

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



2

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.  
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,  
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

**Учредители:**

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 0,985
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 4

**SCOPUS:**

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

**Главный редактор:** В.И. Стародубов

**Заместитель главного редактора:** В.В. Береговых

**Научные редакторы:** А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

**Ответственный секретарь:** И.А. Склиник

**Редакционная коллегия:**

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

**Редакционный совет:**

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

**Зарубежные члены редакционной коллегии:**

Р. Валента, Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

**Выпускающий редактор:** Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректоры:** Т.Г. Паркани, Э.Р. Претро

## 2023/ТОМ 78/№2

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помеш. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz).

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly since 1946.*

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index (Web of Science).

**Founders:**

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics  
of Ministry of Health of the Russian Federation

**SCOPUS:**

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

**Editor-in-chief:** V.I. Starodubov

**Deputy editor-in-chief:** V.V. Beregovykh

**Scientific editors:** A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

**Editorial secretary:** I.A. Sklyanik

**Editorial board:**

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

**Editorial council:**

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

**Publishing editor:** N.I. Tkacheva; **Designer:** F.A. Ignashchenko; **Proof-readers:** T.G. Parkani, E.R. Pretro

---

## 2023 / 78 (2)

---

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Str., 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz).

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
ХИРУРГИИ**

**CARDIOLOGY  
AND CARDIOVASCULAR SURGERY:  
CURRENT ISSUES**

*А.Н. Мальцева, К.В. Копьева, А.В. Мочула, Е.В. Гракова,  
К.В. Завадовский, С.В. Попов*

Ассоциация кальциевого индекса  
и миокардиального кровотока  
при необструктивном атеросклеротическом  
поражении коронарных артерий

*A.N. Maltseva, K.V. Kopeva, A.V. Mochula, E.V. Grakova,  
K.V. Zavadovsky, S.V. Popov*

Association of Calcium Index  
and Myocardial Blood Flow  
in Non-Obstructive Atherosclerotic Lesion of the  
Coronary Arteries

85

*В.Ю. Мячикова, А.Л. Маслянский, С.В. Майрина,  
Л.Б. Митрофанова, А.А. Костарева, О.М. Моисеева*

Аутоиммунный и аутовоспалительный генез  
миокардитов и перикардитов

*V.Yu. Myachikova, A.L. Maslyanskiy, S.V. Mairina,  
L.B. Mitrofanova, A.A. Kostareva, O.M. Moiseeva*

Autoimmune and Autoinflammatory Genesis  
of Myocarditis and Pericarditis

96

*А.Г. Филатов, Е.З. Голухова*

Интервенционные подходы в лечении  
фибрилляции предсердий

*A.G. Filatov, E.Z. Golukhova*

Interventional approaches  
in atrial fibrillation

106

83

*К.В. Шаталов, И.В. Арнаутова, М.А. Абдуразаков*

Мини-инвазивная хирургия септальных пороков  
сердца у детей (обзор литературы)

*K.V. Shatalov, I.V. Arnautova, M.A. Abdurazakov*

Minimally Invasive Surgery for Septal Defects Inchild:  
Literature Review

114

*Д.А. Сычев, С.В. Батюкина, О.Д. Остроумова,  
К.Б. Мирзаев, А.И. Кочетков, Ш.П. Абдуллаев,  
Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, А.В. Асоскова,  
Н.П. Денисенко, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева*

Персонализация антикоагулянтной терапии  
прямыми оральными антикоагулянтами  
у пациентов с фибрилляцией предсердий  
и хронической болезнью почек на основе  
фармакогенетического тестирования

*D.A. Sychev, S.V. Batyukina, O.D. Ostroumova,  
K.B. Mirzaev, A.I. Kochetkov, Sh.P. Abdullaev,  
J.A. Sozaeva, P.O. Bochkov, A.V. Asoskova,  
N.P. Denisenko, E.Y. Ebzeeva, M.S. Chernyaeva*

Personalization of Anticoagulant Therapy  
with Direct Oral Anticoagulants in Patients  
with Atrial Fibrillation  
and Chronic Kidney Disease Based  
on Pharmacogenetic Testing

120

*Ю.И. Бузиашвили, И.С. Стилиди, С.Т. Мацкеплишвили,  
Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Е.В. Артамонова,  
Ф.Р. Акилджонов, А.А. Рахманжанов, Е.З. Голухова*

Сердечно-сосудистые и онкологические  
заболевания — фокус на модифицируемых  
факторах риска и современные патогенетические  
аспекты

*Yu.I. Buziashvili, I.S. Stilidi, S.T. Matskeplishvili,  
E.U. Asymbekova, E.F. Tugeeva, E.V. Artamonova,  
F.R. Akildzhonov, A.A. Rakhmonjonov, E.Z. Golukhova*

Cardiovascular and oncological  
diseases — focus on modifiable  
risk factors and modern pathogenetic  
aspects

132

*Л.В. Антонова, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш*

Тканеинженерные конструкции для нужд  
сердечно-сосудистой хирургии: возможности  
персонификации и перспективы использования

*L.V. Antonova, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash*

Tissue-Engineered Constructions for the Needs  
of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization  
and Prospects for Use (Problem Article)

141

*Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, О.Р. Эшматов,  
И.В. Степанов, Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва,  
С.А. Афанасьев, С.В. Попов*

Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование)

*E.A. Archakov, R.E. Batalov, O.R. Eshmatov,  
I.V. Stepanov, E.F. Muslimova, T.U. Rebrova,  
S.A. Afanasyev, S.V. Popov*

Efficacy of catheter treatment of atrial fibrillation in patients with myocarditis depending on the adrenoreaction of the body (a prospective single-center study)

**151**

А.Н. Мальцева, К.В. Копьева, А.В. Мочула,  
Е.В. Гракова, К.В. Завадовский, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

# Ассоциация кальциевого индекса и миокардиального кровотока при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий

**Обоснование.** За последние несколько лет появились данные, демонстрирующие, что даже в отсутствие тяжелой обструкции коронарного русла у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (< 50%) имеется значимый риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС). С этой точки зрения к таким пациентам необходимо относиться весьма настороженно и искать новые пути стратификации риска и предупреждения развития НССС. **Цель исследования** — изучить ассоциацию кальциноза коронарных артерий с показателями миокардиального кровотока (МК) и резерва МК (РМК) у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. **Методы.** В исследование были включены пациенты ( $n = 52$ ) с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (< 50%), по данным МСКТ-КТ. Всем пациентам была выполнена динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда по двухдневному протоколу «покой—нагрузка» с радиофармацевтическим препаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изотинтрил и фармакологическим стресс-тестом (аденозинтрифосфат 160 мкг/кг/мин) для определения количественных показателей МК и РМК. В зависимости от кальциевого индекса (КИ) были сформированы три группы пациентов: 1 — без кальциноза коронарных артерий (КИ = 0 ед. Агатстона), 19 пациентов; 2 — кальциноз коронарных артерий легкой степени (КИ = 1–100 ед. Агатстона), 21 пациент; 3 — кальциноз коронарных артерий умеренной степени (КИ = 101–400 ед. Агатстона), 12 пациентов. **Результаты.** В исследование было включено 52 пациента (возраст —  $55,0 \pm 9,8$  года, 36 мужчин). Группы статистически значимо ( $p < 0,05$ ) различались между собой по количественным сцинтиграфическим показателям: стресс-МК, РМК и  $\Delta$ МК. При анализе групп по парам было установлено, что стресс-МК и  $\Delta$ МК достоверно ниже в группе с умеренным кальцинозом коронарных артерий по сравнению с группой без кальциноза коронарных артерий, а РМК ниже в группе с умеренным кальцинозом коронарных артерий по сравнению с группами без кальциноза коронарных артерий и с легким кальцинозом коронарных артерий. При корреляционном анализе выявлены значимые взаимосвязи между КИ и сцинтиграфическими показателями: стресс-МК ( $\rho = -0,46$ ;  $p = 0,003$ ), РМК ( $\rho = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ),  $\Delta$ МК ( $\rho = -0,48$ ;  $p = 0,0008$ ), SSS ( $\rho = 0,34$ ;  $p = 0,02$ ) и SDS ( $\rho = 0,28$ ;  $p = 0,046$ ). **Заключение.** Даже при необструктивном поражении коронарных артерий, выявленном при помощи МСКТ-КТ, имеет место снижение МК и РМК, обратно пропорциональное уровню КИ, что можно рассматривать как ранний маркер нарушения вазодилатирующего резерва, которое развивается при атеросклерозе коронарных артерий.

**Ключевые слова:** кальциевый индекс, резерв миокардиального кровотока, микроваскулярная дисфункция, ОФЭКТ, МСКТ-коронарография  
**Для цитирования:** Мальцева А.Н., Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В., Попов С.В. Ассоциация кальциевого индекса и миокардиального кровотока при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. Вестник РАМН. 2023;78(2):85–95. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn3513>

## Обоснование

За последние несколько лет появились данные, демонстрирующие, что даже в отсутствие тяжелой обструкции коронарного русла у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (< 50%) имеется значимый риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) [1]. С этой точки зрения к таким пациентам необходимо относиться весьма настороженно и искать новые пути стратификации риска и предупреждения развития НССС.

Метаболическое нарушение обмена липидов между печенью и кровеносными сосудами приводит к образованию атеросклеротических бляшек в аорте и ее ветвях, которые в дальнейшем проходят трансформацию от мягкотканной структуры к кальцинированной. M. Navel et al. показали, что пациенты с высоким содержанием кальция в коронарных артериях имеют большую вероятность наличия обструктивного стенозирования коронарных артерий и выраженной стресс-индуцированной ишемии [2]. Количественная оценка кальциноза коронарных артерий

путем получения значения кальциевого индекса (КИ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии сердца входит как в европейские, так и российские рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и является информативным и простым для использования методом исследования [3–5].

При необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий возможно развитие микроваскулярной дисфункции (МД), которая представляет собой снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и усиление вазоконстрикторного эффекта вследствие влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7]. Поэтому при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий нужно уделять внимание не только анатомической оценке коронарного русла, но и диагностическим исследованиям, направленным на выявление МД, это поможет в будущем проводить дополнительную селекцию и выделять пациентов повышенного риска.

Радионуклидные методы исследования, в частности позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и дина-

мическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), открыли возможность проводить неинвазивную оценку регионального и глобального миокардиального кровотока (МК) в абсолютных значениях (мл/мин/г) и резерва миокардиального кровотока (РМК), что позволяет идентифицировать МД [8, 9].

Ранее было показано, что сниженные значения МК и РМК по данным ПЭТ ассоциированы с коронарным кальцинозом и между ними существует слабой силы обратная корреляция [10–12]. Хотя исследования МК и РМК при помощи ПЭТ хорошо клинически валидизированы и имеют прогностическую значимость, их широкому применению препятствуют высокая стоимость и низкая доступность данного метода. Альтернативный подход к изучению МК и РМК — использование технологии динамической ОФЭКТ на гамма-камерах с полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (CZT) [8]. В то же время отсутствуют работы по изучению взаимоотношений между коронарным кальцинозом и показателями МК и РМК, полученных методом динамической CZT ОФЭКТ миокарда, у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

**Цель исследования** — изучить ассоциацию кальциноза коронарных артерий с показателями миокардиального кровотока и резерва у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

## Методы

### Дизайн исследования

В проспективное исследование вошли пациенты с подозрением на стабильную ИБС, которым в 2020–2022 гг. с целью диагностики атеросклероза коронарных артерий

была выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца по протоколу определения кальциноза коронарных артерий и коронарной ангиографии (МСКТ-КТ). Для дальнейшего анализа отобраны пациенты с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (< 50%).

### Критерии соответствия

Критерии исключения: обструктивное поражение коронарных артерий ( $\geq 50\%$ ); КТ-признаки гипертрофии или дилатации левого желудочка (ЛЖ); фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) < 50%; неконтролируемая/резистентная артериальная гипертензия; декомпенсированный сахарный диабет первого/второго типа; морбидное ожирение (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>); хроническая болезнь почек > 2 стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>); инфаркт миокарда в анамнезе; состояние после реваскуляризации миокарда; наличие врожденной/приобретенной клапанной патологии; кардиомиопатии; воспалительные заболевания миокарда; противопоказания к введению аденозинтрифосфата.

### Условия проведения

В соответствии с научным протоколом всем пациентам, отвечающим указанным критериям, были выполнены анализ липидного профиля и перфузионная сцинтиграфия миокарда (по двухдневному протоколу «покой–нагрузка») с динамической записью первого прохождения болюса радиофармацевтического препарата по камерам сердца и определением количественных показателей МК и РМК.

### Описание медицинского вмешательства

Все исследования были выполнены на гибридном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), оснащенном КТ-частью с 64 рядами детекторов и ОФЭКТ-частью с высокочувствитель-

A.N. Maltseva, K.V. Kopeva, A.V. Mochula, E.V. Grakova, K.V. Zavadovsky, S.V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

## Association of Calcium Index and Myocardial Blood Flow in Non-Obstructive Atherosclerotic Lesion of the Coronary Arteries

**Background.** Over the past few years, scientific data have demonstrated that patients with non-obstructive coronary artery disease can have high risk for adverse cardiovascular events (ACE) despite the absence of severe coronary obstruction. From this point of view, some patients require special monitoring and treatment; we have to find new methods for stratification of the risk of ACE. **Aims** — to study the association of coronary artery calcification (CCA) with indicators of myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR) in patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD). **Methods.** The study included patients (n = 52) with non-obstructive CAD (< 50%), identified by CCTA. All patients received dynamic myocardial SPECT according to the two-day “rest-stress” protocol with the radiopharmaceutical agent 99mTc-methoxy-isobutyl-isotriazole and the pharmacological stress-test (adenosine triphosphate 160 mcg/kg/min) to determine quantitative indicators of MBF and MFR. Depending on the calcium index (CI), three groups of patients were formed: 1 — without CCA (CI = 0 Agatston units), 19 patients; 2 — Mild CCA (CI = 1–100 Agatston units), 21 patients; 3 — Moderate CCA (CI = 101–400 Agatston units), 12 patients. **Results.** The study included 52 patients (age 55.0 ± 9.8 years, 36 men). The groups differed statistically significantly (p < 0.05) in terms of quantitative scintigraphic parameters: stress-MBF, MFR and ΔMBF. When analyzing the groups in pairs, it was found that stress-MBF and ΔMBF were significantly lower in the group with moderate CCA compared to the group without CCA, and MFR was lower in the group with moderate CCA compared to the groups without CCA and with mild CCA. Correlation analysis revealed significant relationships between CI and scintigraphic parameters: stress-MBF (ρ = -0.46; p = 0.003), MFR (ρ = -0.48; p = 0.001), ΔMBF (ρ = -0.48; p = 0.0008), SSS (ρ = 0.34; p = 0.02) and SDS (ρ = 0.28; p = 0.046). **Conclusions.** Even with non-obstructive CAD, identified by CCTA, there is a decrease in MBF and MFR inversely proportional to the level of CI, which can be considered as an early marker of impaired vasodilation reserve of the vascular wall, which develops in atherosclerosis of the coronary artery.

**Keywords:** calcium index, myocardial flow reserve, microvascular dysfunction, SPECT, MSCT coronary angiography

**For citation:** Maltseva AN, Kopeva KV, Mochula AV, Grakova EV, Zavadovsky KV, Popov SV. Association of Calcium Index and Myocardial Blood Flow in Non-Obstructive Atherosclerotic Lesion of the Coronary Arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):85–95. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn3513>

ными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридными детекторами (CZT-детекторы).

### **Количественная оценка кальциноза коронарных артерий**

Для определения КИ выполняли бесконтрастную компьютерную томографию области сердца с проспективной ЭКГ-синхронизацией и дальнейшей реконструкцией в 75% фазу R–R-интервала сердечного цикла. Запись проводили от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы с задержкой дыхания (6–8 с) в пошаговом режиме с толщиной срезов 2,5 мм и временем вращения трубки 0,4 с. Напряжение в трубке — 120 кВ, сила тока — 435 мА. Лучевая нагрузка исследования составила 0,68 мЗв.

Анализ КИ проводили по методу Агатстона на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) в программе SmartScore 4.0 (в ед. Агатстона) [13]. В результате обработки получили данные о кальцинозе коронарных артерий по сосудистым регионам (ствол левой коронарной артерии, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия и правая коронарная артерия) и суммарно по коронарному руслу.

### **Динамическая ОФЭКТ миокарда**

Подготовка пациентов, протокол исследования, запись, обработка стандартных и динамических скинтиграфических данных подробно изложены в предыдущих работах [14].

Динамическую ОФЭКТ проводили по двухдневному протоколу «покой–нагрузка» с радиофармацевтическим препаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил; для проведения нагрузочной пробы использовали инфузию аденозинтрифосфата (160 мкг/кг/мин) в течение 4 мин.

Для получения абсолютных значений МК использовали модель Net Retention с коррекцией аттенуации. Параметры математической модели подробно описаны нами ранее [14]. Анализ проводили с использованием программного обеспечения 4DM Reserve v. 2015 и Corridor 4DM SPECT (INVIA, Ann Arbor, MI, USA).

В результате постпроцессинговой обработки получили глобальные и регионарные скинтиграфические данные, отражающие миокардиальную перфузию и кровоток. Регионарные показатели рассчитывали по сосудистым бассейнам, соответствующим передней нисходящей, огибающей и правой коронарным артериям. По данным стандартной перфузионной скинтиграфии миокарда (ПСМ) оценили глобальные (SSS, SRS, SDS) и регионарные (SS, RS, DS) индексы, по данным динамической ОФЭКТ — количественные глобальные и регионарные показатели: миокардиальный кровоток при нагрузке (стресс-МК), миокардиальный кровоток в покое (покой-МК), резерв миокардиального кровотока (РМК): отношение стресс-МК/покой-МК, разница между стресс-МК и покой-МК ( $\Delta$ МК). Дополнительно определяли скинтиграфические параметры функции ЛЖ при нагрузке: ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО).

### **Анализ в подгруппах**

В зависимости от тяжести кальциноза коронарных артерий были сформированы три группы пациентов: 1 — без кальциноза коронарных артерий (КИ = 0 ед. Агатстона); 2 — кальциноз коронарных артерий легкой степени (КИ = 1–100 ед. Агатстона); 3 — кальциноз коронарных артерий умеренной степени (КИ = 101–400 ед. Агатстона).

### **Этическая экспертиза**

Исследование выполнено в соответствии с положением Хельсинкской декларации, научный протокол одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 204 от 18 ноября 2020 г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Анализ диагностических изображений выполнен с использованием научно-исследовательского оборудования «Медицинская геномика» на базе Центра коллективного пользования.

### **Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Согласно литературным данным, статистическая мощность исследования объема выборки составила  $p = 0,8–0,9$ .

