of its treatment in a patient with cardiovascular pathology. Clinical case

DENISOVA A.R., SIVAKOVA O.A., BLINOVA N.V., GALITSIN P.V., YAROVY S.YU., KUSHNIR P.F., GAMAN S.A., DANILOV N.M., LITVIN A.YU., PEVZNER D.V., EZHOV M.V.

Federal State budget organization National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation.
15a, 3d Cherepkovskaya St., 121552, Moscow, Russian Federation
A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

Summary

Patients with cardiovascular disease represent a particularly vulnerable population in a pandemic of the coronavirus infection COVID-19. They are more at risk of infection, a severe course of the disease, as well as a higher mortality rate compared to a healthy population. Currently, there are no randomized clinical trials to determine the most effective approaches to treatment in this category of patients. The presented clinical example demonstrates the possibilities of using various groups of drugs recommended for the treatment of COVID-19, and the high efficiency of treatment with an interleukin-6 receptor inhibitor (IL-6) in a patient with severe new coronavirus infection and the presence of concomitant cardiovascular pathology.

Key words: cardiovascular disease, coronavirus disease 2019, interleukin-6 receptor inhibitor.

Сведения об авторах:

Денисова Анастасия Романовна (автор, ответственный за переписку) — врач-кардиолог пятого кардиологического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; контактный телефон: 8 (964) 563-60-70, e-mail: nastya4358@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2686-3026

Сивакова Ольга Анатольевна — к. м. н., заведующая отделением, врач-кардиолог пятого кардиологического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru, ORCID: 0000-0002-0060-095X

Блинова Наталия Владимировна — к. м. н., н. с. отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Данилов Николай Михайлович — д. м. н., в. н. с. отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: ndanilov1@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Литвин Александр Юрьевич — д. м. н., рук. лаб. апноэ сна, гл. н. с. отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России., проф. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», тел.: 8 (916) 674-26-74, e-mail: alelitvin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Галицин Павел Васильевич — врач-кардиолог пятого кардиологического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1310-7355

Яровой Сергей Юрьевич — аспирант отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Кушнир Павел Францевич — ординатор отдела неотложной кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии. ORCID: 0000-0002-1768-9970.

Гаман Светлана Анатольевна — к. м. н., н. с. отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: svgaman@yandex.ru, ORCID:0000-0002-4132-295X

Певзнер Дмитрий Вольфович — к. м. н., заведующий блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5290-0065

Ежов Марат Владиславович — д. м. н., гл. н. с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, ORCID:0000-0002-1518-6552

Введение

Пациенты с наличием таких факторов риска ССЗ, как мужской пол, пожилой возраст, сахарный диабет (СД) и ожирение, а также пациенты с установленными ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями представляют наиболее уязвимую группу населения в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [1, 2].

Предыдущие исследования показали связь между ССЗ и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), ассоциированной с Middle East respiratory syndrome, MERS [3, 4, 5]. Систематический анализ 637 случаев MERS-CoV показал, что СД и АГ распространены примерно у 50% пациентов, а ССЗ присутствуют в 30% случаев [5]. Кроме того, СД являлся независимым предиктором смертности у пациентов с ОРВИ, ассоциированной с MERS [3].

Исследование характеристик 5700 пациентов из США, госпитализированных с COVID-19, говорит о том, что АГ (56,6%), ожирение (41,7%), СД (33,8%), ишемическая болезнь сердца (11,1%) и застойная сердечная недостаточность (6,9%) являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями [6]. Наличие коронавирусной инфекции COVID-19 представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний.

К основным механизмам ухудшения течения хронических ССЗ при ОРВИ относятся несоответствие возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва, высокий риск осложнений из-за разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении, возникновение тромботических осложнений ввиду прокоагулянтного эффекта воспаления, а также развитие полиорганной недостаточности, опосредованное провоспалительным цитокиновым ответом [7]. Кроме того, в проведенном анализе 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 из города Ухани (Китай) были отмечены повышенные показатели летальности у пациентов с ССЗ (10,5%), СД (7,3%) и АГ (6,0%) [8]. Таким образом, данная категория больных представляет особый интерес и требует тщательного изучения для определения эффективных подходов к лечению.

Описание клинического случая

Пациент Н., 65 лет, госпитализирован в COVID центр ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с жалобами на повышение температуры тела до 38,4 °С, наличие сухого кашля, одышки. С появлением первых симптомов (кашель, лихорадка) обратился в поликлинику по месту жительства, где на пятые сутки от начала заболевания была выполнена МСКТ легких и установлен диагноз двусторонней пневмонии.

Из анамнеза жизни известно, что длительное время регистрировал повышенные значения артериального давления (АД), максимально до 200/120 мм рт. ст., по поводу чего постоянно принимал периндоприл 4 мг в сутки, амлодипин 5 мг в сутки. В 2011 году перенес тромбоз легочной артерии, принимал варфарин 2,5 мг в сутки. В том же году был установлен диагноз «СД 2-го типа».