**Методы статистического анализа данных.** Статистическую обработку результатов проводили в программах Statistica 10.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA) и Jamovi ver. 2.2.5.0 (The Jamovi Project, Australia). Для проверки нормальности выборочных значений использовали критерий Шапиро–Уилка. При описании количественных показателей использовали среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ) для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения; медиану ( $Me$ ) и межквартильные интервалы ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Качественные данные представляли абсолютными и относительными частотами (%). Анализ статистической значимости межгрупповых различий проводили с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса и Геймса–Хоуэлла для количественных признаков и критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера для качественных признаков. Для анализа корреляционных связей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## **Результаты**

### **Объекты (участники) исследования**

В исследование было включено 52 пациента (возраст —  $55,0 \pm 9,8$  года, 36 мужчин), соответствующих критериям включения и исключения. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Группу без кальциноза коронарных артерий составили 19 пациентов (возраст —  $49,7 \pm 8,0$  года, 14 мужчин); группу с легким кальцинозом коронарных артерий — 21 пациент (возраст —  $55,7 \pm 10,0$  года, 16 мужчин); группу с умеренным кальцинозом коронарных артерий — 12 пациентов (возраст  $62,2 \pm 7,6$  года, 6 мужчин). Пациенты с умеренным кальцинозом коронарных артерий были статистически значимо старше по сравнению с таковыми в первой и второй группах ( $p = 0,001$ ). По частоте наличия факторов риска ССЗ группы статистически значимо не различались, кроме факта курения, за счет отсутствия курящих пациентов в группе с умеренным ККА ( $n = 12$ , мужчин 50%).

По данным анализа липидного профиля в сыворотке крови (на момент проведения исследования) отмечалось статистически значимое ( $p = 0,03$ ) преобладание пациентов с нарушениями липидного обмена в группах без кальциноза коронарных артерий и легкого кальциноза коронарных артерий по сравнению с пациентами с умеренным кальцинозом коронарных артерий — 63; 71 и 25% соответственно. Пациенты были сопоставимы по получаемой медикаментозной терапии за исключением статинов



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты (n = 52)	I группа: КИ 0 (n = 19)	II группа: КИ 1–100 (n = 21)	III группа: КИ 101–400 (n = 12)	Критерий Краскела–Уоллиса (p-value)
Возраст, годы	55,0 ± 9,8	49,7 ± 8,0	55,7 ± 10,0	62,2 ± 7,6	<b>0,001</b>
Мужской пол, n (%)	36 (69)	14 (74)	16 (76)	6 (50)	0,25
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (75)	12 (63)	17 (81)	10 (83)	0,13
САД, мм рт. ст.	120,0 (120,0; 130,0)	125,0 (120,0; 130,0)	120,0 (115,0; 130,0)	120,0 (120,0; 140,0)	0,66
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (75,0; 80,0)	80,0 (80,0; 80,0)	80,0 (75,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,65
Дислипидемия (на момент исследования), n (%)	30 (58)	12 (63)	15 (71)	3 (25)	<b>0,03</b>
ОХС, ммоль/л	4,8 (3,8; 6,0)	5,3 (3,4; 6,1)	4,9 (4,3; 6,4)	4,0 (3,6; 4,9)	0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 (1,7; 3,7)	3,3 (1,7; 3,8)	3,0 (2,5; 3,6)	1,8 (1,5; 2,6)	0,16
Курение, n (%)	15 (29)	6 (32)	9 (43)	0 (0)	<b>0,03</b>
Отягощенная наследственность, n (%)	35 (67)	12 (63)	17 (81)	6 (50)	0,21
Ожирение (ИМТ ≥ 30,0 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	17 (33)	6 (32)	5 (24)	6 (50)	0,24
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (27,2; 30,9)	28,6 (28,1; 30,5)	28,4 (27,0; 30,1)	30,5 (27,4; 33,4)	0,29
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	5 (10)	0 (0)	4 (19)	1 (8)	0,11
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (8)	0 (0)	2 (10)	2 (17)	0,19
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,5; 6,2)	5,7 (5,1; 6,2)	6,1 (5,5; 6,5)	5,6 (5,4; 6,1)	0,23
ФВ ЛЖ (по данным Эхо-КГ), %	66,0 (64,0; 67,0)	65,5 (64,5; 67,5)	66,0 (64,0; 67,0)	65,0 (65,0; 67,0)	0,92
<b>Медикаментозная терапия</b>					
Бета-адреноблокаторы, n (%)	20 (38)	5 (26)	11 (52)	4 (33)	0,18
иАПФ, n (%)	12 (23)	5 (26)	4 (19)	3 (25)	0,86
БРА II, n (%)	7 (13)	1 (5)	4 (19)	2 (17)	0,37
Диуретики, n (%)	4 (8)	0 (0)	3 (14)	1 (8)	0,23
Статины, n (%)	28 (54)	10 (53)	8 (38)	10 (83)	<b>0,02</b>
Доля больных, достигших целевых значений липидного профиля на фоне терапии статинами, n (%)	19 (68)	7 (70)	4 (50)	8 (80)	0,39
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	10 (19)	2 (11)	4 (19)	4 (33)	0,23

Примечание. n — количество пациентов; p-value — уровень статистической значимости; БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина; ДАД — диастолическое артериальное давление; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ — индекс массы тела; КИ — коронарный индекс, ед. Агатстона; ОХС — общий холестерин; САД — систолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХС ЛПНП — холестерин липопротеины низкой плотности; Эхо-КГ — эхокардиография.

(p = 0,02), которые чаще получали пациенты группы с умеренным кальцинозом коронарных артерий— 53, 38 и 83% в первой, второй и третьей группах соответственно.

**Основные результаты исследования**

По данным МСКТ-КГ наблюдалось статически значимое более выраженное поражение коронарных артерий: значения максимального сужения коронарных артерий были прямо пропорциональны увеличению КИ (p = 0,04): 20,0% (0,0; 40,0); 30,0% (25,0; 40,0) и 40,0% (37,5; 45,0) в каждой группе соответственно.

Анализ глобальных данных ОФЭКТ миокарда представлен в табл. 2. Стандартные показатели ПСМ, покой-МК, а также характеристики гемодинамики и сократимости ЛЖ не различались между группами. При этом наблюдались статистически значимые (p < 0,05) различия по количественным показателям динамической ОФЭКТ: стресс-МК, РМК и ΔМК. При анализе групп по параметру было установлено, что стресс-МК и ΔМК достоверно ниже в группе с умеренным кальцинозом коронарных артерий по сравнению с группой без кальциноза коронарных артерий, а РМК ниже в группе с умеренным каль-

Таблица 2. Анализ глобальных данных МСКТ-КГ и ОФЭКТ миокарда

Показатель	Все пациенты (n = 52)	I группа: КИ 0 (n = 19)	II группа: КИ 1–100 (n = 21)	III группа: КИ 101–400 (n = 12)	Критерий Краскела– Уоллиса (p-value)	Критерий Геймса–Хоуэлла (p-value)		
						Группы I и II	Группы I и III	Группы II и III
Кальциевый индекс, ед. Агатстона	17,0 (0,0; 75,0)	0,0 (0,0; 0,0)	40,0 (14,0; 62,0)	249,0 (114,0; 295,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальный стеноз коронарных артерий, %	35,0 (15,0; 42,5)	20,0 (0,0; 40,0)	30,0 (25,0; 40,0)	40,0 (37,5; 45,0)	0,04	0,64	0,006	0,02
SSS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	1,5 (0,0; 2,5)	0,13	0,14	0,25	0,99
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,50	0,59	0,59	0,99
SDS, баллы	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,0)	0,5 (0,0; 2,5)	0,19	0,13	0,37	0,99
ФВ ЛЖ, %	68,0 (64,0; 72,5)	69,0 (64,0; 75,0)	67,0 (64,0; 69,0)	69,0 (61,0; 72,5)	0,43	0,79	0,63	0,92
КДО, мл	107,5 (98,0; 123,0)	110,0 (103,0; 124,0)	105,0 (95,0; 132,0)	106,5 (99,0; 112,5)	0,39	0,98	1,0	0,99
КСО, мл	35,0 (28,0; 45,5)	37,0 (27,0; 48,0)	36,0 (31,0; 46,0)	32,0 (28,5; 43,0)	0,80	0,62	0,83	0,99
Стресс-МК, мл/мин/г	1,35 (1,05; 1,61)	1,52 (1,31; 1,66)	1,33 (1,02; 1,63)	0,91 (0,64; 1,4)	0,04	0,27	0,03	0,21
Покой-МК, мл/мин/г	0,56 (0,39; 0,74)	0,51 (0,38; 0,77)	0,46 (0,37; 0,62)	0,57 (0,47; 0,82)	0,47	0,73	0,69	0,35
РМК	2,51 (1,88; 3,08)	2,84 (2,18; 3,9)	2,54 (2,18; 3,08)	1,6 (1,48; 2,07)	0,003	0,45	0,002	0,003
ΔМК, мл/мин/г	0,77 (0,49; 1,2)	0,83 (0,73; 1,26)	0,78 (0,49; 1,3)	0,55 (0,21; 0,85)	0,02	0,89	0,03	0,07

Примечание. n — количество пациентов; p-value — уровень статистической значимости; SDS — разница баллов между нагрузкой и покоем; SRS — сумма баллов в покое; SSS — сумма баллов при нагрузке; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК — миокардиальный кровоток в покое; РМК — резерв миокардиального кровотока; стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК.

цинозом коронарных артерий по сравнению с группами без кальциноза коронарных артерий и с легким кальцинозом коронарных артерий.

Для оценки регионарных данных динамической ОФЭКТ миокарда было проанализировано 156 сосудистых регионов (табл. 3). Стандартные показатели ПСМ и покой-МК не различались между группами. Как и при глобальном анализе, группы статистически значимо различались по скинтиграфическим показателям динамической ОФЭКТ миокарда: стресс-МК, РМК и ΔМК. При анализе групп по парам было установлено, что стресс-МК достоверно ниже в регионах с умеренным кальцинозом коронарных артерий по сравнению с регионами без кальциноза коронарных артерий, а РМК и ΔМК ниже в регионах с умеренным кальцинозом коронарных артерий по сравнению с регионами без кальциноза коронарных артерий и с легким кальцинозом коронарных артерий.

При корреляционном анализе глобальных показателей были выявлены значимые взаимосвязи между КИ и скинтиграфическими показателями: стресс-МК ( $\rho = -0,46$ ;  $p = 0,003$ ); РМК ( $\rho = -0,48$ ;  $p = 0,001$ ); ΔМК ( $\rho = -0,48$ ;  $p = 0,0008$ ); SSS ( $\rho = 0,34$ ;  $p = 0,02$ ) и SDS ( $\rho = 0,28$ ;  $p = 0,046$ ), также максимальный стеноз имел обратную отрицательную взаимосвязь с РМК ( $\rho = -0,30$ ;  $p = 0,04$ ) (рис. 1).

При корреляционном анализе регионарных показателей выявленные взаимосвязи между КИ и скинтиграфическими показателями были слабее, но оставались ста-

тистически значимыми: стресс-МК ( $\rho = -0,20$ ;  $p = 0,01$ ); РМК ( $\rho = -0,22$ ;  $p = 0,008$ ); ΔМК ( $\rho = -0,24$ ;  $p = 0,003$ ) и SS ( $\rho = 0,16$ ;  $p = 0,04$ ) (рис. 2).

Клинические примеры пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий и наличием кальциноза коронарных артерий представлены на рис. 3, 4.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

В данной работе впервые у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий был выполнен анализ взаимосвязи степени кальциноза коронарных артерий с количественными показателями МК по данным динамической СЗТ ОФЭКТ миокарда. Как на глобальном, так и регионарном уровнях было установлено наличие обратной отрицательной взаимосвязи КИ со стресс-МК, РМК и ΔМК.

### Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты согласуются с предыдущими работами, которые показали, что с увеличением КИ снижаются скинтиграфические показатели стресс-МК и/или РМК по данным ПЭТ как при глобальном, так и при регионарном анализе [10–12]. В исследовании Z. Curillova et al. в группе пациентов с подозрением на ИБС также была установлена значимая обратная отрицательная вза-

Таблица 3. Анализ регионарных данных МСКТ-КГ и ОФЭКТ миокарда

Показатель	Все регионы (n = 156)	I группа: КИ 0 (n = 101)	II группа: КИ 1–100 (n = 41)	III группа: КИ 100–400 (n = 14)	Критерий Краскела– Уоллиса (p-value)	Критерий Геймса–Хоуэлла (p-value)		
						Группы I и II	Группы I и III	Группы II и III
Кальциевый индекс, ед. Агатстона	0,0 (0,0; 17,0)	0,0 (0,0; 0,0)	20,0 (10,0; 45,0)	179,0 (119,0; 213,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Максимальный стеноз коронарных артерий, %	0,0 (0,0; 32,5)	0,0 (0,0; 15,0)	30,0 (10,0; 45,0)	40,0 (35,0; 45,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,03
SS, баллы	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,18	0,36	0,40	0,79
RS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,10	0,99	0,51	0,48
DS, баллы	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,28	0,24	0,57	0,95
Стресс-МК, мл/мин/г	1,40 (1,08; 1,74)	1,47 (1,16; 1,75)	1,34 (0,93; 1,72)	0,10 (0,67; 1,67)	0,03	0,62	0,04	0,19
Покой-МК, мл/мин/г	0,55 (0,41; 0,77)	0,56 (0,43; 0,76)	0,53 (0,40; 0,66)	0,62 (0,38; 0,98)	0,51	0,87	0,67	0,54
РМК	2,39 (1,82; 3,12)	2,53 (1,91; 3,46)	2,38 (1,95; 2,83)	1,76 (1,49; 2,12)	0,004	0,22	<0,001	0,01
ΔМК, мл/мин/г	0,76 (0,49; 1,15)	0,81 (0,59; 1,18)	0,73 (0,48; 1,08)	0,43 (0,18; 0,69)	0,003	0,52	0,004	0,03

Примечание. n — количество пациентов; p-value — уровень статистической значимости; DS — разница баллов между нагрузкой и покоем; RS — сумма баллов в покое; SS — сумма баллов при нагрузке; МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; покой-МК — миокардиальный кровоток в покое; РМК — резерв миокардиального кровотока; стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК; п/ж — статистически значимые различия.

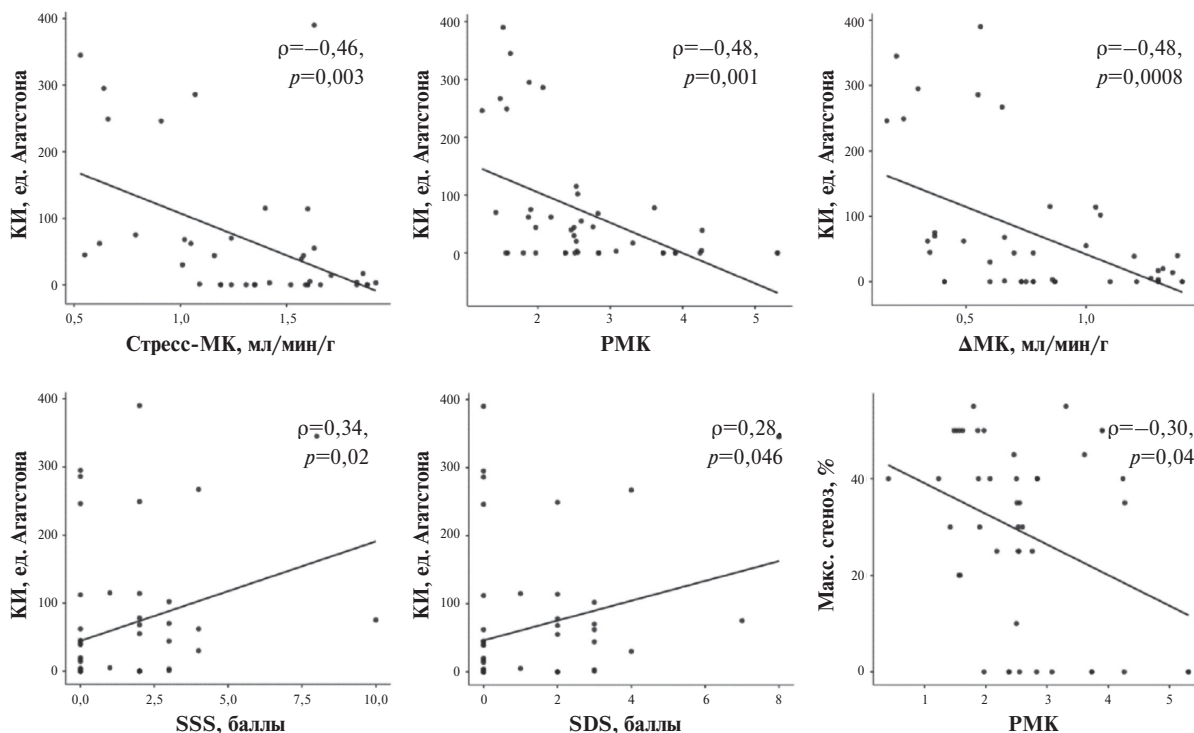


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи глобальных показателей МСКТ-КГ и динамической ОФЭКТ миокарда

Примечание. p-value — уровень статистической значимости; ρ — коэффициент корреляции Спирмена; SDS — разница баллов между нагрузкой и покоем; SSS — сумма баллов при нагрузке; КИ — кальциевый индекс; Макс. стеноз — максимальный стеноз коронарных артерий; МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; РМК — резерв миокардиального кровотока; стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке; ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК.

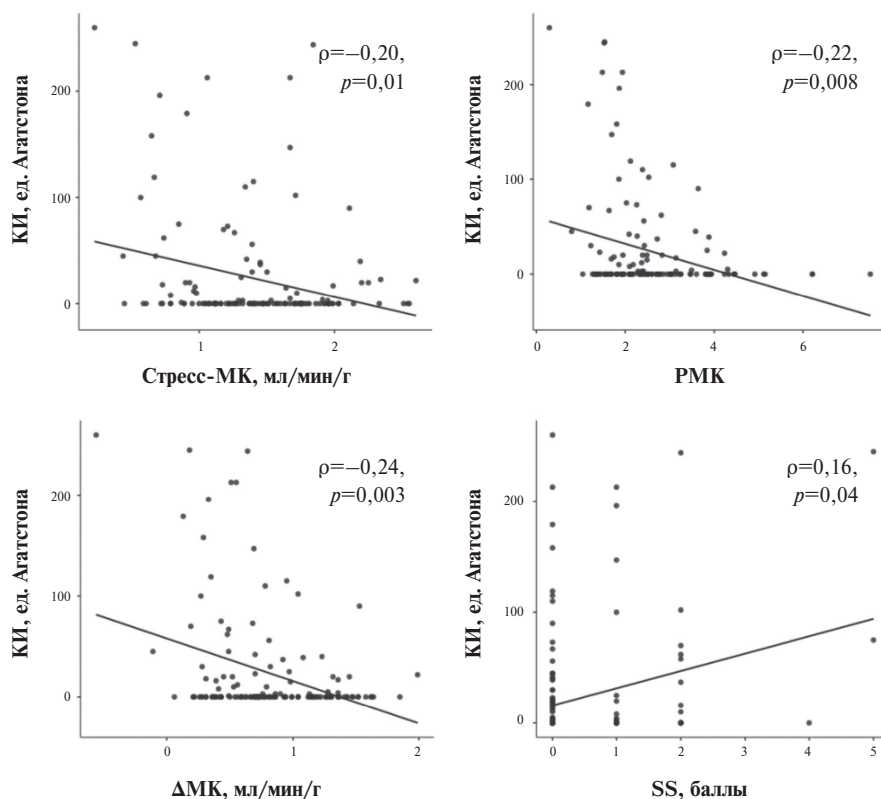


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи регионарных показателей МСКТ-КГ и динамической ОФЭКТ миокарда

Примечание.  $p$ -value — уровень статистической значимости;  $\rho$  — коэффициент корреляции Спирмена; SS — сумма баллов при нагрузке; КИ — кальциевый индекс; МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; РМК — резерв миокардиального кровотока; стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке;  $\Delta$ МК — разница стресс-МК и покой-МК.

имосвязь КИ со стресс-МК ( $\rho = -0,31$ ;  $p = 0,0002$ ) и РМК ( $\rho = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ) по данным ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  [10]. Важно отметить, что как в нашем исследовании, так и в работе Z. Curillova et al. показано, что ассоциация КИ и скintiграфических показателей имела слабую силу, что может указывать на то, что в снижении стресс-МК и РМК играет роль совокупность клинических данных, в том числе факторы риска ССЗ.

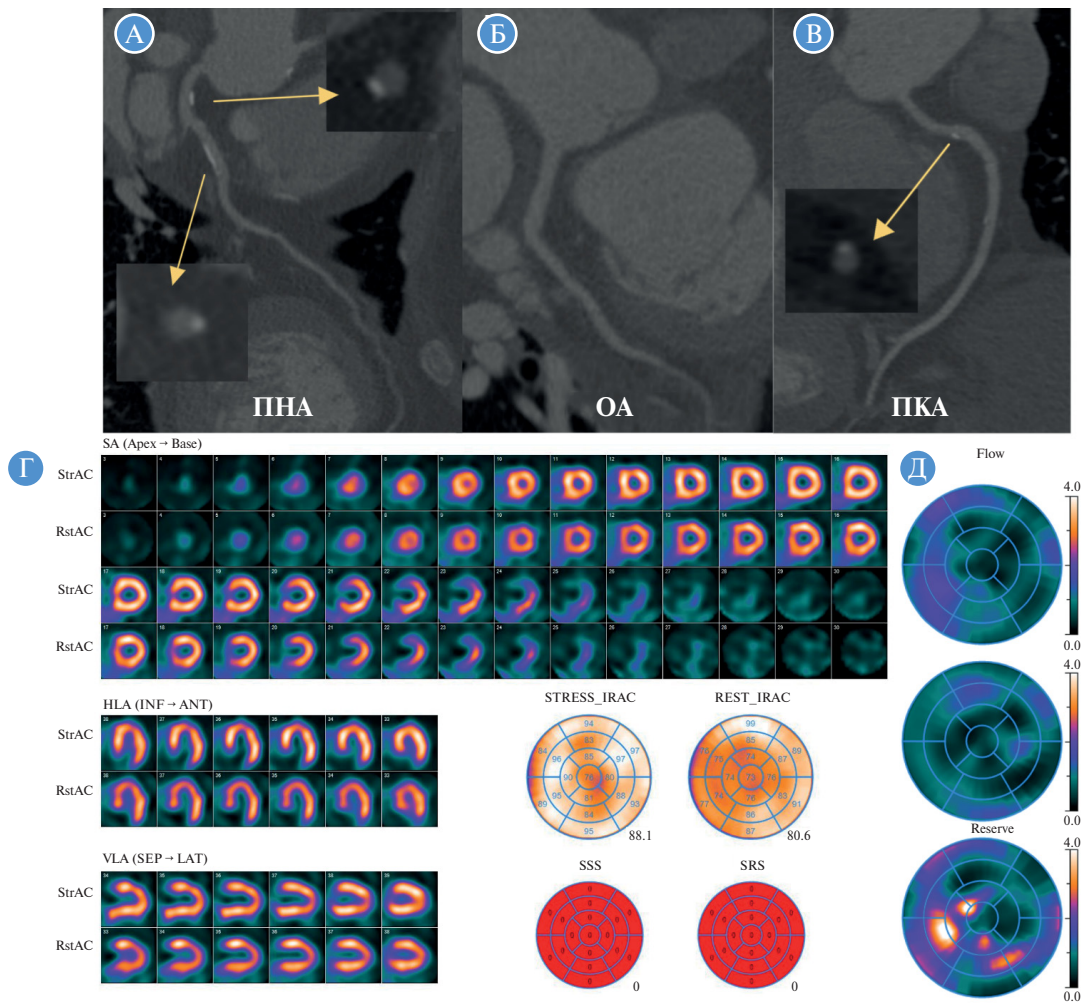
С возрастом КИ растет и частота встречаемости выраженных стресс-индуцированных дефектов перфузии (прямая взаимосвязь КИ с SSS, SDS), подтверждающих ишемические изменения миокарда [11, 12]. В нашем исследовании не было пациентов с высоким кальцинозом коронарных артерий (КИ  $\geq 400$  ед. Агатстона), так как в данной выборке не встретились подобные случаи. Стандартные скintiграфические показатели (SSS, SDS) и в нашем исследовании показали наличие прямой корреляционной взаимосвязи с КИ, но значительно меньшую, чем количественные показатели динамической ОФЭКТ миокарда.

М. Bailly et al. представили клинический случай 56-летней пациентки с высокой степенью ККА и нормальной миокардиальной перфузией по данным стандартной ПСМ. При проведении динамической CZT ОФЭКТ установили снижение стресс-МК и РМК. В дальнейшем пациентке была проведена инвазивная коронарография и подтверждено трехсосудистое обструктивное поражение коронарных артерий [15]. Из данного клинического примера следует, что проведение подсчета КИ и определение количественных скintiграфических показателей МД могут способствовать изменению врачебной тактики.

Ранее было показано, что пациенты с высоким значением КИ имеют большую вероятность наличия обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий и выраженной стресс-индуцированной ишемии [2]. Тем самым это объясняет, что КИ сам по себе является самостоятельным независимым предиктором развития НССС [16].

В настоящее время важную роль в кардиологии играют исследования, посвященные оценке прогноза и стратификации риска у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. В опубликованном обзоре литературы, посвященном радионуклидным методом исследования в диагностике МД, были представлены работы, подтверждающие, что РМК, определенный методом ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  или  $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ , может также являться самостоятельным независимым предиктором развития НССС у пациентов с классическими факторами риска ССЗ [17].

В работе A. Aljizeeri et al. КИ и РМК выступали независимыми предикторами развития внезапной сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда в периоде наблюдения 1,9 года: при КИ, равном 0 ед. Агатстона, риск составил 0,39% против 4,55% при КИ  $\geq 400$  ед. Агатстона, при сохраненном РМК 0,76 против 2,09% при РМК  $< 2,0$  [11]. Однако при многофакторном анализе добавление КИ к прогностическим моделям, включающим факторы риска ССЗ и РМК, не приводило к значимому улучшению моделей, что, несомненно, требует продолжения исследований в данном направлении [10–12].



**Рис. 3.** Клинический пример пациента № 1

Пациентка К., 56 лет, женщина. ГБ I, АГ контролируемая, ДЛП (ОХС — 4,82 ммоль/л; ХС ЛПНП — 3,33 ммоль/л). Жалобы на атипичные боли в грудной клетке и одышку при физической нагрузке. А–В — МСКТ-КГ: КИ — 246 ед. Агатстона, кальцинированная АБ в стволе ЛКА (стеноз — 30%); кальцинированные АБ в проксимальном и среднем сегментах ПНА (стенозы — до 40%); кальцинированные и смешанные АБ в проксимальном и среднем сегментах ПКА (стенозы — до 30%). Г — ПСМ: SSS — 0 баллов; SRS — 0 баллов; SDS — 0 баллов. Д — динамическая ОФЭКТ: стресс-МК — 0,91 мл/мин/г; покой-МК — 0,74 мл/мин/г; РМК — 1,23; ΔМК — 0,17 мл/мин/г.

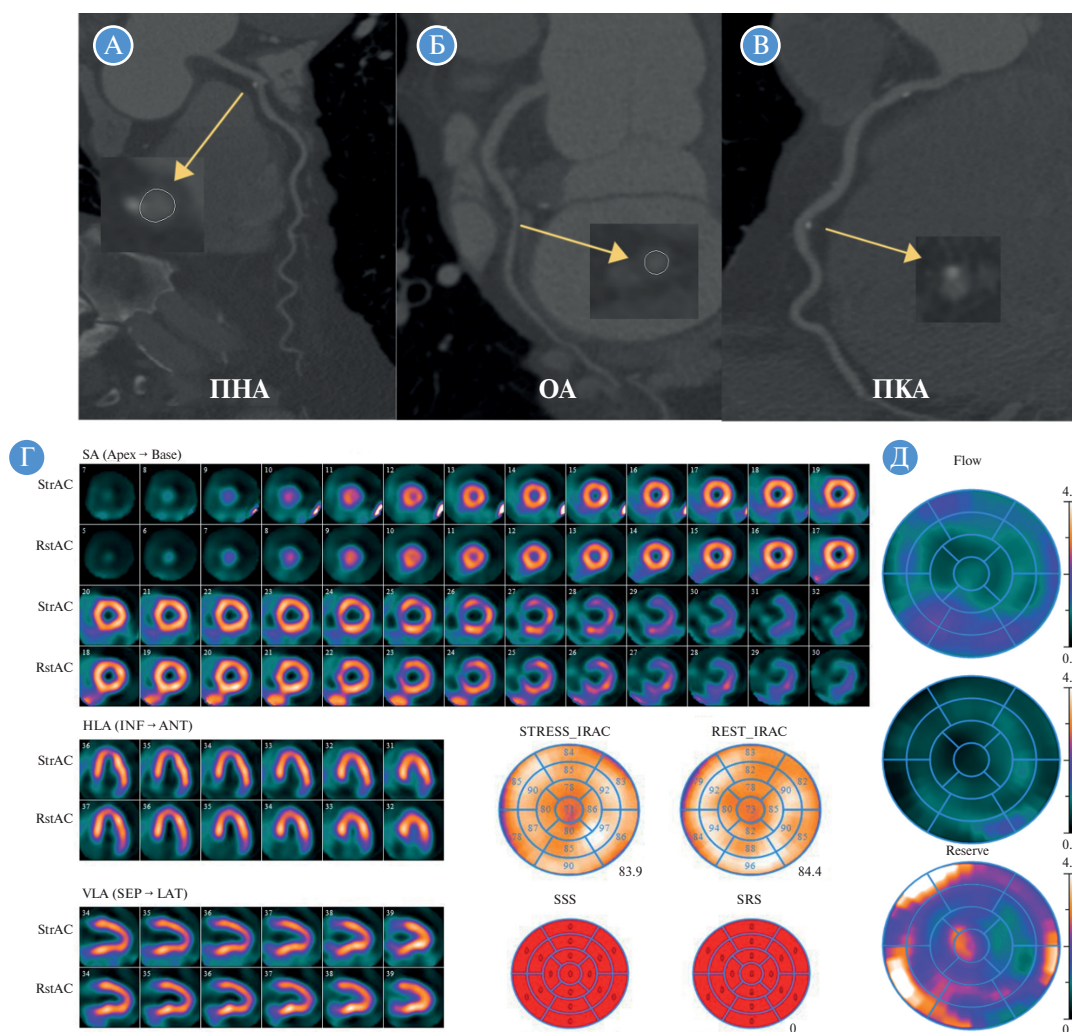
*Примечание.* SDS — разница баллов между нагрузкой и покоем; SRS — сумма баллов в покое; SSS — сумма баллов при нагрузке; ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК; АБ — атеросклеротическая бляшка; АГ — артериальная гипертензия; ГБ — гипертоническая болезнь; ДЛП — дислипидемия; КИ — кальциевый индекс; ЛКА — левая коронарная артерия; МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ОХС — общий холестерин; ПКА — правая коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия; покой-МК — миокардиальный кровоток в покое; ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда; РМК — резерв миокардиального кровотока; стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке; ХС ЛПНП — холестерин липопротеины низкой плотности.

В исследовании К.К. Patel et al. 494 (37,8%) пациента без кальциноза коронарных артерий имели РМК < 2,0 по данным ПЭТ с <sup>82</sup>Rb, из них 46 (9%) пациентов умерли в периоде наблюдения 3,0 (1,7–4,7) года [12]. Стоит отметить, что данная подгруппа пациентов несколько чаще имела в анамнезе артериальную гипертензию, сахарный диабет и дислипидемию. Данные результаты могут указывать на необходимость применения анатомо-физиологического подхода в диагностике пациентов с подозрением на ИБС, что можно обеспечить бесконтрастной КТ сердца для определения кальциноза коронарных артерий и радионуклидными методами исследования (ПЭТ или динамической ОФЭКТ миокарда) для оценки состояния микроциркуляторного русла.

В последние годы в фокусе исследовательского внимания находится поиск оптимальной лекарственной

терапии для лечения МД при неструктуривном атеросклерозе коронарных артерий, этому посвящено и крупное рандомизированное многоцентровое исследование WARRIOR, результаты которого могут послужить фундаментом для утверждения рекомендаций по лечению МД [18].

В многоцентровом исследовании PARADIGM было установлено, что у пациентов, которым была назначена ЛСТ (розувастатин и аторвастатин), по сравнению с теми, кто не получал ЛСТ, отмечалось статистически значимое замедление прогрессии общего объема бляшки (1,76 ± 2,40 против 2,04 ± 2,37% в год) и не наблюдалось увеличение объема мягкотканного компонента (0,49 ± 2,39 против 1,06 ± 2,42% в год) по данным МСКТ-КГ. Помимо этого, реже отмечалось появление новых низкоплотных бляшек высоко-



**Рис. 4.** Клинический пример пациента № 2

Пациент Р., 58 лет, мужчина. ГБ I, АГ контролируемая, ДЛП (ОХС — 5,52 ммоль/л; ХС — ЛПНП 3,26 ммоль/л). Жалобы на атипичные боли в грудной клетке. А–В — МСКТ-КГ: КИ — 62 ед. Агатстона; смешанная АБ в стволе ЛКА (стеноз — 30%); смешанная АБ в проксимальном сегменте ПНА (стеноз — 40%); мягкотканная АБ в проксимальном сегменте ОА (стеноз — 20%); смешанные АБ в проксимальном и среднем сегментах ПКА (стенозы — до 30%). Г — ПСМ: SSS — 0 баллов; SRS — 0 баллов; SDS — 0 баллов. Д — динамическая ОФЭКТ: стресс-МК — 1,05 мл/мин/г; покой-МК — 0,56 мл/мин/г; РМК — 1,87; ΔМК — 0,49 мл/мин/г.

*Примечание.* SDS — разница баллов между нагрузкой и покоем; SRS — сумма баллов в покое; SSS — сумма баллов при нагрузке; ΔМК — разница стресс-МК и покой-МК; АБ — атеросклеротическая бляшка; АГ — артериальная гипертензия; ГБ — гипертоническая болезнь; ДЛП — дислипидемия; КИ — кальцевый индекс; ЛКА — левая коронарная артерия; МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография; ОА — огибающая артерия; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ОХС — общий холестерин; ПКА — правая коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия; покой-МК — миокардиальный кровоток в покое; ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда; РМК — резерв миокардиального кровотока; стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке; ХС ЛПНП — холестерин липопротеины низкой плотности.

го риска (0,9 против 1,6% в год). Однако прием ЛСТ не оказывал влияния на степень стенозирования коронарных артерий и приводил к увеличению общего содержания кальция в структуре атеросклеротических бляшек, что остается вопросом для дискуссии и дальнейшего изучения [19, 20].

**Ограничения исследования**

К основным ограничениям данной работы стоит отнести относительно небольшой объем выборки и отсутствие референтной методики оценки МК и РМК. В исследование включались пациенты, имеющие комбинации факторов риска ССЗ, принимающие ЛСТ и/или антигипертензивную терапию, что может отражаться на данных КИ, МК и РМК. По нашему мнению, это позволяет показать

выборку пациентов, приближенную к условиям реальной клинической практики.