Учитывая наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также таких факторов риска, как мужской пол, пожилой возраст, СД и ожирение, у пациента исходно имелся высокий риск осложненного течения COVID-19, что требовало особого внимания.

При поступлении состояние пациента было средней тяжести, ИМТ — 37 кг/м², ЧДД — 23–25 уд./мин., температура тела — 38,5 °С, насыщение крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом — 93%, АД — 160/90 мм рт. ст., ЧСС — 101 уд./мин., количество баллов по шкале NEWS — 4.

В общем анализе крови клинически значимых отклонений от нормы не выявлялось (лейкоциты 7,9 10⁹/л, лимфоциты 1,4 тыс./мкл, тромбоциты 216 10⁹/л). В биохимическом анализе крови обращал на себя внимание высокий уровень глюкозы — 20,9 ммоль/л. Отмечалось пятикратное увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 28 мг/л (0,00–5,00), уровень прокальцитонина находился в пределах референсных значений — 0,11 нг/мл (0,00–0,50) (табл. 1).

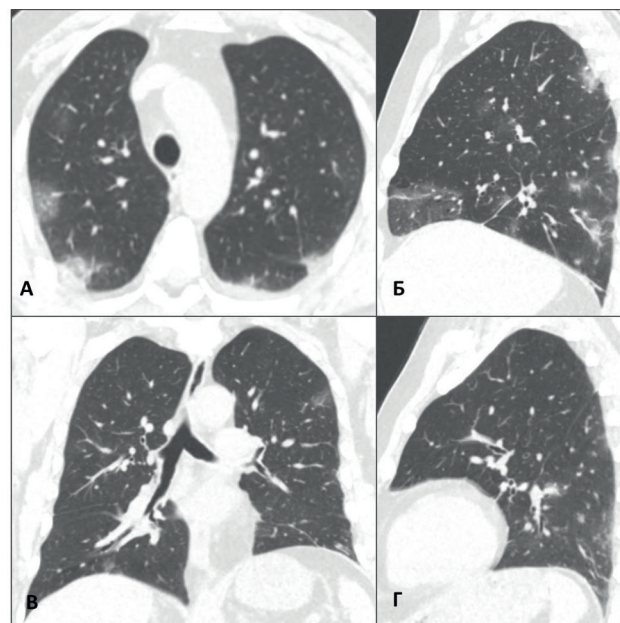
На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 98 уд./мин., QTc — 415 мс.

При проведении ЭхоКГ выявлены расширение корня аорты до 4,4 см, признаки повышения давления наполнения ЛЖ, зон нарушения локальной сократимости не было, ЦВД в пределах нормы, данных за наличие легочной гипертензии не получено.

По данным МСКТ во всех сегментах обоих легких определялись множественные участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» преимущественно субплевральной локализации, округлой и неправильной формы, в средней доле правого легкого определялся наиболее крупный участок «матового стекла» размерами до 9,0 см. В проекции сегментов С5 правого и левого легкого имелись субплевральные участки консолидации размерами: справа до 1,0 см, слева до 3,2 см. Объем поражения паренхимы обоих легких — 25–30%. Просветы трахеи и крупных бронхов свободны, стенки средних и мелких бронхов уплотнены. Определялось следовое количество жидкости в левой плевральной полости. Жидкости в правой плевральной полости, полости перикарда, увеличенных внутригрудных и подмышечных лимфоузлов нет. Ствол и ветви легочной артерии не расширены. Заключение: КТ-признаки двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонии (высокая вероятность COVID-19). Средняя степень поражения (КТ-2). Признаки хронического бронхита (рис. 1).

В отделении назначена этиотропная терапия в соответствии с актуальной на тот момент версией

Рисунок 1. МСКТ ОГК (16.04.2020 года) в легочном окне: в аксиальной (А), сагиттальной (Б, Г) и фронтальной (В) плоскостях. Во всех сегментах обоих легких определяются участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» преимущественно субплевральной локализации, наиболее крупный из них в средней доле правого легкого. В С5 правого и левого легких видны небольшие субплевральные участки консолидации. Следовое количество жидкости в левой плевральной полости.

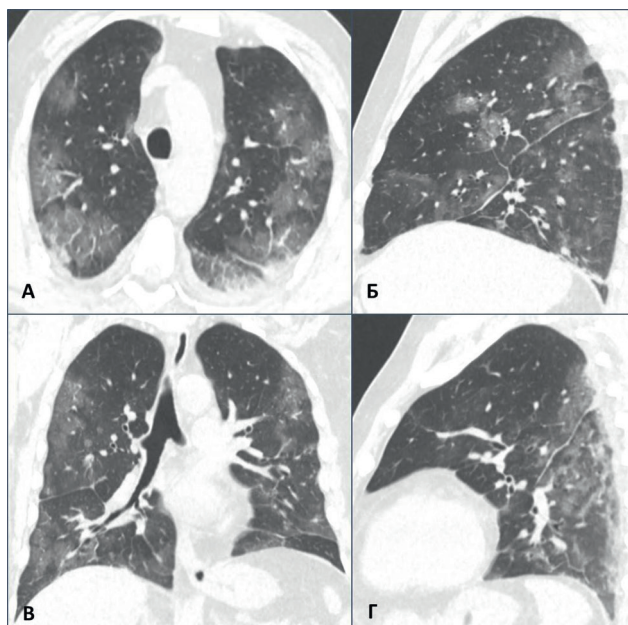


Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [8]: гидроксихлорохин 400 мг/сутки, азитромицин 500 мг/сутки, а также продолжена терапия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (периндоприл 4 мг, амлодипин 5 мг, варфарин 2,5 мг, инсулин короткого действия согласно уровню гликемии).