**Заключение**

При необструктивном поражении коронарных артерий имеет место снижение МК и РМК, обратно пропорциональное уровню КИ, что можно рассматривать как ранний маркер ассоциированного с коронарным атеросклерозом нарушения вазодилатирующего резерва. Наличие умеренной ассоциации между уровнем коронарного кальция и значениями МК и РМК, определенными методом динамической CZT ОФЭКТ миокарда, позволяет рассматривать данную методику

для обследования пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

В будущем комбинированная анатомо-физиологическая оценка томографических и скintiграфических параметров может повысить точность неинвазивной диагностики микроваскулярной дисфункции. Перспективы дальнейших исследований заключаются в использовании метода динамической СЗТ ОФЭКТ миокарда для оценки возможных рисков и прогноза у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.Н. Мальцева — анализ литературы, набор клинического материала, запись и обработка скintiграфических и томографических данных, статистическая обработка результатов, написание рукописи; К.В. Копьева — набор клинического материала, редактирование рукописи; А.В. Мочула — запись и обработка скintiграфических и томографических данных, редактирование рукописи; Е.В. Гракова — клиническое обоснование исследования, формирование дизайна, редактирование рукописи; К.В. Завадовский — разработка концепции и дизайна, редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для печати; С.В. Попов — окончательное утверждение рукописи для печати. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Huang F-Y, Huang B-T, Lv W-Y, et al. The prognosis of patients with nonobstructive coronary artery disease versus normal arteries determined by invasive coronary angiography or computed tomography coronary angiography: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3117. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003117>
- Havel M, Koranda P, Kincl V, et al. Additional value of the coronary artery calcium score in patients for whom myocardial perfusion imaging is challenging. *Kardiol Pol*. 2019;77(4):458–464. doi: <https://doi.org/10.5603/KP.a2019.0037>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 11. — С. 4076. [Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
- Журавлев К.Н., Васильева Е.Ю., Сеницын В.Е., др. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24. — № 12. — С. 153–161. [Zhuravlev KN, Vasilieva EYu, Sinitsyn VE, et al. Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):153–161. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-153-161>
- Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on “coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease”. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):741–755. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa003>
- Шматова Е.Н., Гринштейн Ю.И. Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии // *PMЖ. Медицинское обозрение*. — 2020. — Т. 4. — № 7. — С. 425–430. [Shmatova EN, Grinshtein YuI. Microvascular angina: pathogenesis, clinical picture, diagnosis and therapy tactics. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(7):425–430. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-7-425-430>
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3137–3151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02620-y>
- Леонова И.А., Захарова О.В., Болдуева С.А. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с микрососудистой стенокардией // *PMЖ. Медицинское обозрение*. — 2022. — Т. 6. — № 8. — С. 427–432. [Leonova IA, Zakharova OV, Boldueva SA. Disorders of endothelium-dependent vasodilation in patients with microvascular angina. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):427–432. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-8-427-432>
- Curillova Z, Yaman BF, Dorbala S, et al. Quantitative relationship between coronary calcium content and coronary flow reserve as assessed by integrated PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1603–1610. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1121-1>
- Aljazeera A, Ahmed AI, Alfaris MA, et al. Myocardial Flow Reserve and Coronary Calcification in Prognosis of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(12):2443–2452. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.01.024>
- Patel KK, Peri-Okonny PA, Qarajeh R, et al. Prognostic relationship between coronary artery calcium score, perfusion defects, and myocardial blood flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):e012599. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012599>
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827–832. doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t)
- Завадовский К.В., Мочула А.В., Врублевский А.В., и др. Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24. — № 12. — С. 40–46. [Zavadovsky KV, Mochula AV, Vrublevsky AV, et al. Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):40–46 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-40-46>
- Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, et al. Added Value of Myocardial Blood Flow Quantification and Calcium Scoring During CZT SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease Screening. *Clin Nucl Med*. 2019;44(11):e617–e619. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002709>
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):434–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.027>

17. Мальцева А.Н., Мочула А.В., Копьева К.В., и др. Радионуклидные методы исследования в диагностике микроваскулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 12. — С. 181–188. [Maltseva AN, Mochula AV, Kopyeva KV, et al. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):181–188. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4746>
18. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):856–870. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa006>
19. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, et al. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1475–1484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
20. Lee SE, Sung JM, Andreini D, et al. Differential association between the progression of coronary artery calcium score and coronary plaque volume progression according to statins: the Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (PARADIGM) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1307–1314. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez022>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Мальцева Алина Николаевна**, аспирант, младший научный сотрудник [*Alina N. Maltseva*, Post-Graduate Student, Junior Researcher]; **адрес:** 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [**address:** 111a, Kievskaya str., 634012, Tomsk, Russia]; **e-mail:** [maltseva.alina.93@gmail.com](mailto:maltseva.alina.93@gmail.com), **SPIN-код:** 6213-3736, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1311-0378>

**Копьева Кристина Васильевна**, к.м.н., научный сотрудник [*Kristina V. Kopyeva*, MD, PhD, Researcher]; **e-mail:** [kristin-kop@inbox.ru](mailto:kristin-kop@inbox.ru), **SPIN-код:** 5520-1140, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

**Мочула Андрей Викторович**, к.м.н., старший научный сотрудник [*Andrew V. Mochula*, MD, PhD, Senior Researcher]; **e-mail:** [mochula.andrew@gmail.com](mailto:mochula.andrew@gmail.com), **SPIN-код:** 7635-6558, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0883-466X>

**Гракова Елена Викторовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник [*Elena V. Grakova*, MD, PhD, Leading Researcher]; **e-mail:** [vgelen1970@gmail.com](mailto:vgelen1970@gmail.com), **SPIN-код:** 7281-8120, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

**Завадовский Константин Валерьевич**, д.м.н. [*Konstantin V. Zavadovsky*, MD, PhD]; **e-mail:** [konstz@cardio-tomsk.ru](mailto:konstz@cardio-tomsk.ru), **SPIN-код:** 5081-3495, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

**Попов Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey V. Popov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [psv@cardio-tomsk.ru](mailto:psv@cardio-tomsk.ru), **SPIN-код:** 6853-7180, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>



В.Ю. Мячикова, А.Л. Маслянский, С.В. Майрина,  
Л.Б. Митрофанова, А.А. Костарева, О.М. Моисеева

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аутоиммунный и аутовоспалительный генез миокардитов и перикардитов

*Миокардиты и перикардиты — широко распространенная в общей популяции населения патология, которая вызывает большие трудности как в диагностике, так и в лечении в связи с особенностями верификации диагноза и отсутствием четких представлений о патогенезе заболеваний. В настоящей статье рассматриваются основные механизмы развития воспалительных заболеваний миокарда и перикарда с позиции нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, а также данные собственных исследований, подтверждающих аутоиммунную и аутовоспалительную природу перечисленных заболеваний. В работе представлены основные клинические проявления и лабораторные маркеры, позволяющие провести дифференциальный диагноз между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями сердца, а также доказательная база эффективности различных классов противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов при различных вариантах воспалительных заболеваний миокарда и перикарда, а также с учетом стадии развития заболевания.*

**Ключевые слова:** миокардит, перикардит, иммунные механизмы, терапия

**Для цитирования:** Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Майрина С.В., Митрофанова Л.Б., Костарева А.А., Моисеева О.М. Аутоиммунный и аутовоспалительный генез миокардитов и перикардитов. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):96–105. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8342>

### Введение

Воспалительные заболевания миокарда (миокардиты) и воспалительные заболевания перикарда (перикардиты) могут развиваться изолированно или в виде сочетанной патологии, что указывает на общность патогенетических механизмов развития.

Несмотря на частое подозрение на наличие воспалительных заболеваний миокарда, верифицируется данная патология крайне редко, так как требует морфологического подтверждения диагноза. Вместе с тем исследование «Глобальное бремя болезней» констатирует, что в 2017 г. в мире зарегистрировано 1,8 млн случаев воспалительных заболеваний миокарда, которые привели к 1,26 млн (95%-й ДИ: 1,10–1,42) потерянных лет жизни на 100 тыс. населения [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (<https://rosstat.gov.ru/folder/12781>), смертность от некоронарогенных заболеваний сердца в общей популяции населения варьирует от 41 138 в 2015 г. до 31 789 в 2021 г.,

что подчеркивает актуальность неуклонно растущей проблемы миокардитов и перикардитов для общественного здравоохранения. Интерес к этому вопросу резко возрос в последние годы на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции в связи с ростом, по мнению ряда авторов, воспалительных заболеваний миокарда и перикарда [2].

По причине возникновения воспалительные заболевания сердца подразделяют на первичные (когда в процесс вовлекается только миокард или только перикард) и вторичные (на фоне известного фонового заболевания). По патогенезу и миокардиты, и перикардиты подразделяются на аутоиммунные и аутовоспалительные — вследствие нарушения механизмов (дисрегуляции) иммунной системы [3]; в случае аутоиммунных заболеваний — адаптивной (приобренной) иммунной системы (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.); в случае аутовоспалительных заболеваний — врожденной иммунной системы (например, болезнь Стилла взрослых, семейная средиземноморская лихорадка) (табл. 1). Если заболевание ассоциировано с дисрегуляцией как врож-

V.Yu. Myachikova, A.L. Maslyanskiy, S.V. Mairina, L.B. Mitrofanova, A.A. Kostareva, O.M. Moiseeva

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

## Autoimmune and Autoinflammatory Genesis of Myocarditis and Pericarditis

*Myocarditis and pericarditis are common pathologies in the general population, which pose significant challenges to practitioners for both diagnosis and treatment due to the unique characteristics of diagnosis verification and lack of clear understanding of the diseases' pathogenesis. This publication discusses the primary mechanisms of inflammatory diseases' development of the myocardium and pericardium based on innate and acquired immunity disorders, including data from our research confirming the autoimmune and autoinflammatory nature of these diseases. The paper presents the main clinical manifestations and laboratory markers that enable differential diagnosis between autoimmune and autoinflammatory heart diseases. Additionally, it provides an evidence-based approach to the effectiveness of various anti-inflammatory and immunosuppressive drugs in different types and stages of inflammatory diseases of the myocardium and pericardium.*

**Keywords:** myocarditis, pericarditis, immune mechanisms, therapy

**For citation:** Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Mairina SV, Mitrofanova LB, Kostareva AA, Moiseeva OM. Autoimmune and Autoinflammatory Genesis of Myocarditis and Pericarditis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):96–105. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8342>

денной, так и приобретенной иммунной системы, используют термин «смешанные по патогенезу заболевания» (саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Бехчета и др.) [4], которые не рассматриваются в статье. Мы постараемся остановиться на понятиях аутоиммунитета и аутовоспаления при миокардитах и перикардитах, а также перспективах дальнейшего изучения и лечения воспалительных заболеваний сердца.

### Понятия аутоиммунитета и аутовоспаления

#### Аутоиммунитет

Термин «аутоиммунитет» был введен на рубеже XIX–XX вв. Полом Эрлихом [5]. Широкое изучение этого явления датируется серединой XX в., после открытия понятия «иммунная толерантность» [6].

Аутоиммунитет подразумевает дисрегуляцию клеток приобретенной иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов), заключающуюся в формировании клона лимфоцитов (Т или В), которые умеют уклоняться от гибели в лимфоидных органах (селекции), при этом некорректно распознают собственные ткани как чужеродные и разрушают их.

Аутоиммунитет имеет свои постулаты [7, 8].

Наиболее распространенными являются постулаты E. Witebsky, которые включают четыре признака:

- 1) наличие в крови аутоантител или сенсибилизированных (аутореактивных) лимфоцитов;
- 2) присутствие в организме аутоантигенов, к которым сформировались аутоантитела;
- 3) наличие экспериментальной модели (на животных);
- 4) возможность пассивной передачи болезни путем переноса аутоантител от больной особи к здоровой.

Существуют механизмы защиты от агрессии иммунной системы на собственные ткани, в частности иммунологическая толерантность, которая, в свою очередь, подразделяется на центральную и периферическую [9].

В случае исправной работы сдерживающих механизмов аутоиммунные заболевания не развиваются. Если по какой-то причине иммунологическая толерантность Т-лимфоцитов дала сбой, активный цитотоксический Т-лимфоцит вызывает повреждение органа/ткани. Эта концепция легла в основу создания ингибиторов контрольных точек в качестве противоопухолевых препаратов [9]. Сбой иммунологической толерантности В-лимфоцитов приводит к формированию клона В-лимфоцитов против антигенов какого-либо органа и, как следствие, появлению плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела к данным антигенам [9].

Известны факторы, способствующие срыву иммунной толерантности, к которым относят:

- генетическую предрасположенность — аллели человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA); не связанные с локусами HLA; гены, ассоциированные с менделеевским распределением, такие как *AIRE*, *FOXP3*, *FAS* и *CTLA4* и др.;
- костимулирование Т-лимфоцитов вследствие чрезмерной активации врожденного иммунитета (например, вирусные инфекции, важнейшим из таких костимуляторов является интерферон I типа);
- феномен «молекулярной мимикрии» [9].

Необходимо отметить, что причиной аутоиммунной реакции в случае последних двух пунктов является не сам инфекционный агент, а неселективная работа иммунной системы — «уничтожая чужих, гибнут свои».

Клинические проявления аутоиммунных заболеваний многообразны, но есть две характерные черты, их объединяющие:

- 1) хроническое течение заболевания (как правило, без лечения спонтанного выздоровления не происходит);
- 2) при подавляющем числе аутоиммунных заболеваний известны аутоантитела и антигены.

#### Аутовоспаление

Аутовоспаление — дисрегуляция механизмов врожденной иммунной системы, приводящая к ее гиперфункции

Таблица 1. Различия аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний

Признак	Аутоиммунные	Аутовоспалительные
Течение заболевания	Хроническое	Рецидивирующее в дебюте (у части пациентов со временем течение заболевания может перейти в хроническую форму)
Наличие антител/Т-лимфоцитов	Да	Нет*
Предрасполагающие факторы	Генетическая предрасположенность (например, локусы HLA). Костимулирование Т-лимфоцитов. Молекулярная мимикрия	Нуклеотидные замены в генах, ответственных за структуры врожденного иммунитета (например, <i>MEFV</i> и др.). Стимулирование рецепторов антигенами (PAMPs, DAMPs)
Патогенез	Дисрегуляция приобретенной иммунной системы (клональность В-лимфоцитов с выработкой аутоантител к собственным антигенам, сенсибилизированные Т-лимфоциты)	Дисрегуляция врожденной иммунной системы (стерильная активация)
Эффективность иммуносупрессантов	В подавляющем числе — да	В подавляющем числе — нет
Эффективность противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин)	Нет	Да

Примечание. \* — исключение интерферопатии; HLA — человеческий лейкоцитарный антиген; PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; DAMPs (damage-associated molecular patterns) — ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

ции. Понятие было впервые предложено в 1999 г. М. McDermott et al. [10]. Аутовоспалительные заболевания гетерогенны и по патогенезу подразделяются на девять групп. Подавляющее число встречающихся у взрослых аутовоспалительных перикардитов и миокардитов принадлежат трем из них — группам инфламмасоматий, релопатий и протеинопатий.

Врожденный иммунитет является филогенетически древним механизмом защиты, служит первой линией защиты от микроорганизмов и поврежденных клеток-хозяев. Ее основные компоненты — физические и химические барьеры, циркулирующие эффекторный белки, а также клетки с врожденной фагоцитарной активностью: нейтрофилы, тканевые макрофаги, тучные клетки, антиген-презентирующие клетки (АПК) и натуральные киллеры (НК-клетки). Большая часть аутовоспалительных заболеваний генетически детерминирована: стерильная активация структур врожденной иммунной системы связана с несостоятельностью ее элементов (либо снижена регуляция, либо повышена активация).

Негенетические (полигенные) аутовоспалительные заболевания, к которым относят идиопатический рецидивирующий перикардит, болезнь Стилла взрослых, синдром Шницлера, в настоящее время рассматриваются как инфламмасоматии. Ведущая гипотеза их патогенеза — стимулирование неспецифических рецепторов (таких как Toll-подобные рецепторы) клеток врожденного иммунитета двумя видами антигенов [9], такими как:

- патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). К ним относят такие инфекционные паттерны, как липополисахарид грамотрицательных бактерий, антигены жгутиков бактерий, РНК/ДНК вирусных частиц и др.;
- ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns, DAMPs). К ним относят поврежденные клетки, продукты жизнедеятельности клеток, их метаболиты, например глюкоза, кристаллы холестерина, моноурата натрия, пиррофосфатных кислот и т.д.

Стимулирование этих рецепторов на поверхности клеток врожденной иммунной системы запускает активацию сборной органеллы — инфламмосомы (более 10 изученных) [11], задачей которой является синтез активных форм интерлейкинов-1 $\beta$  и -18 из их предшественников, циркулирующих в цитоплазме. Таким образом, стереотипный воспалительный ответ состоит из четырех следующих компонентов: 1) экзогенные (PAMPs) и эндогенные (DAMPs) индукторы; 2) специфические рецепторы, распознающие патологические антигены; 3) медиаторы воспаления (вазоактивные пептиды, фрагменты компонентов комплемента, протеолитические ферменты, цитокины и хемокины); 4) ткани-мишени, на которые воздействуют медиаторы воспаления [12].

Как и аутоиммунные, аутовоспалительные заболевания по клинической картине многообразны, однако они обладают рядом общих черт, в частности:

- характеризуются циклическим течением (обострение сменяется ремиссией вне зависимости от терапии);
- отсутствуют аутоантигены, аутоантитела и сенсibilизированные Т-лимфоциты;
- во время обострения противовоспалительная терапия в разы более эффективна, чем традиционные иммуносупрессанты.

## Миокардиты

Миокардит в классическом представлении имеет мультифакторную природу, связанную в первую очередь с воздействием инфекционных агентов. До сих пор нет единого представления о том, что является триггером воспалительного заболевания миокарда. По мнению ряда авторов, в том числе и по данным нашего исследования, повышенная экспрессия мембранных рецепторов, облегчающих дальнейшую транслокацию вируса в клетки миокарда, может рассматриваться как потенциальный фактор, увеличивающий предрасположенность к развитию миокардита [13].

### *Аутовоспалительный компонент первичных миокардитов*

В ответ на действие инфекционного агента происходит активация макрофагов и других резидентных клеток врожденного иммунитета. Тучные клетки реагируют одними из первых, продуцируя широкий спектр провоспалительных цитокинов. В дебюте вирусного миокардита, когда симптомы заболевания еще отсутствуют, происходит инфильтрация миокарда цитотоксическими лимфоцитами и натуральными киллерами, которые направляют инфицированные вирусом кардиомиоциты, а также окружающие их клетки к апоптозу. Накапливающиеся в миокарде нейтрофилы и моноциты способствуют дальнейшему распространению воспалительного процесса за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Но этот процесс может иметь неожиданные последствия, связанные с избыточной стимуляцией рецепторов врожденного иммунитета. Передача сигналов через белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) и интерлейкин-1 киназу может способствовать развитию миокардита путем активации фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей (TRAF6) и ядерного фактора- $\kappa$ B, снижающего производство противовирусных интерферонов I типа, которые ограничивают привлечение моноцитов и вызывают усиление репликации вируса [14].

### *Миокардиты на фоне аутовоспалительных заболеваний*

Миокардит как симптом системного аутовоспалительного заболевания встречается при моногенных аутовоспалительных синдромах, таких как семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли альфа, и полигенных аутовоспалительных заболеваниях — болезни Стилла взрослых и ювенильном системном идиопатическом артрите, васкулите Кавасаки [15]. Миокардит может быть первым симптомом заболевания, что необходимо помнить при проведении дифференциального диагноза, так как от этого зависит тактика. При аутовоспалительных заболеваниях высокоэффективна противовоспалительная терапия, а иммуносупрессивная терапия при генетически детерминированных аутовоспалительных заболеваниях не используется [16], а при полигенных носит ограниченный характер [17].

Заподозрить системное аутовоспалительное заболевание возможно при наличии таких симптомов и признаков, как нейтрофильный лейкоцитоз, высокая острофазовая активность, повышение аминотрансфераз, увеличение печени/селезенки или лимфатических узлов, высыпания на коже, периорбитальный отек век, миалгии/артралгии,

серозиты. В этом случае поставить диагноз помогает генетическое исследование. При подозрении на болезнь Стилла необходимо выполнение ферритина сыворотки [18].

### Аутоиммунный компонент первичных миокардитов

Презентация вирусных антигенов вызывает активацию адаптивного противовирусного иммунитета, направленного на элиминацию вируса. Однако после стихания активного воспалительного процесса вирус может сохраняться в ткани сердца длительное время и потенциально вызывать прямое повреждение кардиомиоцитов или косвенное за счет персистенции хронического воспаления. Изменения в профилях метилирования, индуцированные вирусной инфекцией, иные эпигенетические изменения могут сохраняться после благополучного разрешения инфекционного процесса, меняя транскрипционную картину в клетке-хозяине и влияя на ее функционирование. Персистирующая вирусная инфекция может включать прерывистые стадии реактивации вируса или осуществлять непрерывную репликацию вирусного генома [19].

Сходство эпитопов вирусных антигенов и белков кардиомиоцитов — так называемый феномен молекулярной мимикрии — приводит к появлению перекрестных реакций, продукции аутоантител и рекрутированию аутореактивных иммунных клеток, характерных для аутоиммунной природы воспалительного процесса. Анализируя основные критерии аутоиммунного заболевания, предложенные E. Witebsky и N.R. Rose еще в 1959 г. [7], мы находим характерные для воспалительных заболеваний миокарда черты:

- наличие мононуклеарной инфильтрации и патологической экспрессии главного комплекса гистосовместимости при отсутствии инфекционного агента;
- наличие циркулирующих аутоантител и/или аутореактивных лимфоцитов;
- наличие аутоантител и/или аутореактивных лимфоцитов в тканях;
- выявление специфических аутоантигенов;

- индукция заболевания путем иммунизации;
- эффективность иммуносупрессивной терапии.

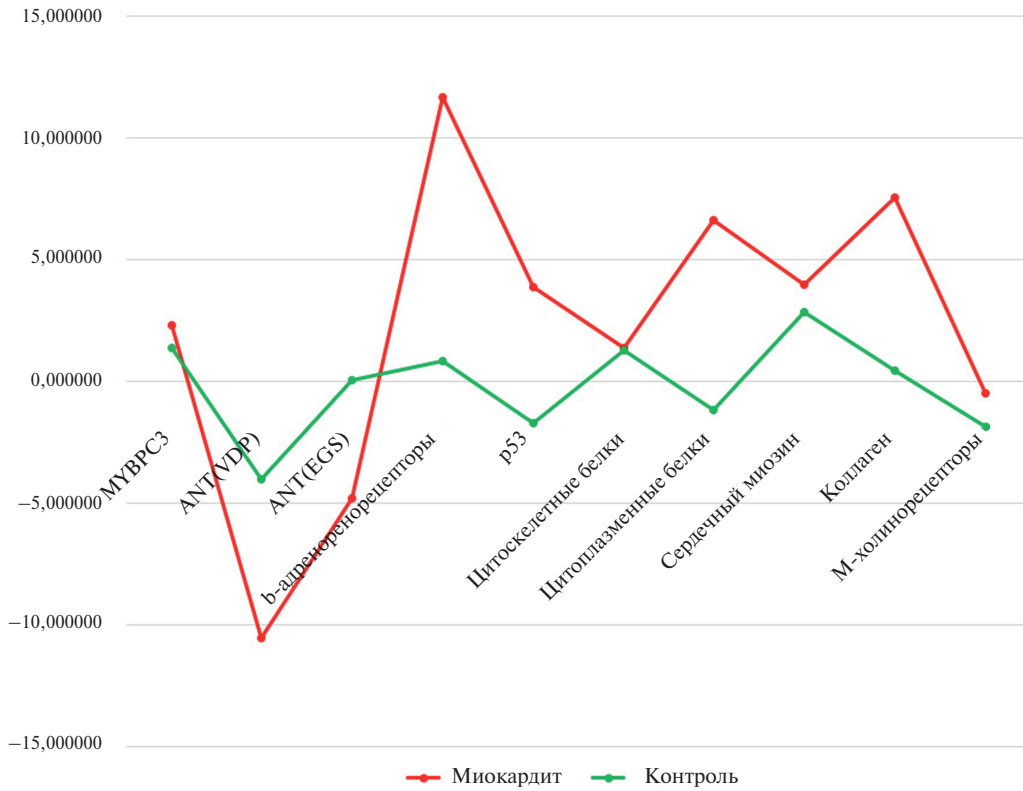
Анализ 71 клинического случая больных с морфологически документированным миокардитом подтверждает наличие персистирующей в отсутствие инфекционного агента мононуклеарной инфильтрации в миокарде (табл. 2) и повышение титра циркулирующих кардиоспецифичных аутоантител (рис. 1). Ключевую роль в поддержании иммунологической аутоотолерантности играют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). Появление экспрессии HLA-DR на негемопоэтических клетках (эндотелиальных и интерстициальных клетках миокарда), что соответствует 3–4 баллам по данным нашего иммуногистохимического исследования, связано с развитием аутоиммунных заболеваний [20, 21]. Подтверждением аутоиммунной природы воспалительных заболеваний миокарда служат экспериментальные модели, при которых миокардит индуцируется аутореактивными CD<sup>4+</sup> Т-лимфоцитами [22].

Но не все так просто оказалось с эффективностью иммуносупрессивной терапии у пациентов с лимфоцитарным миокардитом. В долгосрочном плане назначение иммуносупрессивной терапии не улучшало прогноз больных с миокардитом по сравнению со стандартной терапией сердечной недостаточности, однако оказывало положительное влияние на ранних (до 12 мес) сроках заболевания (рис. 2). Наиболее значимым фактором, позитивно влияющим на эффективность иммуносупрессивной терапии, было наличие морфологически подтвержденного активного миокардита [23]. Напротив, выраженные фиброзные изменения и присутствие вирусного генома даже после предшествующей иммуномодулирующей терапии иммуноглобулином G для внутривенного введения снижали эффективность стероидной терапии. Поэтому остается открытым вопрос о том, имеет ли иммуносупрессивная терапия у пациентов с лимфоцитарным миокардитом преимущество перед стандартной терапией сердечной недостаточности на поздних сроках заболевания.

**Таблица 2.** Результаты морфологического, молекулярно-генетического и лабораторного исследований пациентов с лимфоцитарным миокардитом в зависимости от наличия вирусного генома в миокарде

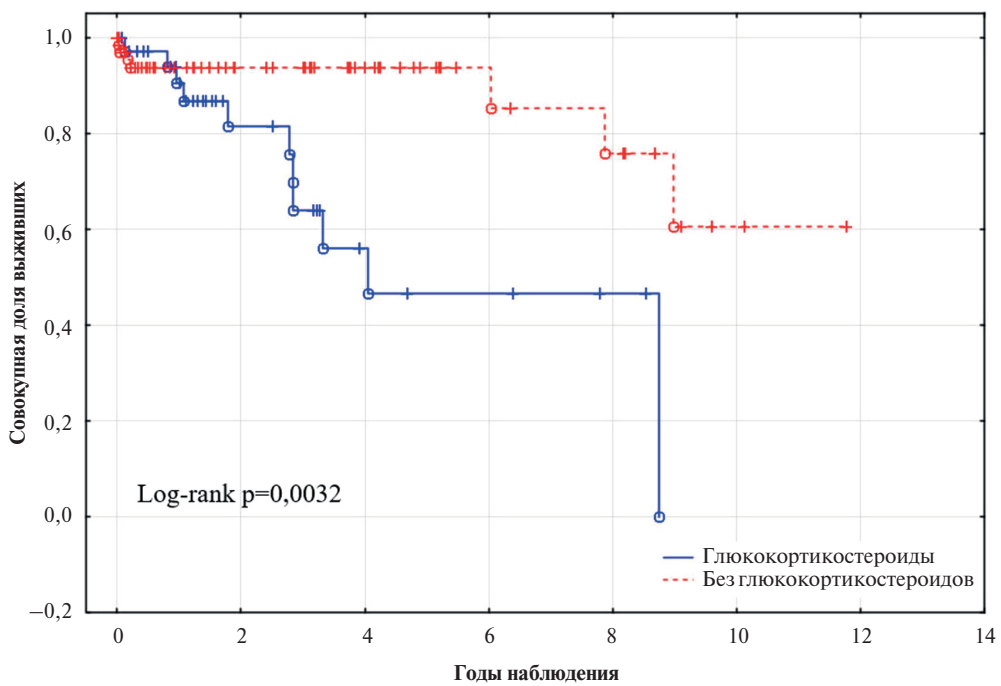
Показатель	Группа		P
	Вирус (–) n = 36	Вирус (+) n = 34	
<i>Данные гистологического и иммуногистохимического исследований</i>			
Некроз/дистрофия кардиомиоцитов, n (%)	21 (58)	21 (62)	0,961
Фиброз, n (%)	28 (78)	27 (79)	0,901
CD <sup>3+</sup> клеток/мм <sup>2</sup> , Me (Q25–Q75)	17 (14; 21)	18 (15; 24)	0,06
CD <sup>68+</sup> Т-лимфоциты, клеток/мм <sup>2</sup> , Me (Q25–Q75)	16 (8; 20)	19 (7; 24)	0,47
HLA-DR, баллы	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0,853
<i>Данные молекулярно-генетических исследований на наличие вирусов в миокарде</i>			
Энтеровирус, n (%)	—	25 (73)	
Герпес-вирус 6 типа, n (%)	—	7 (21)	
Парвовирус В19, n (%)	—	22 (65)	
<i>Данные лабораторного обследования</i>			
Повышение уровня тропонина I, n (%)	4 (11)	11 (32)	0,037
NT-proBNP, пг/мл	1209 (479; 4970)	2296 (409; 3760)	0,803
C-реактивный белок, мг/л	2,9 (1,4; 8,2)	3,5 (2,0; 9,0)	0,430

*Примечание.* CD<sup>3</sup> — поверхностный маркер, специфичный для Т-лимфоцитов; CD<sup>68</sup> — кластер дифференцировки моноцитов/макрофагов; HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости II класса; NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.



100

**Рис. 1.** Профиль аутоантител у пациентов с морфологически документированным миокардитом в сравнении с контрольной группой практически здоровых пациентов. Аутоантитела к белкам кардиомиоцитов: MyВРС3 — к миозин-связывающему белку; ANT-1 и ANT-2 — к двум пептидным фрагментам белка — транслокатора адениновых нуклеотидов, фрагменту внеклеточной петли β1-адренорецептора; белку р53, CoM-02 — к белкам цитоскелета кардиомиоцитов; CoS-05-40 — к цитоплазматическим белкам, сердечному миозину, коллагену; M2 — к холинорецепторам



**Рис. 2.** Кумулятивная выживаемость и потребность в трансплантации сердца у больных с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом в зависимости от назначения глюкокортикостероидов ( $n = 105$ , из них 36 пациентов получали иммуносупрессивную терапию) (Long-rank  $p = 0,0032$ )

Решение данной проблемы невозможно без проведения рандомизированных клинических исследований, а также углубленного молекулярно-генетического анализа и поиска новых мишеней для терапевтического воздействия.

Значительное число пациентов (до 31%) с морфологически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом (в основном с дисфункцией миокарда) имеют патогенные и вероятно патогенные варианты в генах, кодирующих развитие кардиомиопатий [24]. Наличие патологических вариантов в генах, кодирующих белки кардиомиоцитов и приводящих к нарушению структурной целостности клеток, делают последние восприимчивыми к повреждению инфекционными агентами [25]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании, где у 30 пациентов с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом в 37% случаев ( $n = 11$ ) выявлены укорачивающие варианты в гене тайтина *TTN* ( $n = 6$ ), а также патологические варианты в генах, кодирующих синтез саркомерных (*MYH6*, *TNNI3*) и цитоскелетных (*FLNC*) белков ( $n = 5$ ).

**Миокардиты при системных аутоиммунных заболеваниях**

При всех без исключения системных аутоиммунных заболеваниях в патологический процесс может вовлекаться миокард. Как и в случае аутовоспалительных заболеваний, миокардит может быть первым симптомом заболевания. Встречаются как фульминантные, так и исподволь протекающие хронические формы на фоне неполного контроля основного заболевания. Заподозрить диффузное заболевание соединительной ткани позволяет

лабораторная диагностика: высокие титры антинуклеарных антител, положительные антитела к определенным антигенам либо выполнение иммуноблота антинуклеарных антител, исследование фракции С3 и С4 системы комплемента (отмечается их снижение при аутоиммунных заболеваниях), ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду в случае подозрения на системные проявления ревматоидного артрита. Стандартные лабораторные отклонения неспецифичны — выявляются одно-, двух- или трехростковая цитопения различной степени выраженности, моноцитоз, может быть как лимфоцитоз, так и лимфопения.

Острофазовая активность зависит от заболевания и может варьировать от нормальных значений до высоких. Исключением является системная склеродермия, при которой, как правило, С-реактивный белок не выходит за пределы нормальных значений.

Васкулиты сосудов мелкого калибра характеризуются повышением антител против цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА). При васкулите Чарж–Штресс в клиническом анализе крови выявляется абсолютная эозинофилия.

**Перикардиты**

Перикардиты подразделяются по длительности воспалительного процесса на острые, рецидивирующие и хронические; по причине возникновения — на инфекционные, онкологические (первичные образования перикарда / метастазирование и паранеопластические синдромы), ревматологические и идиопатические (рис. 3)

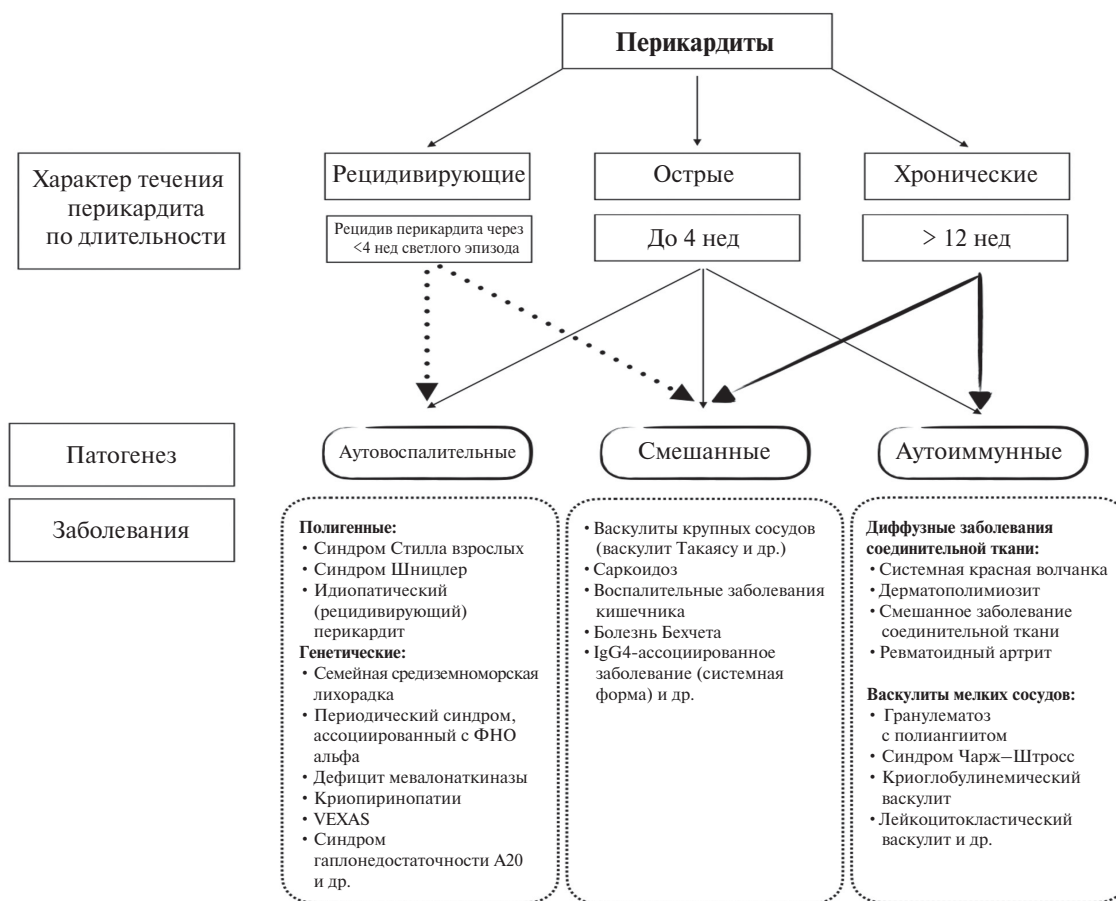


Рис. 3. Характеристика перикардитов по длительности течения, патогенезу и нозологиям

[26]. Предметом дальнейшего обсуждения будут перикардиты из последних двух рубрик.

### **Аутовоспалительный компонент первичных перикардитов**

Как было сказано ранее, аутовоспалительные по патогенезу заболевания имеют схожие черты как клинически, так и лабораторно. Перикардиты — в этом плане не исключение. Их характеризуют острое начало (появление типичного болевого синдрома в грудной клетке, лихорадка, может быть гриппоподобный синдром), наличие зачастую малого гидроторакса и/или асцита, в анализах крови нейтрофильный лейкоцитоз, повышение маркеров острой фазы воспаления [27].

Мы проанализировали данные пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом ( $n = 34$ ), выявленных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2015 по 2020 г. Во время высокой активности рецидивирующего перикардита у всех пациентов были зарегистрированы (на приеме или анамнестически) лихорадка, повышение маркеров острой фазы воспаления, лейкоцитоз за счет нейтрофилов. У 60% пациентов детектировано повышение аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы. В 95% случаев у пациентов помимо перикардита был документирован полисерозит (в подавляющей числе случаев — плеврит, у 5% пациентов — асцит и плеврит).

По пути аутовоспаления может протекать как впервые возникший перикардит (острый), так и рецидивирующий. Отличием будет триггерный фактор развития синдрома: если при остром перикардите значимый вклад будет определять перенесенная вирусная инфекция (костимуляция клеток врожденной иммунной системы вследствие синтеза большого количества интерферона I либо «микрия»), то при рецидивирующей форме перикардита вклад поствирусной активации минимален, при этом генетические факторы и DAMPs выходят на первый план.

Важнейшим представителем этой группы является идиопатический рецидивирующий перикардит — признанное во всем мире аутовоспалительное заболевание из группы инфламмасомапатий.

Широко термин «аутовоспаление» применительно к идиопатическому рецидивирующему перикардиту стали употреблять после завершения клинического исследования AIRTRIP «Влияние анакинры на рецидивирующий перикардит у пациентов с резистентностью к колхицину и зависимостью от кортикостероидов» [28]. Исследование продемонстрировало патогенетическую роль интерлейкина-1. В последующем схожие результаты были продемонстрированы в исследовании RHAPSODY «Исследование по оценке эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с рецидивирующим перикардитом» [29], а в 2021 г. была опубликована экспериментальная модель перикардита, окончательно подтвердившая данную теорию. В статье авторы не только продемонстрировали патогенез заболевания (активация NLRP3 инфламмосомы), но и оценили эффективность разных противовоспалительных препаратов [30].

### **Перикардиты в структуре аутовоспалительных заболеваний**

Дебют системного аутовоспалительного заболевания с острого перикардита и рецидивирующий перикардит как синдром болезни встречаются часто среди данной группы редких нозологий (наиболее частые представители указаны на рис. 3). Обследовать пациента с впервые

возникшим острым перикардитом на предмет редких генетически детерминированных аутовоспалительных синдромов, вероятно, не оправдано. Однако в случае рецидива перикардита целесообразно расширить дифференциальный диагноз и выполнить плановое генетическое исследование. Последние данные свидетельствуют о необходимости выполнения широкого спектра генетического дообследования у взрослых пациентов с клиникой аутовоспалительного заболевания, сопровождающегося серозитами [31]. В действующих рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда 2015 г. [26] акцентировано внимание только на резистентных к колхицину формам рецидивирующего перикардита, при этом рекомендовано выполнение генетического исследования гена *TNFRSF1A* для исключения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли альфа. Действительно пациенты с данным заболеванием отвечают на терапию колхицином лишь в 10% случаев [32]. Однако даже при ответе на терапию колхицином длительность терапии будет отличаться. Так, при рецидивирующем перикардите она составляет 6 мес, при генетически детерминированных формах — неопределенно долго [16]. Расширенный список заболеваний продемонстрирован на рис. 3.