Несмотря на проводимую терапию, в течение четырех последующих дней у пациента регистрировалось повышение температуры тела до 39,7 °С с кратковременным эффектом от введения парацетамола. С пятых суток госпитализации стали прогрессировать признаки дыхательной недостаточности: насыщение крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом на спине составляло 88%, в газовом составе крови парциальное давление кислорода в артериальной крови составило 47 мм рт. ст., индекс оксигенации — 224, в связи с чем в прон-позиции проводилась кислородотерапия со скоростью 10 л/мин., на фоне которой сатурация повышалась до 92%.

На шестые сутки госпитализации в анализах крови обращало внимание появление нейтрофильного лейкоцитоза (лейкоциты 12,4*10⁹/л, нейтрофилы 11 тыс./мкл), СРБ достиг уровня 160 мг/л. ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный (табл. 1).

Рисунок 2. МСКТ ОГК (19.04.2020 года) в легочном окне: в аксиальной (А), сагиттальной (Б, Г) и фронтальной (В) плоскостях. По сравнению с МСКТ от 16.04.2020 года отмечается увеличение объема и выраженности инфильтративных изменений во всех отделах обоих легких, появление жидкости в правой плевральной полости и увеличение количества жидкости в левой плевральной полости. В задних отделах обоих легких видны субплевральные консолидации.



Выполнена МСКТ легких, по результатам которой отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения поражения легочной ткани до 75% (КТ-3), появление жидкости в правой плевральной полости и увеличения ее количества в левой плевральной полости до 1 см (рис. 2).

К терапии был добавлен противовирусный препарат лопинавир + ритонавир 400 + 100 мг 2 раза в сутки, в связи с наличием нейтрофильного лейкоцитоза и высокой вероятностью присоединения бактериальной инфекции — цефтриаксон 2000 мг в сутки внутривенно. Учитывая наличие тяжелой пневмонии, перенесенной тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе, а также высокий риск развития нежелательных эффектов от совместного назначения варфарина и лопинавира + ритонавира, в качестве антикоагулянтной терапии был назначен эноксапарин натрия в лечебной дозе.

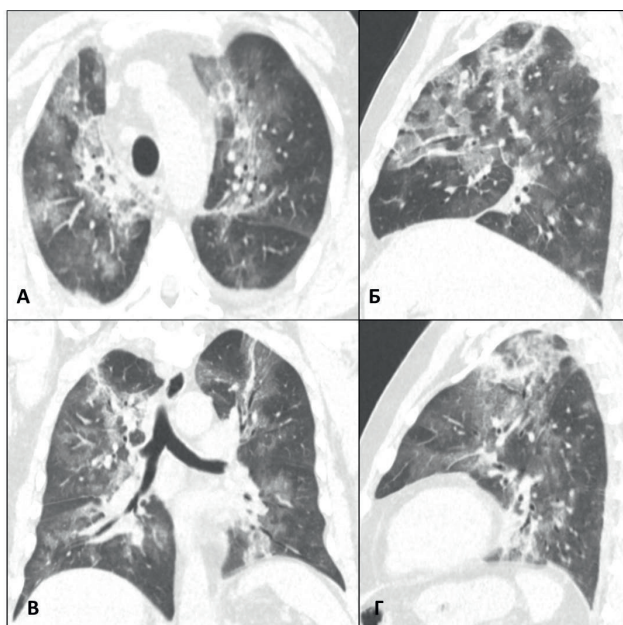
Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента продолжало прогрессивно ухудшаться. Ежедневно регистрировалась лихорадка до 39,2 °С, насыщение крови кислородом составляло не более 90% (в prone-позиции на фоне инсуффляции кислорода со скоростью 10 л/мин.), АД находилось в пределах 120–150/80–90 мм рт. ст., ЧСС — 90–110 уд./мин., ЧДД — 25–30 мин.

В анализах крови обращало на себя внимание стойкое увеличение уровня СРБ >160 мг/л, при нормальном уровне прокальцитонина 0,12 нг/мл, ИЛ-6 до 196,6 ед./мл (0,00–7,00), ферритина до 706 нг/мл (20–250) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика клинического состояния пациента Н. на фоне проводимой терапии.