### **Аутоиммунный компонент первичных перикардитов**

Хронизация воспалительного процесса — это в большей части случаев вовлечение в патогенез приобретенной иммунной системы, будь то первичные хронические идиопатические перикардиты, либо изменение характера течения рецидивирующего перикардита на поздних стадиях [33]. Отличительная черта хронических перикардитов — постепенное начало заболевания, основной жалобой пациентов при этом будет постепенное снижение толерантности к физической нагрузке. В анализах крови редко повышаются традиционные маркеры острой фазы воспаления, в клиническом анализе крови изменения минимальны. Наличие позитивного титра антинуклеарных антител в отсутствие системных симптомов какого-либо аутоиммунного заболевания либо специфических антител лишь подтверждает аутоиммунную природу хронического перикардита. Эффективность терапии противовоспалительными препаратами (нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин) низкая и, согласно рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с болезнями перикарда, не показана у стабильных пациентов. При этом терапия азатиоприном (классическим иммуносупрессантом), вероятно, может улучшить течение заболевания [34]. В данной статье продемонстрировано, что пациенты с хроническим выпотом в полости перикарда, перенесшие операцию на открытом сердце, достигли ремиссии на фоне терапии азатиоприном.

### **Перикардиты на фоне аутоиммунных заболеваний**

Серозит (перикардит и/или плеврит) — важнейший симптом системных аутоиммунных заболеваний, встречаемость которого выше, нежели миокардита [15]. Спектр аутоиммунных заболеваний, при которых встречается перикардит, велик. Диагностические тесты при подозрении на системное аутоиммунное заболевание представлены в разделе «Миокардиты при системных аутоиммунных заболеваниях». Тактика ведения перикардитов в этом случае определяется основной патологией.

## Перспективные направления в лечении

## Заключение

Дополнительным стимулом обсуждать перспективы применения блокаторов интерлейкина-1 в качестве таргетной терапии при остром миокардите, наряду с доказательством участия клеток врожденного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов) в патогенезе начальных стадий заболевания, служит подтвержденное на экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В, интенсивное образование инфламасомы NLRP3 в миокарде [35, 36]. По мнению большинства исследователей, инфламасома NLRP3 не только запускает созревание провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$  и -18) для инициации воспалительной реакции, но и играет ключевую роль в модуляции хронического воспаления, нарушая физиологическую адаптацию кардиомиоцитов и приводя к прогрессированию сердечной недостаточности [37]. Кроме того, инфламасома определяет взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом. Последний за счет патологических процессов, связанных с образованием аутоантигенов, аутоантител и развитием фиброзных изменений, способствует ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности. Любопытно, что в одном из первых рандомизированных клинических исследований применения блокатора интерлейкина-1 анакинры «Анакинра против плацебо для лечения острого миокардита» (Anakinra vs. Placebo for the Treatment of Acute Myocarditis, ARAMIS, NCT03018834) лекарственный препарат назначался на ранних стадиях заболевания: первые 72 ч от момента поступления пациента ежедневно по 100 мг подкожно в течение 14 дней. Критериями включения были повышенные в 1,5 раза значения сывороточного уровня тропонина как маркера повреждения миокарда и положительные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), указывающих на наличие острого миокардита. В качестве первичной конечной точки в исследовании выбрано число дней без развития осложнений за период в 28 дней наблюдения, в качестве вторичных конечных точек — экономические затраты, общее количество лет жизни с поправкой на их качество (QALYs) и сократительная способность миокарда по данным трансторакального эхокардиографического исследования и МРТ сердца. С нашей точки зрения, применение неинвазивных критериев для отбора пациентов с миокардитом может быть одним из лимитирующих факторов, который осложнит дальнейшую трактовку полученных результатов.

Возобновление интереса к иммунологическим механизмам развития воспалительных заболеваний миокарда и перикарда связано прежде всего с совершенствованием диагностических возможностей. В первую очередь это касается миокардитов, для которых выполнение эндомикардиальной биопсии открывает перспективы для получения новых знаний благодаря применению иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов. Расширение возможностей обследования пациентов с лимфоцитарным миокардитом позволит решить давнюю проблему, связанную с выделением группы высокого риска, для которой комбинированная иммуносупрессивная терапия может быть эффективной. С другой стороны, исследования в области врожденного иммунитета и его роли в первую очередь в патогенезе перикардитов привело нас к пониманию механизмов активации и регуляции воспалительных процессов, а благодаря открытию инфламасом и неканонического процессинга интерлейкина-1 $\beta$  — к возможности использования новых таблетированных ингибиторов инфламасом, блокаторов интерлейкина-1 в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2022-301 от 20 апреля 2022 г.).

**Конфликт интересов.** Все авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.Ю. Мячикова — обзор данных по перикардиту, написание драфта статьи; А.Л. Маслянский — внесение правок, коррекция финальной версии статьи; С.В. Майрина — обзор данных по миокардиту, написание драфта статьи; Л.Б. Митрофанова — внесение правок, коррекция финальной версии статьи; А.А. Костарева — внесение правок, коррекция финальной версии статьи; О.М. Моисеева — обзор данных по перикардиту, миокардиту, внесение правок, коррекция финальной версии статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dai H, Lotan D, Much AA, et al. Global, Regional, and National Burden of Myocarditis and Cardiomyopathy, 1990–2017. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:610989. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.610989>
- Митрофанова Л.Б., Макаров И.А., Рунов А.Л., и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* — 2022. — Т. 27. — № 7. — С. 4810. [Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):4810. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4810>
- Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, et al. Interleukin 1 $\alpha$ : a comprehensive review on the role of IL-1 $\alpha$  in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(3):102763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102763>
- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>
- Ehrlich P. The collected papers of Paul Ehrlich. New York; 1957.
- Dameshek W, Schwartz SO. Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias. With particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility. *The American Journal of the Medical Sciences.* 1938;196(12):769–789.
- Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology Today.* 1993;14(9):426–430. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90244-F](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90244-F)
- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet.* 1956;271(6947):820–821. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(56\)92249-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(56)92249-8)



9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. 336 p.
10. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133–144. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7)
11. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):397–411. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3452>
12. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251–265. doi: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9>
13. Рунов А., Курчакова Е., Хашевская Д., и др. Экспрессия вирусных рецепторов и развитие миокардита // *Труды Института полиомиелита и вирусных инфекций имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология*. — 2016. — Т. 30. — № 1. — С. 39–47. [Runov A, Kurchakova E, Hashchevskaya D, i dr. Ekspressiya virusnyh receptorov i razvitie miokardita. *Trudy Instituta poliomielita i virusnyh infekcij imeni M.P. Chumakova RAMN. Medicinskaya virusologiya*. 2016;30(1):39–47. (In Russ.)]
14. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(12):733–744. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
15. Hintenberger R, Falkinger A, Danninger K, et al. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):37–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3854-7>
16. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1636–1644. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207546>
17. Eftimiou P, Petryna O, Nakasato P, et al. New insights on multigenic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221117880. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X221117880>
18. Fautrel V. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):773–792. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.08.006>
19. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169–193. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
20. Хашевская Д.А., Митрофанова Л.Б., Белякова Е.А., и др. Аутоиммунитет и прогноз больных с морфологически документированным миокардитом // *Кардиология*. — 2016. — № 6. — С. 50–57. [Hashchevskaya DA, Mitrofanova LB, Belyakova EA, i dr. Autoimmunitet i prognoz bol'nyh s morfologicheskimi dokumentirovannym miokarditom. *Kardiologiya*. 2016;6:50–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.6.50-57>
21. Şelli ME, Thomas AC, Wraith DC, et al. A humanized HLA-DR4 mouse model for autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;107:22–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.04.003>
22. Błyszczuk P. Myocarditis in Humans and in Experimental Animal Models. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:64. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00064>
23. Майрина С.В., Титов В. А., Митрофанова Л.Б., и др. Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 11. — С. 4696. [Mairina SV, Titov VA, Mitrofanova LB, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy for lymphocytic myocarditis according: data from actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4696. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4696>
24. Artico J, Merlo M, Delcaro G, et al. Lymphocytic Myocarditis: A Genetically Predisposed Disease? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24):3098–3100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.048>
25. Kontorovich AR, Patel N, Moscati A, et al. Myopathic Cardiac Genotypes Increase Risk for Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(7):584–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.06.001>
26. Adler Y, Charron P, Imazio M., и др. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015 // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т. 21. — № 5. — С. 117–162. [Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):117–162. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-117-162>
27. Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Ткаченко О.Ю., и др. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 11. — С. 4715. [Myachikova VYu, Maslyansky AL, Tkachenko OYu, et al. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4715. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4715>
28. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients with Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906–1912. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15826>
29. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. RHAPSODY Investigators. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Riloncept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(1):31–41. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027892>
30. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.11.016>
31. Rodolfi S, Nasone I, Folci M, et al. Autoinflammatory Manifestations in Adult Patients. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(3):295–308. doi: <https://doi.org/10.1093/cei/uxac098>
32. Vitale A, Sota J, Obici L, et al. Role of Colchicine Treatment in Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Real-Life Data from the AIDA Network. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1936960. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1936960>
33. Lazaros G, Vlachopoulos C, Lazarou E, et al. New Approaches to Management of Pericardial Effusions. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(8):106. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01539-7>
34. Vianello F, Cinetto F, Cavraro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int J Cardiol*. 2011;147(3):477–478. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.027>
35. Toldo S, Kannan H, Bussani R, et al. Formation of the inflammasome in acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):e119–e121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.137>
36. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, et al. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;126(9):1260–1280. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315937>
37. Paraskevidis I, Farmakis D, Papingiotis G, et al. Inflammation and Heart Failure: Searching for the Enemy-Reaching the Entelechy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(1):19. doi: <https://doi.org/10.3390/jcdd1001019>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Моисеева Ольга Михайловна**, д.м.н. [*Olga M. Moiseeva*, MD, PhD]; **адрес:** 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [**address:** 2, Akkuratova str., 197341, St. Petersburg, Russia]; **e-mail:** moiseeva@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 1492-3900, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7817-3847>

**Мячикова Валентина Юрьевна**, врач [*Valentina Yu. Myachikova*, MD]; **e-mail:** myachikova\_vyu@almazovcentre.ru, **SPIN-код:** 8874-1824, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7590-742X>

**Маслянский Алексей Леонидович**, д.м.н., профессор [*Alexey L. Maslyanskiy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** esc\_4@mail.ru, **SPIN-код:** 5698-7797, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

**Майрина Софья Вадимовна**, врач [*Sofia V. Mairina*, MD]; **e-mail:** sonya.spbgmu16@gmail.com, **SPIN-код:** 9900-7817, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0015-8620>

**Митрофанова Любовь Борисовна**, д.м.н., доцент [*Lubov B. Mitrofanova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** lubamitr@yandex.ru, **SPIN-код:** 9552-8248, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>

**Костарева Анна Александровна**, д.м.н., доцент [*Anna A. Kostareva*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** akostareva@hotmail.com, **SPIN-код:** 5343-6287, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>

А.Г. Филатов, Е.З. Голухова

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

# Интервенционные подходы в лечении фибрилляции предсердий

Одним из самых распространенных нарушений ритма сердца сегодня является фибрилляция предсердий (ФП). Во всем мире насчитывается около 33 млн человек, страдающих ФП. В Европе это число составляет более 6 млн, в России — около 2,5 млн человек. Первоначально основным методом лечения являлась медикаментозная терапия. Однако с развитием современных технологий происходит и поиск возможных механизмов развития и поддержания ФП. В связи с появлением новых теорий появляются и новые методы хирургического и/или интервенционного лечения ФП. В статье проводится комплексный анализ современного состояния интервенционного лечения пациентов с различными формами ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, интервенционное лечение, радиочастотная абляция, криоабляция

**Для цитирования:** Филатов А.Г., Голухова Е.З. Интервенционные подходы в лечении фибрилляции предсердий. Вестник РАМН. 2023;78(2):106–113. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8371>

## Введение

106

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма среди взрослого населения во всем мире; частота ее увеличивается с возрастом, а у лиц в возрасте старше 80 лет достигает 15–20% [1].

Во всем мире насчитывается около 33 млн человек, страдающих ФП. В Европе это число составляет более 6 млн, в России, по расчетным данным, — около 2,5 млн человек. Таким образом, ФП встречается у 2–4% общей взрослой популяции, а со старением населения и расширением диагностики прогнозируется рост выявляемости этой аритмии в 2,3 раза. К 2050 г. ожидается резкое увеличение числа пациентов с ФП и, как следствие, увеличение затрат системы здравоохранения на их лечение [2].

Течение ФП при отсутствии адекватного медикаментозного и/или интервенционного лечения приводит к развитию целого ряда грозных осложнений, которые способствуют увеличению риска развития сердечной недостаточности и летального исхода [1, 2]. Выделяют несколько форм ФП в зависимости от характера аритмии: впервые выявленная, пароксизмальная (пароксизмы тахикардии купируются в течение 7 дней), персистирующая (пароксизмы тахикардии более 7 дней), длительно-персистирующая (эпизод тахикардии длится более 1 года при условии медикаментозной стратегии

контроля ритма) и постоянная (длительность тахикардии более 1 года, при которой совместно (врачом и пациентом) принято решение не осуществлять попытки по восстановлению ритма сердца, а также по проведению интервенционных вмешательств, направленных на контроль ритма) [3].

В результате частых пароксизмов происходит развитие структурного, а в дальнейшем механического и электрического ремоделирования предсердий, что приводит к возникновению рефрактерности к антиаритмической терапии и к более тяжелым формам ФП — длительно-персистирующей или постоянной. Такая траектория прогрессирования заболевания влечет за собой развитие сердечной недостаточности, ухудшение качества жизни и снижение переносимости физической нагрузки [1, 3].

В 20–25% случаев развитие ишемического инсульта может являться следствием бессимптомного течения ФП и неправильно подобранной антикоагулянтной терапии. При этом развитие ишемического инсульта у пациентов с ФП часто приводит к инвалидизации, развитию летального исхода [1, 2].

На сегодняшний день проблема в лечении пациентов с различными формами ФП является чрезвычайно актуальной и, по сути, требует мультидисциплинарного подхода. В настоящем литературном обзоре представлены общие подходы с акцентом на наиболее сложных аспектах

A.G. Filatov, E.Z. Golukhova

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Interventional approaches in atrial fibrillation

One of the most common heart rhythm disorders today is atrial fibrillation (AF). Worldwide, there are about 33 million people suffering from AF. In Europe, this number is more than 6 million, in Russia — about 2.5 million people. Initially, the main method of treatment was drug therapy. However, with the development of modern technologies, possible mechanisms for the development and maintenance of AF have a crucial importance. In connection with the emergence of new theories, there are also new methods of surgical and/or interventional treatment of AF. The article provides a comprehensive analysis of the current state of interventional treatment of patients with various forms of atrial fibrillation.

**Keywords:** atrial fibrillation, interventional treatment, radiofrequency ablation, cryoablation

**For citation:** Filatov AG, Golukhova EZ. Interventional approaches in atrial fibrillation. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(2):106–113. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8371>

диагностики — картировании аритмогенных зон и базирующихся на них интервенционных вмешательствах.

### **Заболееваемость в России**

По расчетным данным, в Российской Федерации около 2,5 млн больных имеют различные формы ФП. На долю пароксизмальной формы ФП приходится около 60–65% случаев, персистирующую и длительно-персистирующую формы имеют 25–30%, постоянную форму — около 10% больных [2].

Согласно нашим данным, опубликованным впервые в аналитическом сборнике «Аритмология — 2021», в прошедшем году было выполнено 39 000 радиочастотных абляций (РЧА) для коррекции всех видов нарушений ритма сердца, из них на долю пациентов с различными формами ФП пришлось 16 000 интервенционных вмешательств (41%) [4]. Все это еще раз подчеркивает актуальность усовершенствования и развития новых методов интервенционного лечения ФП, необходимость разработки новых диагностических и лечебных подходов, охватывающих как терапевтические, так интервенционные и хирургические вмешательства.

Согласно современным клиническим рекомендациям, в лечении ФП предлагаются два основных направления: контроль ритма сердца и контроль частоты сердечных сокращений при условии адекватной профилактики тромбоэмболических осложнений, что является краеугольным камнем в лечении аритмии [2, 3].

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам подбирается адекватная антикоагулянтная терапия. Ключевым моментом в назначении антикоагулянтной терапии является определение групп риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и назначение пероральных антикоагулянтов или варфарина (при наличии клапанных пороков сердца или протезов клапанов сердца) больным в группе риска. Стратегия контроля ритма направлена на удержание синусового ритма сердца, предупреждение и купирование пароксизмов ФП. Несмотря на применяемую адекватную антиаритмическую терапию, в большинстве случаев (до 60%) отмечаются частые рецидивы аритмии, а у некоторых пациентов с длительным течением ФП не удается соблюдать такую стратегию. У пациентов с постоянной формой ФП ключевым является выбор стратегии, направленной на поддержание нормальной частоты желудочковых сокращений.

В отличие от всех других нарушений ритма сердца, где с устранением субстрата аритмии наступает излечение, ФП — это «первичная электрическая аномалия предсердий» и/или чаще — вторичная атриопатия в результате прогрессирования ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, перенесенного миокардита или других причин, лечение которой должно носить мультидисциплинарный характер.

### **Механизмы ФП**

Выявление механизмов, лежащих в основе развития и поддержания ФП, позволило сделать первые шаги на пути к разработке эффективных медикаментозных, хирургических и интервенционных подходов в лечении этой аритмии [5].

Согласно данным мировой и отечественной литературы, существуют несколько потенциально доказанных механизмов развития и поддержания ФП.

В конце 1990-х гг. коллективом авторов под руководством М. Haïssagueге была продемонстрирована эффек-

тивность изоляции легочных вен (ЛВ) в лечении ФП. С этого периода зародилась мысль о влиянии ЛВ на индукцию ФП [6].

Однако только в 2001 г. коллективом ученых под руководством Y.J. Chen, а позже, в 2003 г., группой коллег во главе с Н. Nonjo была продемонстрирована роль эктопической активности ЛВ в развитии ФП. Благодаря проведенным исследованиям было выявлено, что миокард в ЛВ обладает меньшей рефрактерностью, чем миокард предсердий. Это способствует развитию эктопической активности в ЛВ, которая способна привести к электрофизиологическим изменениям миокарда предсердий и тем самым спровоцировать ФП [7, 8].

Важность эктопической активации при индукции ФП была широко признана, в противоположность этому в поддержании ФП у пациентов с постоянной аритмией роль триггерной активности ЛВ остается неопределенной и не полностью доказанной. Клинический опыт и несколько исследований продемонстрировали, что изоляция ЛВ часто не прекращает ФП. В 2004 г. F. Ouyang со своим коллективом показал отсутствие эффекта в изоляции ЛВ у пациентов с персистирующей и постоянной формами ФП. Дальнейшие исследования коллективами авторов под руководством Н. Oral в 2006 г. и S.H. Baldinger в 2016 г. продемонстрировали на большом клиническом материале наличие ФП, несмотря на сохраняющуюся изоляцию устьев ЛВ [9–11].