День госпитализации	1	4	6	8	9	11	22
Температура тела, °С	38,5	38,7	39,0	39,2	36,6	36,2	36,3
АД, мм рт. ст.	160/90	130/70	138/90	140/80	146/78	120/70	124/82
ЧСС, уд./мин.	101	100	110	98	88	80	78
ЧДД, уд./мин.	23	25	25	30	18	18	16
SpO ₂ , %	93	87	85	90	99	96	99
Скорость O ₂ , л/мин.	-	-	-	10	7	-	-
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,9	8,5	12,4	11	6,7	3,8	5,6
Нейтрофилы, тыс./мкл	5,8	5	11	8,1	4,1	1,6	1,5
СРБ, мг/л	28	-	160	>160	134	17,4	4,2
Прокальцитонин, нг/мл	0,11	-	-	0,12	-	-	0,1
ИЛ-6, Ед./мл	-	-	-	196,6	-	0,1	-
ПЦР на SARS-CoV-2	-	-	отр.	-	-	отр.	отр.
МСКТ	КТ-2	-	КТ-3	КТ-4	-	КТ-3	КТ-2
Лечение	+ гидроксихлорохин; азитромицин варфарин		+ лопинавир/ритонавир эноксапарин		+ тоцилизумаб 600 мг		

Рисунок 3. МСКТ ОГК (21.04.2020 года) в легочном окне: в аксиальной (А), сагиттальной (Б, Г) и фронтальной (В) плоскостях. По сравнению с КТ от 19.04.2020 года отмечается увеличение объема и повышение плотности инфильтративных изменений легочной ткани в обоих легких «матового стекла» с появлением утолщения междольковых перегородок по типу «бульжная мостовая». В верхних и нижних отделах легких видны грубые тяжистые перибронхиальные и субплевральные зоны консолидации. Имеется умеренное количество жидкости в обеих плевральных полостях.

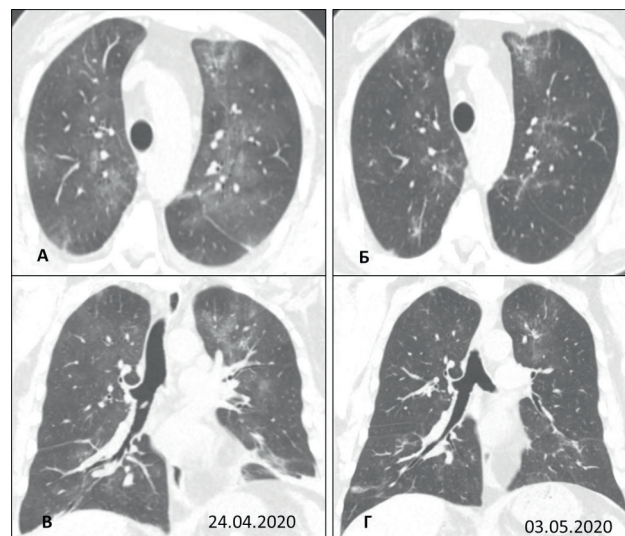


По данным повторной МСКТ отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде значительно-го увеличения размеров и интенсивности диффузной сливной инфильтрации легочной ткани всех долей легких по типу «матового стекла», увеличения количества жидкости в обеих плевральных полостях (толщина слоя до 1,5 см), процент поражения легочной ткани — до 90%, критическая степень поражения, КТ-4 (рис 3).

Таким образом, принимая во внимание клиническую картину, лабораторно-инструментальные данные, состояние пациента было расценено как тяжелое течение коронавирусной инфекции с развитием признаков «цитокинового шторма», в связи с чем было принято решение о внутривенном введении блокатора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба в дозе 600 мг [9].

Через 12 часов после введения препарата отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, сатурации, отсутствия необходимости в проведении кислородотерапии, уменьшения концентрации провоспалительных маркеров. На 15-е сутки госпитализации уровень СРБ снизился до 4,2 мг/л, лейкоцитов — до $5,6 \cdot 10^9$ /л, ферритина — до 60 нг/мл. ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный (табл. 1).

Рисунок 4. МСКТ ОГК в динамике: 24.04.2020 года (А, В) и 03.05 (Б, Г) в легочном окне в аксиальных (А, Б) и фронтальных (В, Г) проекциях. По сравнению с КТ от 21.04.2020 года на данной серии изображений отмечается последовательное уменьшение объема и снижение плотности инфильтративных изменений легочной ткани в обоих легких. Уменьшение количества жидкости в обеих плевральных полостях. Снижение тяжести поражения легких: КТ-3 (24.04.2020) и КТ-2 (03.05.2020).



По данным МСКТ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения поражения легочной ткани до 75 % (КТ-3), далее — до 50 % (КТ-2) (рис. 4).

В связи со стабилизацией состояния был возобновлен прием варфарина 2,5 мг (под контролем МНО), продолжена гипотензивная терапия (периндоприл 4 мг, амлодипин 5 мг), инициирован прием гипогликемической терапии, рекомендованной эндокринологом (инсулин длительного и короткого действия), а также прием гиполипидемической терапии (аторвастатин 40 мг).

На 22-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о необходимости наблюдения у кардиолога, пульмонолога и эндокринолога.