Последовательность данных событий выявила, что ключ к лечению пациентов с ФП содержится в понимании механизмов развития и поддержания пароксизма.

В 1964 г. G.K. Moe и соавт. впервые предложили теорию множественных микроволн, которая в 1985 г. была более подробно изучена M.A. Allesie с коллегами. Согласно данной теории, длительное существование аритмии основано на случайном распространении векторов активации в предсердии. При этом эти векторы исчезают при взаимодействии с электрически неактивными участками сердца (рубцовая ткань, клапанный аппарат сердца и т.д.) [12, 13]. Только в 2010 г. M.A. Allesie с группой ученых подтвердили наличие электрофизиологического субстрата для множественных микроволн, которые, в свою очередь, оказывали поддерживающий для аритмогенеза эффект у пациентов с персистирующей формой ФП. Данное исследование было подтверждено и в 2012 г. коллективом авторов под руководством P.S. Spector [14, 15].

Параллельно с развитием данной теории в 1995 г. коллективом ученых во главе с R.A. Gray была выдвинута гипотеза о наличии роторной активности, которая способствовала развитию и поддержанию ФП. В 2002 г. J. José и соавт. подтвердили наличие роторной активности при выполнении одномоментного эндо- и эпикардального картирования левого предсердия. Значительный вклад в понимание влияния роторной активности на поддержание ФП внес коллектив ученых под руководством S.M. Narayan в 2012 г. В своей работе авторы продемонстрировали эффективность абляции участков роторной активности у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии [16–18].

В качестве иллюстрации на рис. 1 продемонстрированы все основные механизмы развития и поддержания ФП.

### **Стратегии лечения пациентов с ФП**

Исторически первоначальным методом лечения пациентов с различными формами ФП являлось применение медикаментозной терапии, эффект которой для удержа-

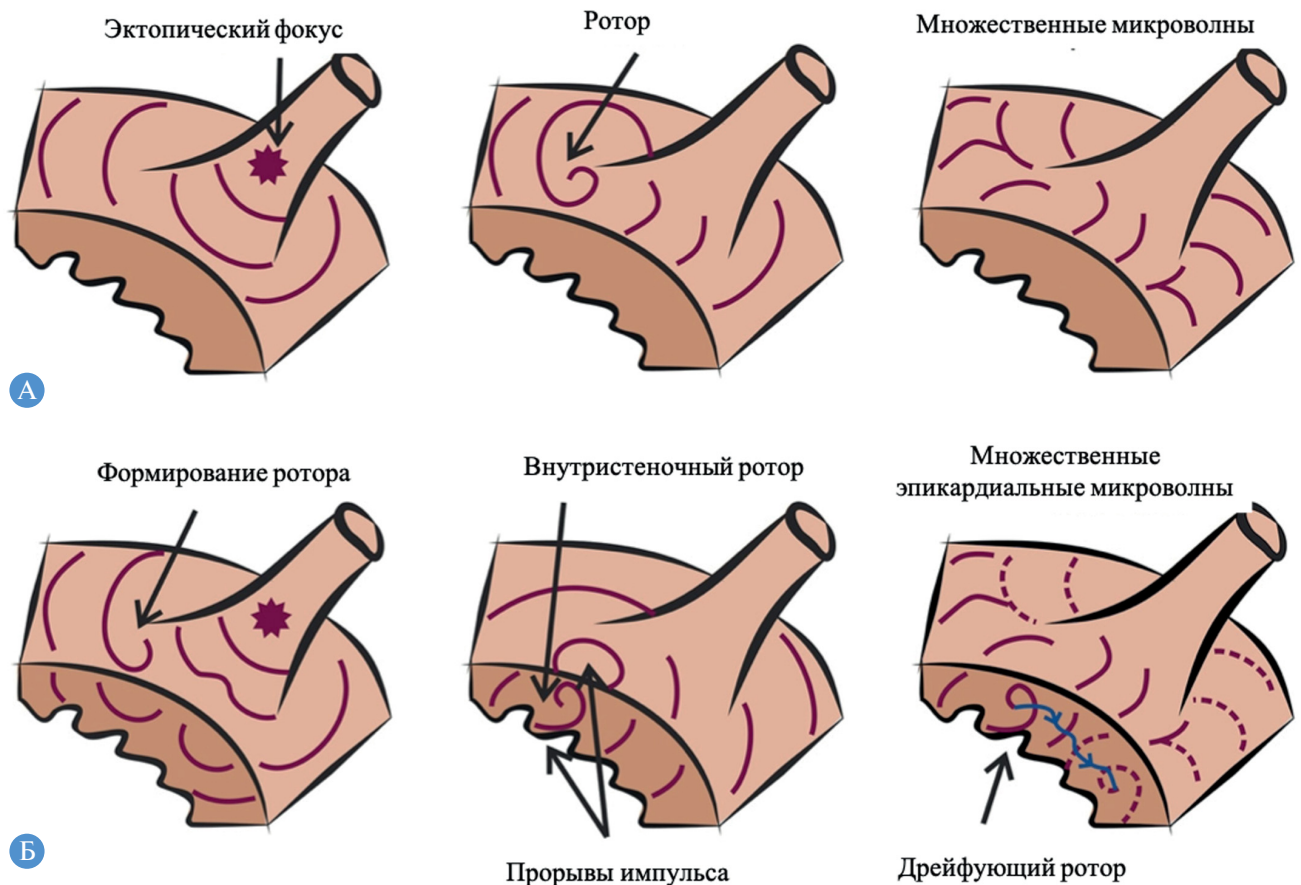


Рис. 1. Механизмы развития поддержания ФП

*Примечание.* А — схема теории развития и поддержания ФП: эктопическая активность в ЛВ (слева), роторная активность (в центре) и множественные микроволны (справа). Б — схема поддержания ФП за счет совмещения всех вышеуказанных механизмов; инициация роторной активности из-за эктопических импульсов из ЛВ (слева), которые лежат в основе эндокардиальных или эпикардиальных прорывов (в центре), в результате развивается совместимость роторной активности с множественными микроволнами [18].

ния синусового ритма ограничен 55–65% (в зависимости от формы и длительности ФП, наличия коморбидной патологии) [19, 20].

Развитие современных диагностических и интервенционных технологий стало основой для хирургического и интервенционного лечения аритмий с использованием различных видов энергии [20].

**Исторические аспекты интервенционного лечения ФП**

С развитием кардиохирургии и методов диагностики происходит определенная эволюция в понимании механизмов развития и поддержания ФП. Новым этапом в лечении стало появление операции «лабиринт», которая на сегодняшний день является «золотым стандартом» в хирургическом лечении ФП у пациентов с сопутствующей органической патологией сердца.

25 сентября 1987 г. группа ученых во главе с J.L. Cox впервые выполнила операцию «лабиринт» (Maze I) [21]. Суть операции cut and sew («разрежь и сшей») состоит в хирургической изоляции левого предсердия и разделении предсердного миокарда на отдельные компартменты, не поддерживающие персистенцию ФП. Последующая оценка 32 пациентов, перенесших эту операцию, позволила модифицировать концепцию выполнения операции «лабиринт», в результате чего появились современные стандарты хирургической коррекции ФП [22]. На сегодняшний день существуют различные модификации дан-

ной операции. Один из вариантов коррекции предполагает использование криоэнергии, это позволяет заменить традиционную технику «разрез — шов», применяемую при операции «лабиринт». Все это значительно упрощает технику операции и уменьшает длительность искусственного кровообращения [23]. В настоящее время «хирургический лабиринт» наиболее часто выполняют при наличии сочетанной патологии — ишемической болезни сердца, пороков сердца, осложненных ФП.

В 1981 г. академиком РАН Л.А. Бокерией было начато развитие хирургической, а позднее, совместно с академиком РАН А.Ш. Ревиншвили, и интервенционной аритмологии в НИИ ССХ им. А.Н. Бакулева [23]. Операция «лабиринт» стала «идеологической основой» развития интервенционных методов лечения многих нарушений ритма сердца, в том числе и ФП.

**Интервенционный подход в лечении ФП**

Первые упоминания об использовании катетеро-электродов для записи электрических сигналов сердца и электростимуляции миокарда относятся к 60-м гг. прошлого века. В 1970-х гг. D.P. Zipes и H.J. Wellens опубликовали одно из самых ранних сообщений об использовании диагностических катетеров, которые позволили зарегистрировать электрограммы из различных отделов сердца и пучка Гиса. Результатом исследований стало понимание механизмов тахикардии при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта [24].

В 1979 г. был описан впервые возникший полный блок атриовентрикулярного узла (АВУ) в результате катетер-опосредованной абляции, которая была случайно выполнена у пациента при проведении электрофизиологического исследования по поводу рецидивирующего синкопального состояния. Во время выполнения процедуры из-за манипуляций электродом была индуцирована устойчивая желудочковая тахикардия, далее при выполнении дефибрилляции из-за близкого расположения электрода к пучку Гиса возникла деструкция АВУ. Предположительно, произошла непреднамеренная передача внешней энергии постоянного тока через диагностический электрод [24].

Катетерная деструкция АВУ послужила началом дополнительных исследований, направленных на создание электродов, с помощью которых возможно было бы выполнение модификации аритмогенного субстрата.

В середине 1990-х гг. группа исследователей под руководством М. Haïssagueffe сообщила о целесообразности выполнения РЧА в лечении пациентов с ФП. Абляция включала в себя создание нескольких линейных воздействий в правом предсердии с использованием радиочастотной энергии [25].

В 1998 г. Р. Jaïs и соавт. сделали исторически важное заявление о выполнении абляции фокусной активности у пациентов с ФП. Аритмогенные очаги были обнаружены в области синусового узла, в устье коронарного синуса и в устье левых и правых ЛВ [26].

В 1998 г. М. Haïssagueffe и соавт. опубликовали эпохальное исследование абляции триггеров ФП, основная часть которых была локализована в ЛВ. Аритмогенные участки успешно устраняли с помощью РЧА. Данные результаты привели к появлению нового подхода в абляции ФП, заключающегося в устранении триггеров аритмии. Впоследствии был разработан метод электрической изоляции аритмогенного субстрата путем создания циркулярных абляционных повреждений в области устьев ЛВ [6].

В настоящее время использование интервенционных подходов позволило снизить частоту рецидивов ФП, бремя ФП и число тромбоэмболических осложнений [27].

### Использование разных видов энергии

За последние 25–30 лет наблюдается стремительный рост числа пациентов с диагностированными пароксизмами ФП. Наравне с ростом заболеваемости растет тенденция к усовершенствованию методов диагностики и лечения ФП. Как сообщалось выше, при интервенционном лечении ФП первоначально использовали радиочастотную энергию. На сегодняшний день в лечении пациентов с ФП преимущественно используются следующие методы интервенционного пособия: радиочастотная абляция, криобаллонная абляция, абляция импульсным полем. Однако существуют и другие методы: лазерная абляция, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, микроволновая абляция [2, 28].

### Радиочастотная абляция

Появление радиочастотной абляции стало существенным достижением в лечении пациентов с различными видами нарушений ритма сердца. В настоящее время РЧА является предпочтительным источником энергии в большинстве электрофизиологических лабораторий по всему миру. На рис. 2 представлено выполнение стандартной РЧА ЛВ.

Для абляции используются частоты от 30 до 30 000 кГц, при этом наиболее распространенной рабочей частотой является 550 кГц. Радиочастотная энергия подается переменным током через небольшой проводник, что увеличивает плотность тока. Ток проходит от наконечника электрода через тело пациента к дисперсионной заземляющей пластине, расположенной в области спины. Благодаря термическому повреждению в месте контакта дистального полюса происходит разрушение миокарда [19].

В результате резистивного нагрева в области контакта электрода и ткани происходит повреждение поверхностного слоя кардиомиоцитов с дальнейшим распределением энергии в более глубокие слои. Механизм проникающего (глубокого) нагрева тканей заключается в пассивном проведении тепловой энергии от поверхностных слоев. Проникающий нагрев оказывает большее влияние на объем поражения, чем резистивный нагрев (рис. 3) [29].

Сила контакта электрода с миокардом и продолжительность воздействия являются важными компонента-



Рис. 2. Выполнение РЧА легочных вен

Примечание. А — абляция в правой верхней ЛВ. Б — абляция в левой верхней ЛВ. На данном рисунке представлена рентгенограмма сердца с электродами в левой косой проекции 30°. Цифрами обозначены: 1 — электрод, установленный в коронарный синус; 2 — пограничному гребню; 3 — циркулярный диагностический электрод; 4 — абляционный электрод.

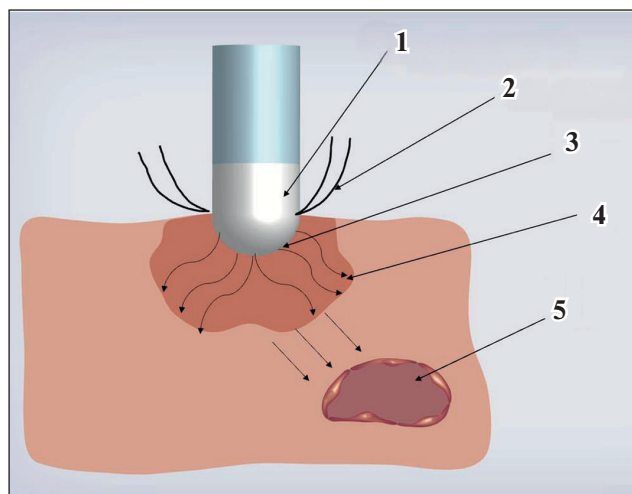


Рис. 3. Биофизика нагрева миокарда при РЧА

*Примечание.* Представлены области резистивного и кондуктивного нагрева ткани, а также конвективных потерь тепла из ткани в пул циркулирующей крови при подаче радиочастотной энергии в эндокард с использованием обычного катетера с кончиком 4 мм: 1 — абляционный электрод; 2 — конвективная потеря тепла в бассейн циркулирующей крови; 3 — резистивный (объемный) нагрев крови и ткани; 4 — кондуктивный теплообмен в ткани; 5 — конвективная потеря тепла в эпикардиальную коронарную артерию.

ми РЧА. Усовершенствованные технологии благодаря математическому расчету взаимосвязи силы контакта, времени, а также параметров абляции позволили создать универсальные электроды, способные рассчитать абляционный индекс — интегральный показатель, позволяющий оценить степень трансмурального повреждения миокарда. Использование подобных технологий позволяет значительно увеличить эффективность лечения.

### Криоабляция

В 2007 г. была описана технология использования криобаллонов для абляции ФП [28].

Криобаллонные катетеры имеют внутренний баллон, содержащий жидкий хладагент — закись азота, который доставляется в дистальную часть катетера и подвергается фазовому переходу с помощью эффекта Джоуля — Томсона (изменение температуры газа в результате медленного нагнетания его в obturated вену). Этот процесс приводит к падению температуры почти до  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  и контролируется термодатчиком, расположенным внутри баллона. В результате воздействия отрицательной температуры на ткани происходит потеря жидкости кардиомиоцитом и дальнейшее осмотическое искажение мембраны с ее сжатием и последующей деструкцией клетки. Благодаря контролю obturation ЛВ происходит образование гомогенной зоны деструкции (рис. 4). Криобаллон имеет спиральный картирующий катетер, проходящий через центральный просвет. Спиральный катетер снижает риск перфорации, безопасно направляя баллонный катетер в ЛВ, а также служит для регистрации потенциалов ЛВ [28].

### Абляция импульсным полем

Одним из современных и высокоэффективных источников энергии на сегодняшний день стало использование импульсно-волновой деструкции. Применение сильного импульсного электрического поля способно вызвать повышенную проницаемость клеточной мембраны путем создания пор, что, в свою очередь, приводит к необратимой электропорации. Существующие на сегодня исследования, проведенные V.Y. Reddy и M.T. Stewart с коллегами, продемонстрировали наличие селективной абляции импульсным полем кардиомиоцитов. Такая абляция характеризуется возникновением деструкции только в зоне контакта электрода с миокардом и не затрагивает окружающие ткани (рис. 5) [30, 31].

### Современные картирующие системы

Радиочастотная абляция стала революционным методом лечения большинства нарушений ритма сердца. Лечение ФП является одной из сложных задач, требующих более точной визуализации аритмогенных зон для выполнения воздействий.

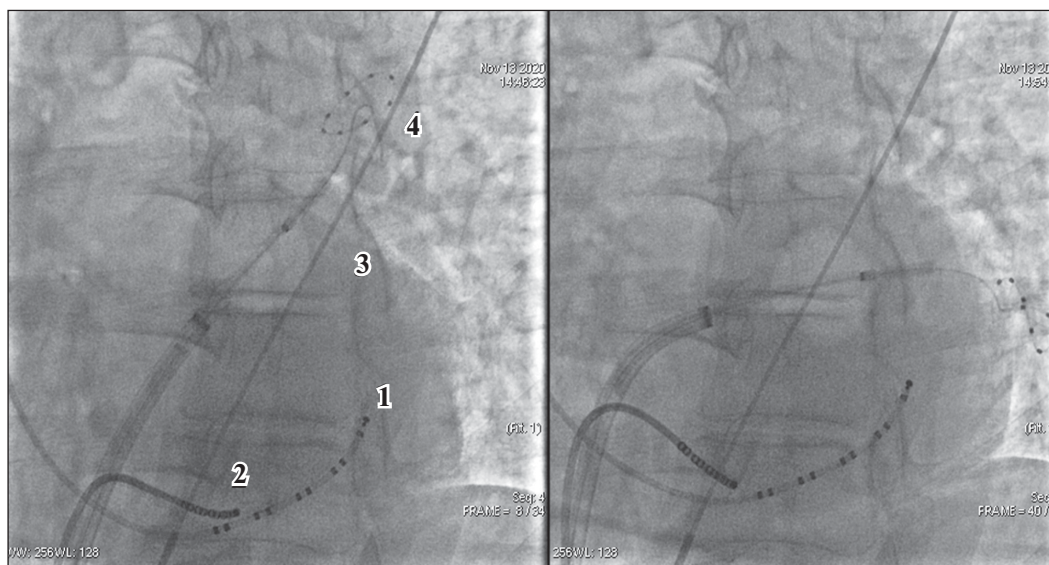


Рис. 4. Выполнение криобаллонной изоляции устьев легочных вен

*Примечание.* На данном рисунке представлена рентгенограмма сердца с электродами в левой косои проекции  $30^{\circ}$ . Цифрами обозначены: 1 — электрод, установленный в коронарный синус; 2 — в верхушку правого желудочка; 3 — криобаллон; 4 — циркулярный диагностический электрод.



Рис. 5. Мультиэлектродный катетер для абляции в импульсном поле, развернутый в форме цветка

Наличие множественных вариаций механизмов развития и поддержания ФП затрудняет определение электрофизиологического субстрата аритмии, особенно у пациентов с рецидивом аритмии, и, соответственно, не позволяет точно определить зону абляции. Появление систем для выполнения трехмерного нефлюороскопического картирования способствовало значительному прогрессу в определении механизма и субстрата аритмии, особенно у пациентов с сопутствующей органической патологией сердца и несколькими аритмиями.