Обсуждение

В настоящее время, в условиях пандемии, кардиологи активно участвуют в лечении пациентов с COVID-19. Известно, что коронавирусная инфекция может напрямую влиять на развитие осложнений ССЗ, а существующие заболевания могут предрасполагать к инфекции COVID-19, и, кроме того, данная категория пациентов имеет повышенный риск неблагоприятных исходов [2, 6, 7, 8].

В настоящее время нет доказанных эффективных способов лечения COVID-19, различные

фармакологические препараты находятся в стадии активных исследований. Особенно важно проанализировать потенциальные побочные эффекты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, и взаимодействие препаратов для лечения ССЗ и COVID-19.

Широко обсуждаемым вопросом среди исследователей и клиницистов является тактика применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Проблема обусловлена особенностями патогенеза COVID-19: инфицирование клетки хозяина SARS-CoV-2 происходит через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), в свою очередь, блокаторы РААС могут повышать уровни экспрессии АПФ2, что и индуцировало дискуссии о возможности применения данных препаратов у пациентов в условиях пандемии COVID-19 [10].

Многие кардиологические сообщества Европы, Америки, Великобритании сформулировали свою позицию относительно использования ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с COVID-19 [11, 12, 13]. Мнение Российского кардиологического общества согласуется с позицией зарубежных экспертов: рекомендовано продолжать терапию блокаторами РААС у пациентов с COVID-19, уже получающих их по показаниям (АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность); не следует инициировать или отменять терапию за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике [14].

Многочисленные противовирусные лекарственные препараты использовались для ограничения репликации вируса. В частности, к ним относятся ингибиторы протеазы, такие как лопинавир/ритонавир (используемый для лечения ВИЧ), который широко использовался в китайской и итальянской практике ведения больных с новой коронавирусной инфекцией. Однако недавно завершено рандомизированное контролируемое открытое исследование, по результатам которого у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 при лечении лопинавиром/ритонавиром не наблюдалось никаких преимуществ по сравнению с группой стандартного лечения [15].

Хлорохин, который используется в качестве противомаларийного средства, блокирует вирусную инфекцию за счет повышения эндосомного pH, необходимого для слияния вируса/клетки; также было продемонстрировано, что *in vitro* хлорохин обладает ингибирующей активностью в отношении SARS-CoV-2 [16, 17]. В то же время использование хлорохина и гидроксихлорохина опасно развитием токсического повреждения миокарда, рестриктивной или дилатационной кардиомиопатии, нарушений ритма и проводимости сердца [18, 19]. Кроме того, из-за влияния хлорохина на ингибирование CYP2D6, бета-блокаторы, метаболизируемые через CYP2D6 (такие как метопролол, карведилол, пропранолол или лабеталол), могут иметь повышенную концентрацию в плазме крови, что требует тщательного мониторинга сердечного ритма и колебаний АД [20].

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие COVID-19 важное место занимает избыточный ответ иммунной системы с развитием синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»).

Клинически он может проявляться стойкой фебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией, отечным, геморрагическим синдромами, ОРДС, симптомами поражения центральной нервной системы, изменениями лабораторных показателей (повышение уровня ИЛ-6 >40 пг/мл, ферритина сыворотки крови >600 нг/мл, СРБ >60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания) [1].

Поскольку «цитокиновый шторм», по-видимому, является ключевым патогенетическим процессом у пациентов с тяжелым течением COVID-19, рассматриваются подходы к использованию иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии.

Иммуномодулирующая терапия включает моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6. ИЛ-6 является важным биомаркером и возможной мишенью для оценки риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [21]. Терапевтическое воздействие на рецептор ИЛ-6 используется для профилактики и лечения синдрома высвобождения цитокинов, который может проявляться развитием тахикардии, гипотензии, дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и кардиогенного шока. Также сообщается о возможной кардиотоксичности, связанной с «цитокиновым штормом», главным образом проявляющейся в виде нарушений ритма и проводимости сердца, повышения уровня BNP и тропонина I [22]. Препарат тоцилизумаб, используемый для лечения ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезней Каслмана, гигантоклеточного артериита и артериита Такаюсу, в настоящее время одобрен для лечения пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 в плазме и тяжелыми осложнениями, вызванными COVID-19 [1].

В представленном клиническом примере у пациента имелось множество факторов риска (мужской пол, ожирение, СД, АГ), что ожидаемо привело к крайне тяжелому течению коронавирусной инфекции, которая осложнилась развитием пневмонии, ОРДС и синдрома высвобождения цитокинов. Ввиду отсутствия положительной динамики на фоне проводимой терапии гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром препаратом выбора стал тоцилизумаб, который показал высокую эффективность и безопасность у данного пациента.

Результаты Кокрейновского систематического обзора [23], включающего в том числе препарат тоцилизумаб, говорят о том, что среди людей, принимавших любые биологические лекарства, 127 из 1000 имели значимые побочные эффекты, у них развивались серьезные инфекционные процессы, туберкулез, лимфома, застойная сердечная недостаточность, что требует особого внимания. В частности, в настоящее время остается открытым вопрос о необходимости добавления

антибактериальных препаратов или эскалации их дозы во время проведения терапии ингибиторами рецепторов интерлейкинов у больных COVID-19.

Кроме того, продолжительность наблюдаемого «цитокинового шторма» и увеличения уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 остается неизвестной. Соответственно, мониторинг воспалительных биомаркеров у этих пациентов в среднесрочной и долгосрочной перспективе имеет большое значение. Точно так же следует тщательно оценивать риск развития ССЗ как во время острого периода заболевания, так и в последующие годы. Китайские исследователи в настоящее время зарегистрировали несколько клинических испытаний тоцилизумаба, которые будут включать пациентов с COVID-19 [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Особое внимание в течении COVID-19 заслуживает система гемостаза. COVID-19 вызывает повышение свертываемости крови. У пациентов часто выявляются тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов, а также признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который может лежать в основе поражения многих органов. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 предположительно связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-CoV-2). В настоящее время широко используется назначение антикоагулянтной терапии. Терапия антикоагулянтами, по-видимому, связана с уменьшением смертности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [30]. Однако до конца не определены четкие показания к назначению антикоагулянтов и какие препараты при этом лучше использовать. Тем не менее на сегодняшний

момент экспертные сообщества рекомендуют использовать у пациентов с COVID-19 низкомолекулярные гепарины [31]. В нашем случае, учитывая среднетяжелое течение коронавирусной инфекции и отсутствие риска потенциального взаимодействия препаратов в начале заболевания, был продолжен прием варфарина, однако в дальнейшем в связи с развитием тяжелого течения COVID-19, а также перенесенным эпизодом тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе было принято решение о переводе пациента на лечебную дозу эноксапарина натрия.

Заключение

Несмотря на наличие в настоящее время большого количества опубликованной информации о течении коронавирусной инфекции у больных с ССЗ, в большей мере это представление клинических примеров и данных наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов. В представленном клиническом случае мы продемонстрировали особенности назначения медикаментозной терапии у пациента с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в частности возможность и высокую эффективность терапии ингибитором рецептора интерлейкина-6 (тоцилизумаб). Однако, для того чтобы получить ответы на вопросы, касающиеся тактики ведения данной категории больных, необходимо дождаться результатов рандомизированных клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020)». Ссылка активна на 26.06.2020 [Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii «Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versija 7 (03.06.2020)» Accessed 26.06.2020. (In Russ.)]. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
2. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
3. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y., Sun G.Z., Yang G.R., Zhang X.L., Wang L. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006. 23: 623–628.
4. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B., Kong S.L., Wong J., Yip G.W., Soo Y.O., Chiu M.L., Chan Y.S., Hui D. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J*. 2006. 82: 140–144.
5. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2016. 49: 129–133.
6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., and the Northwell C.-R.C., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N.Y., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziolova N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Y.A., Pavlova T.V., Pevsner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Y., Solovyova A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3801. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
8. Zunyou Wu, MD, PhD; Jennifer M. McGoogan, PhD. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. April 7, 2020; 323 (13): 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020)». Ссылка активна на 26.06.2020 [Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii «Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versija 5 (08.04.2020)» Accessed 26.06.2020. (In Russ.)]. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf
10. S. Groß, C. Jahn, S. Cushman, C. Bär, T. Thum. SARS-CoV-2 Receptor ACE2-dependent Implications on the Cardiovascular System: From Basic Science to Clinical Implications *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020 Apr. 30; 144: 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.04.031>infection (COVID-19). Version 5 (04/08/2020).
11. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
12. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
13. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
14. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/?fbclid=IwAR2TIYOD20Q-6Gim5aCASVsbA3-AcKJhaaUf9H-6uNK2bV7H5-rElmNqWUA
15. Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., Jingli Wang, M.D., Guohui Fan, M.S., Lianguo Ruan, M.D., Bin Song, M.D., Yanping Cai, M.D. et al. A Trial of Lopinavir – Ritonavir in Adults Hospitalized <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
16. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell. Res.* 2020; 30: 269–71.
17. J. Gao, Z. Tian, X. Yang. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*, 14, 2020, pp. 72–73.
18. R.L. Page 2nd, C.L. O'Bryant, D. Cheng, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134, 2016, pp. e32–e69.
19. E. Tonnesmann, R. Kandolf, T. Lewalter. Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 35 (2013), pp. 434–442.
20. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
21. L. Ziegler, A. Gajulapuri, P. Frumento, A. Bonomi, H. Wallén, U. Bruna Gigante. Interleukin 6 Trans-Signalling and Risk of Future Cardiovascular Events. *Cardiovasc Res.* 2019 Jan 1;115(1):213-221. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy191>.
22. Jamal F.A., Khaled S.K. The cardiovascular complications of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Curr. Hematol. Malign. Rep.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00567-4>.
23. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R., Tanjong Ghogomu E., Maxwell L.J., MacDonald J.K., Filippini G., Skoetz N., Francis D.K., Lopes L.C., Guyatt G.H., Schmitt J., La Mantia L., Weberschock T., Roos J.F., Siebert H., Hershan S., Cameron C., Lunn M.P.T., Tugwell P., Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library.* 2012, Issue 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>.
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705?term=NCT04306705>
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335071?term=NCT04335071>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331808?term=NCT04331808>
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?term=NCT04310228>
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339712?term=NCT04339712>
29. Maes B., Bosteels C., De Leeuw E., Declercq J., Van Damme K., Delpoort A., Demeyere B., Vermeersch S., Vuylsteke M., Willaert J., Bollé L., Vanbiervliet Y., Decuypere J., Libeer F., Vandecasteele S., Peene I., Lambrecht B. Treatment of severely ill COVID-19 patients with anti-interleukin drugs (COV-AID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020 Jun. 3; 21 (1): 468. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04453-5>.
30. N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis.* Volume 18, Issue 5, May 2020, Pages 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
31. J. Thachil, N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi, C. Clark, T. Iba. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis.* May 2020; v 186: issue 5: 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ РОГОЗА

К 70-летию со дня рождения

21 мая 2020 года отметил свой 70-летний юбилей руководитель отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, профессор, талантливый ученый, ведущий специалист России в области функциональной диагностики Анатолий Николаевич Рогоза.

Анатолий Николаевич родился в г. Ленинграде в семье военно-морского офицера, в 1972 году окончил кафедру физики живых систем МФТИ, созданную в 1965 году участниками Великой Отечественной войны, выдающимися физиологами в области кровообращения (проф. В.М. Хаютин), внешнего дыхания (проф. Л.Л. Шик), нейробиологии (академик В.С. Гурфинкель) и готовившую научных специалистов с новаторским фундаментальным подходом в области клинической физиологии для ведущих научно-исследовательских учреждений СССР.

Трудовую деятельность начал еще в студенческие годы в 1969 году в качестве лаборанта лаборатории биомеханики кровообращения Института нормальной и патологической физиологии РАМН под руководством проф. В.М. Хаютина. Первый научный успех связан с созданием и всесторонним изучением (в коллективе сотрудников лаборатории) уникальной модели «локальной» гипотензии у лабораторных животных как адекватного «зеркала» для изучения ремоделирования артерий нижних конечностей космонавтов в условиях длительной невесомости. В рамках этого проекта им впервые в мире были строго количественно изучены вязко-упругие свойства мелких артерий мышечного типа и их зависимость от давления и тонуса гладких мышц.

В составе международного коллектива авторов (под руководством В.М. Хаютина и В. Смиешко) участвовал в фундаментальных исследованиях, доказавших, что артерии на увеличение кровотока отвечают расширением даже при неизменном давлении в точке измерения диаметра и эта реакция является исключительно местной



(Смиешко В., Хаютин В.М., Герова М., Геро Я., Рогоза А.Н. Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакция саморегуляции просвета артерий. Физиол. журн. СССР. 65: 291–298, 1979). В дальнейшем это открытие привело к формированию современной концепции вазомоторной функции эндотелия.

С 1979 года по приглашению академика Е.И. Чазова лаборатория биомеханики кровообращения переведена в ВКНЦ АМН СССР, где с 1979 по 1983 год под руководством А.Н. Рогозы выполнен цикл исследований, показавший высокие адаптационные возможности микрососудов к скорости кровотока, установлен «эффект стабилизации градиента давления», построена первая модель «антигипертензивного» эффекта вазомоторной функции эндотелия.

С 1984 года А.Н. Рогоза переводится на работу в созданный по распоряжению Е.И. Чазова отдел новых методов диагностики и исследований (руководитель — проф., член-корр. РАН, Герой Советского Союза, летчик-космонавт О.Ю. Атьков), и основным направлением его деятельности становится создание и совершенствование новых методов функциональной диагностики.

В 1996 году Анатолий Николаевич успешно защищает докторскую диссертацию на тему «Суточный профиль артериального давления и барорефлекторная регуляция у больных гипертонической болезнью» (14.00.06 — «Кардиология», 03.00.13 — «Физиология человека и животных»), в которой впервые представлена новая концепция интерпретации и клинической значимости различных составляющих суточного профиля АД.

С 2002 года по настоящее время проф. А.Н. Рогоза руководит отделом новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. В этом направлении под его руководством и при непосредственном участии создаются и клинически апробируются: отечественная аппаратура для изучения периферического

кровообращения методом венозно-окклюзионной плевтизографии, первые протоколы изучения и количественной оценки вазомоторной функции эндотелия, первые в стране протоколы изучения микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии, сочетанные с комплексным изучением вязкости крови и плазмы, метод изучения барорефлекса с помощью «шейных камер», первый отечественный аппаратно-программный комплекс для анализа ночной пульсоксиметрии, первый в стране валидированный банк цифровых холтеровских записей, комплекс методов для изучения локальной, региональной и системной жесткости сосудов, комплексный подход с оперативным контролем показателей гемодинамики для изучения вегетативной регуляции.

А.Н. Рогоза внес решающий вклад в развитие метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в России. Под его непосредственным руководством и консультированием создавались и совершенствовались первые отечественные аппаратно-программные комплексы, алгоритмы обработки, принципы интерпретации, новые системы терминов и понятий, методические рекомендации. В настоящее время эти исследования позволяют полностью обеспечивать текущие и перспективные потребности России во всех компонентах СМАД, ставшего основным инструментом кардиологов при обследовании и лечении больных с АГ. Более того, российские разработки в данной области находят все более широкое признание за рубежом.

В настоящее время основные направления деятельности Анатолия Николаевича связаны с развитием «обсервационных» и «провокационных» методов, адаптированных для выявления генеза ортостатической неустойчивости и синкопальных состояний (совместно с проф. С.П. Голицыным и А.В. Певзнером), созданием систем быстрого обследования для выявления признаков ранних сосудистых поражений, разработкой и внедрением систем дистанционного наблюдения за показателями АД.

Важным направлением деятельности проф. А.Н. Рогозы является обучение специалистов. Долгие годы, с 1991 по 2016 год, он работал преподавателем кафедры инструментальных методов диагностики Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (ныне — РНИМУ им. Н.И. Пирогова). В настоящее время Анатолий Николаевич является лектором кафедры ультразвуковой и функциональной диагностики с курсом лучевой диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации, организатором курсов в области функциональной диагностики и оказывает регулярную консультативную помощь коллегам в качестве высокопрофессионального эксперта по научно-исследовательским работам.

Под его руководством подготовлено и защищено три докторские диссертации и 19 кандидатских. Профессор А.Н. Рогоза — автор более 350 научных трудов, имеет индексы научного цитирования в отечественных и международных базах РИНЦ (32), WoS (11), Scopus (10), RG Score (40). Имеет семь патентов на новые методы исследования.

Анатолий Николаевич — соавтор монографий, которые востребованы и высоко ценятся как в научной среде, так и среди врачей-практиков. Это первое отечественное «Национальное руководство по функциональной диагностике», монография «Функциональная диагностика», в которых освещены аспекты клинического применения функциональных методов исследования, руководства по кардиологии.

Анатолий Николаевич — член Российского и Европейского общества кардиологов, член президиума Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), является членом редколлегий ряда профильных журналов, регулярно выступает с докладами на конференциях и конгрессах. А.Н. Рогоза всем своим многолетним трудом заслужил большое уважение и авторитет среди коллег и специалистов из разных областей науки и техники.

В 2020 году Анатолий Николаевич награжден Почетной грамотой Президента Российской Федерации «За вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (COVID-19), самоотверженность и высокий профессионализм, проявленные при исполнении врачебного долга».

Необходимо отметить и общественную работу Анатолия Николаевича. Вот уже многие годы свою жизненную энергию и силы он отдает делу защиты интересов работников Центра на посту председателя профсоюзной организации трудового коллектива ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Сотрудники кардиоцентра с благодарностью относятся к нему за понимание, чуткость и высокие человеческие качества. Коллектив возглавляемого им отдела высоко ценит своего руководителя и надеется еще на долгие годы совместного творческого труда на пути интересных и нужных научных открытий и достижений.

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России и редколлегия журнала «Кардиологический вестник» тепло и искренне поздравляют глубокоуважаемого Анатолия Николаевича Рогозу с юбилеем, от всей души желают ему долгих лет здоровой и творческой жизни во имя здоровья граждан России!

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 в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить в прилагаемом бланке направления.

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

Права человека и животных. Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 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 подрисовочные подписи. В тексте на рисунки должны быть ссылки. Нумерация рисунков сквозная. Рисунки прикладываются отдельными файлами в формате TIFF, JPEG или PNG. Иллюстрации, созданные или обработанные средствами

Microsoft Office (в программах Word, 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 указываются метод окраски и увеличение. Все иллюстрации должны быть высокого качества. Фотографии должны иметь достаточное разрешение (>300 dpi), а цифровые и буквенные обозначения должны хорошо читаться при том размере, в котором иллюстрация будет напечатана в журнале. Если в рукописи приводятся рисунки (или таблицы) без изменения и адаптации, ранее опубликованные в других изданиях, автор обязан предоставить в редакцию разрешение правообладателя на публикацию данного изображения в журнале «Кардиологический вестник», в противном случае это будет считаться плагиатом. Письма с разрешениями должны сопровождать рукопись. В случае если приводятся адаптированные иллюстрации (или таблицы), необходимо указывать «Адаптировано из ...».

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

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

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

Данный блок информации должен быть представлен как на русском, так и на английском языках. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BSI (British Standards Institution). На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф. И. О. полностью на русском языке

и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов). Для корреспонденции указать координаты ответственного автора (звание, должность, место работы, адрес электронной почты; номер мобильного телефона для редакции).

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

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

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

8. Библиографические списки составляются с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиография должна содержать помимо основополагающих работ публикации за последние 5 лет.

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

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

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице

(романским алфавитом). Англоязычная часть библиографического описания ссылки должна находиться непосредственно после русскоязычной части в 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 странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют

выходные данные: год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического описания 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., Сюндюкова 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.)].