Можно выделить целый ряд «слабых» мест традиционного флюороскопического подхода в топической диагностике аритмогенных зон: отсутствие визуализации эндокарда и сопоставления электрограммы с конкретной локализацией в сердце, которую можно определить только относительно других анатомических структур; трудность позиционирования катетера для абляции в одной и той же конкретной точке; сильное воздействие ионизирующего излучения на медицинский персонал и пациентов.

За последние 10–15 лет произошел значительный прогресс в картировании нарушений ритма сердца. Навигационное нефлюороскопическое картирование является современным методом топической диагностики и широко используется в интервенционной аритмологии. При электроанатомическом навигационном картировании данные о положении электрода в магнитном и/или импедансом поле и соответствующая этой локализации эндограмма в момент контакта с миокардом используются для построения трехмерной модели целевой камеры сердца, что дает четкое представление обо всех анатомических и электрофизиологических особенностях в картируемой зоне.

С помощью современных электродов были созданы алгоритмы для выполнения высокоплотного картирования. При данном виде картирования осуществляется сбор значительно большего количества точек по сравнению с обычной технологией, что позволяет более детально визуализировать все структуры сердца (с точностью вплоть до 1 мм), вольтажную активность в конкретной точке и выполнить прецизионный поиск субстрата аритмии. Данный способ визуализации электрической активности позволяет дифференцировать зоны с низкоамплитудной активностью, свойственные фиброзно-измененным участкам миокарда.

На сегодняшний день выделяют следующие алгоритмы картирования.

1. Анатомическое картирование — в качестве референта используется электрод, установленный в коронарный синус. При изменении положения диагностического электрода относительно референтной точки и соприкосновении с миокардом происходит построение трехмерной модели камеры сердца.
2. Активационное картирование — благодаря сбору большого количества электрофизиологических точек с помощью специализированных алгоритмов возможно воспроизведение распространения волны возбуждения по миокарду сердца при re-entry и эктопических тахикардиях.
3. Изохронное картирование — создание статичных карт-схем той или иной камеры сердца с разделени-

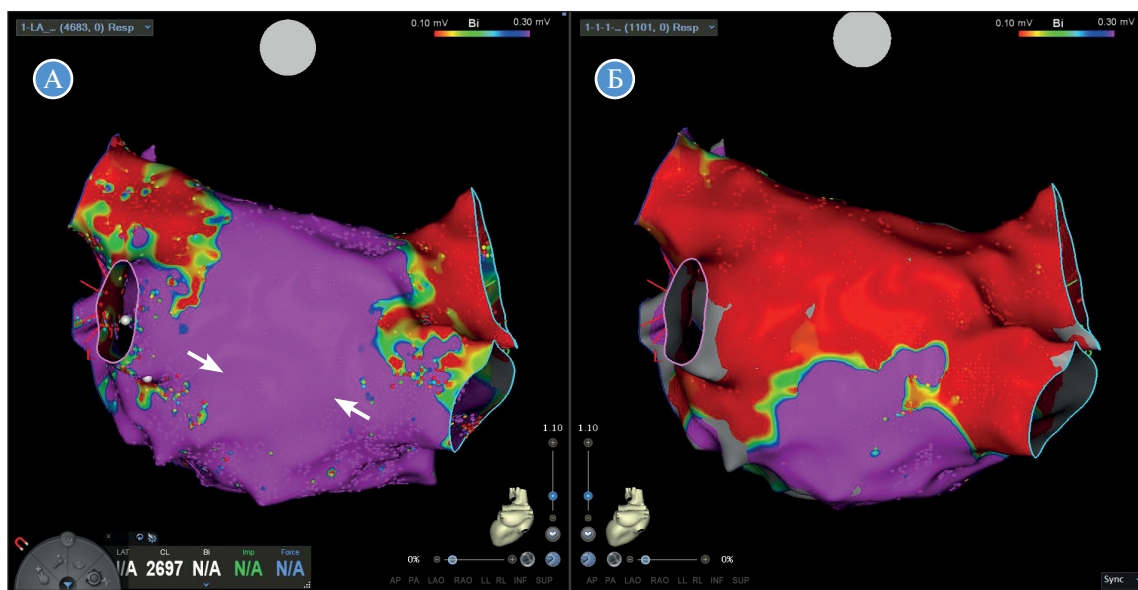


Рис. 6. Высокоплотное электроанатомическое активационное картирование левого предсердия у пациента после выполнения криобаллонной абляции (А) и после выполнения изоляции задней стенки (Б)

Примечание. Фиолетовым цветом отмечен электрически стабильный миокард предсердия, красным цветом — зоны рубцовой ткани. Стрелками указаны направления прорыва импульса, ответственные за рецидив аритмии.



ем на временные зоны активации (обычно 10 мс), при этом каждой зоне присуща своя цветовая гамма.

4. Вольтажное картирование — регистрация амплитудной активности миокарда с созданием цветовой карты, где различными цветами отображаются зоны разной амплитудной активности; также используется для верификации зон с низкоамплитудной и фрагментированной электрической активностью (участки фиброзной ткани сердца).

Выполнение навигационного картирования позволяет снизить дозу лучевой нагрузки не только для пациентов, но и для самой хирургической бригады до минимума.

В настоящее время во многих центрах принята определенная тактика в лечении пациентов с ФП:

- 1) первым этапом выполняют изоляцию устьев ЛВ;
- 2) вторым этапом — поиск и модификацию аритмогенного субстрата.

Использование высокоплотного картирования позволяет выполнять операции не только «первичным» пациентам, но и тем, кому ранее уже было выполнено интервенционное вмешательство. В частности, использование нефлюороскопического навигационного картирования позволило повысить эффективность лечения у пациентов с различными формами ФП. На рис. 6 представлена высокоплотная электроанатомическая активационная карта левого предсердия у пациента после выполнения криобаллонной изоляции устьев ЛВ. Данный способ картирования позволил выявить зоны прорыва импульса и в последующем выполнить РЧА с лучшим эффектом [32].

## Заключение

Число пациентов с диагностированными пароксизмами ФП неуклонно растет. Сочетание антиаритмической терапии и выполнения интервенционного вмешательства, коррекции коморбидной патологии позволяет достичь большей эффективности в лечении этой аритмии. Вместе с тем существует целый ряд пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формами ФП, которым требуется многоэтапный подход в лечении этого вида аритмии.

Появление современных методов нефлюороскопического высокоплотного навигационного картирования принесло новые возможности в диагностике, понимании механизма и модификации аритмогенного субстрата.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств по месту работы авторов.

**Участие авторов.** А.Г. Филатов — концепция, дизайн и написание статьи; Е.З. Голухова — научное редактирование. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Ковалев А.С. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 78–85. doi: <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2022.2.2> [Avanesyan GA, Filatov AG, Shalov RZ, Kovalev AS. Evaluation of efficacy and identification of predictors of relapse in patients after cryoballoon isolation of pulmonary vein orifices with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii = Annals of Arrhythmology*. 2022;19(2):78–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2022.2.2>
2. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798>
3. *Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации*. — Минздрав России; 2020. — 185 с. [*Fibrillyatsiya i trepetanie predserdii*: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2020. 185 p. (In Russ.)]
4. Голухова Е.З., Милюевская Е.Б., Филатов А.Г. и др. *Аритмология — 2021. Нарушения ритма сердца и проводимости*. — М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2022. — 120 с. [Golukhova EZ, Milievskaya EB, Filatov AG, et al. *Aritmologiya — 2021. Narusheniya ritma serdtsa i provodimosti*. Moscow: A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery Ministry of Health of Russia; 2022. 120 p. (In Russ.)]
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — № 7. — С. 7–86. — doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86> [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):7-86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>
6. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659–666. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
7. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(23):2849–2854. doi: <https://doi.org/10.1161/hc4801.099736>
8. Honjo H, Boyett MR, Niwa R, et al. Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*. 2003;107(14):1937–1943. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000062645.38670.BD>
9. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation*. 2005;111(2):127–135. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000151289.73085.36>
10. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354(9):934–941. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>
11. Baldinger SH, Chinitz JS, Kapur S, et al. Recurrence of Atrial Arrhythmias Despite Persistent Pulmonary Vein Isolation After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Case Series. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(6):723–731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.05.013>
12. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200–220. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90371-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(64)90371-0)

13. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen SJ. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. New York: Frune & Stratton; 1985. pp. 265–275.
14. Allesie MA, De Groot NMS, Houben RPM, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease longitudinal dissociation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2010;3(6):606–615. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.910125>
15. Spector PS, Correa de Sa DD, Tischler ES, et al. Ablation of multi-wavelet re-entry: general principles and in silico analyses. *Europace*. 2012;14(Suppl 5):v106–v111. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eus278>
16. Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*. 1995;270(5239):1222–1223.
17. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):204–216. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00223-7)
18. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7):628–636. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.022>
19. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1–e160. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eux274>
20. Аванесян Г.А., Темирбулатов И.А., Джанджагава Д.А. Методика высокоэнергетической и кратковременной абляции "High power, short duration" в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий // *Креативная кардиология*. — 2022. — Т. 16. — № 2. — С. 179–188. doi: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2022-16-2-179-188> [Avanesyan GA, Temirbulatov IA, Dzhandzhagava DA. High-energy and short-term ablation technique "High power, short duration" in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2022;16(2):179–188. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2022-16-2-179-188>
21. Cox JL. The first Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(5):1093–1097. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.12.012>
22. Cox JL, Jaquiss RD, Schuessler RB, Boineau JP. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(2):485–495. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70245-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70245-8)
23. Ревишвили А.Ш. Слово об учителе // *Вестник аритмологии*. — 2009. — № 57. — С. 5–23. [Revishvili AS. Address about the teacher. *Journal of Arrhythmology*. 2009;(57):5–23. (In Russ.)]
24. Wellens HJ, Durrer D. The role of an accessory atrioventricular pathway in reciprocal tachycardia. Observations in patients with and without the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1975;52(1):58–72. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.52.1.58>
25. Haïssaguerre M, Gencel L, Fischer B, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(12):1045–1052. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167>
26. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659–666. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
27. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3105–3118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.065>
28. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Биофизические аспекты абляции миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий // *Анналы аритмологии*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 23–31. doi: <https://doi.org/10.15275/annaritm.2022.1.4> [Avanesyan GA, Filatov AG. Biophysical aspects of myocardial tissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2022;19(1):23–31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15275/annaritm.2022.1.4>
29. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(2):e005250. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005250>
30. Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, et al. Lattice-Tip Focal Ablation Catheter That Toggles Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation: A First-in-Human Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(6):e008718. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008718>
31. Аванесян Г.А., Сапарбаев А.А., Филатов А.Г. и др. Абляция импульсным полем в лечении фибрилляции предсердий // *Креативная кардиология*. — 2021. — Т. 15. — № 3. — С. 332–341. doi: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341> [Avanesyan GA, Saparbaev AA, Filatov AG, et al. Pulsed field ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2021;15(3):332–341. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-3-332-341>
32. Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):754–764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.030>

113

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Филатов Андрей Геннадьевич**, д.м.н. [Andrey G. Filatov, MD, PhD]; адрес: 121609, Москва, Рублевское ш., д. 135 [address: 135 Rublevskoe highway, 121609, Moscow, Russia]; e-mail: [agfilatov@bakulev.ru](mailto:agfilatov@bakulev.ru), SPIN-код: 4187-8717, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7026-7814>

**Голухова Елена Зеликовна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [egolukhova@bakulev.ru](mailto:egolukhova@bakulev.ru), SPIN-код: 9334-5672, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>

К.В. Шаталов, И.В. Арнаутова, М.А. Абдуразаков

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии  
им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

# Мини-инвазивная хирургия септальных пороков сердца у детей (обзор литературы)

*В настоящее время использование мини-инвазивных доступов стало неотъемлемой частью современной кардиохирургии, в том числе и в области хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Основная цель применения мини-инвазивных доступов — достижение необходимого эффекта от операции с нанесением минимальной травмы пациенту, что, в свою очередь, ускоряет и облегчает восстановительный период после хирургического вмешательства. Благодаря непрерывному развитию технологий и накоплению огромного опыта в хирургии сердца, мини-инвазивные доступы становятся все более распространенными, в том числе и в педиатрической группе пациентов. Данный обзор отражает основные проблемы и пути их решения при использовании мини-инвазивных доступов в хирургическом лечении некоторых видов врожденных пороков сердца, таких как дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, частичный аномальный дренаж легочных вен, частичная форма атриовентрикулярного канала. Описаны основные методики проведения искусственного кровообращения, техника операции с использованием мини-доступов и полученные результаты.*

**Ключевые слова:** мини-инвазивная кардиохирургия, видеоассистированные вмешательства, врожденные пороки сердца, дети

**Для цитирования:** Шаталов К.В., Арнаутова И.В., Абдуразаков М.А. Мини-инвазивная хирургия септальных пороков сердца у детей (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2023;78(2):114–119. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8355>

114

## Введение

Срединная стернотомия уже длительное время является основным доступом, используемым при операциях на сердце, который полностью обеспечивает визуализацию всех структур сердца, быструю и простую канюляцию центральных сосудов и возможность контролировать все операционное поле в случае возникновения таких осложнений, как кровотечение. Однако в середине 1990-х годов благодаря быстрому развитию цифровых технологий, в том числе совершенствованию медицинских устройств для визуализации, мини-инвазивные доступы стали получать все большее распространение. Уменьшение травматизации выполненной операции обеспечивало ее экономическую эффективность, так как сокращало длительность госпитализации, а косметический результат приобретал все большее значение для пациентов. Все это дало толчок к развитию эндоскопической и мини-инва-

зивной хирургии сердца, сначала у взрослого контингента пациентов, а затем и в хирургии детского возраста.

Мини-инвазивные доступы практически сразу стали получать широкое распространение в кардиохирургии. В 1993 г. P.N. Rao и A.S. Kumar одними из первых выполнили протезирование аортального клапана с использованием мини-инвазивного доступа через правостороннюю переднюю торакотомию [1]. В 1996 г. D. Cosgrove et al. и J. Navi et al. сообщали о сериях из более чем 50 случаев хирургического лечения пороков аортального и митрального клапанов, оперированных через мини-доступы [2, 3]. Развитие эндоскопических методов визуализации также способствовало росту интереса к мини-инвазивным доступам у кардиохирургов [4, 5] и разработке периферического искусственного кровообращения (ИК) (Port Access, Heart-port Inc, Redwoods, CA) в 1997 г.

Несколько позже появились первые сообщения, описывающие опыт закрытия дефекта межпредсердной

K.V. Shatalov, I.V. Arnautova, M.A. Abdurazakov

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

## Minimally Invasive Surgery for Septal Defects Inchild: Literature Review

*Nowadays a minimally invasive approach is a rapidly evolving strategy in particular in the field of congenital heart surgery. The main advantage of minimally invasive approaches is less trauma to a patient which positively effects early postoperative period and recovery after surgery. Own to continuous technological progress and growing experience minimally invasive approaches become widely used in cardiac surgery as well as in treatments of congenital heart defects. This review highlights the main problems and their potential solutions in using minimally invasive approaches in surgical treatment of atrial septal defect, ventricular septal defect, partial atrioventricular canal, partial anomalous pulmonary venous drainage. We describe specific considerations of cardiopulmonary bypass, operative techniques and results of minimally invasive approaches.*

**Keywords:** minimally invasive cardiac surgery, video-assistant surgery, congenital heart defects, children

**For citation:** Shatalov KV, Arnautova IV, Abdurazakov MA. Minimally Invasive Surgery for Septal Defects Inchild: Literature Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):114–119. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8355>

перегородки, выполненного через мини-доступ [6, 7]. Критика со стороны части хирургов [8] не остановила развитие данного направления, и сегодня мини-инвазивная кардиохирургия при коррекции некоторых форм врожденных пороков сердца (ВПС) предлагается некоторыми авторами в качестве замены традиционной срединной стернотомии для определенной категории больных [9, 10].

### Перфузия при мини-инвазивных вмешательствах

Проведение ИК при мини-инвазивных кардиохирургических операциях имеет свои особенности, одной из которых является выбор стратегии канюляции — центральная, периферическая или в некоторых случаях комбинация обоих методов. Метод канюляции — важный момент в мини-инвазивной кардиохирургии, зависящий от многих факторов, основными из которых являются вид хирургического доступа, характер оперативного вмешательства, анатомические особенности пациента (размеры бедренных сосудов, наличие добавочной верхней полой вены и др.) и личные предпочтения оперирующего хирурга [11]. Чаще всего центральная канюляция выполняется у детей раннего возраста, масса тела которых не превышает 15 кг. Детям старшего возраста и с массой тела более 15 кг размеры бедренных сосудов позволяют выполнить периферическую канюляцию.

**Артериальная канюляция.** Бедренная артерия чаще всего используется в качестве места установки артериальной канюли при периферической канюляции [12]. Канюляция бедренной артерии возможна чрезкожно пункционным методом либо с помощью хирургического выделения сосуда, которое считается более безопасным в плане проведения канюли без риска повреждения стенки сосуда и надежным с точки зрения достижения и сохранения необходимой скорости и объема перфузии [13]. В некоторых случаях возможна канюляция обеих бедренных артерий для достижения необходимого объема перфузии [12]. Проведение периферической перфузии посредством канюляции бедренных артерий в основном выполняется у детей старшего возраста и с массой тела более 15 кг, так как размеры сосудов позволяют использовать канюли необходимого диаметра.

Центральная канюляция аорты и полых вен производится через операционную рану и чаще используется у детей раннего возраста и с массой тела менее 15 кг. Грудная клетка у детей раннего возраста имеет в основном хрящевую структуру, что дает возможность более широко разводить края раны и, соответственно, обеспечивает лучшую визуализацию и доступ к магистральным сосудам. Чреспищеводная эхокардиография — обязательный метод исследования при выполнении мини-инвазивных кардиохирургических вмешательств (вне зависимости от выбранной стратегии канюляции), обеспечивающий надежный контроль правильного позиционирования канюль.

**Венозная канюляция.** Адекватный венозный дренаж и декомпрессия сердца необходимы для успешного выполнения оперативного вмешательства. Два ключевых фактора для обеспечения грамотного венозного оттока — это размер используемой канюли и вакуум-ассистированный дренаж. Вакуум-ассистированный венозный дренаж (ВАВД) — это широко используемая методика при мини-инвазивных оперативных вмешательствах, направленная

на уменьшение необходимого размера венозных канюль без потери в объеме и скорости, так как венозный возврат осуществляется активно благодаря отрицательному давлению, а не пассивно, как в случае оперативных вмешательств, выполняемых через стандартную срединную стернотомию. Кроме того, использование ВАВД позволяет уменьшить расстояние между пациентом и аппаратом ИК и вместе с тем обеспечить необходимый объем первичного заполнения аппарата, что выступает особенно важным преимуществом при проведении перфузии у детей.

Однако при проведении перфузии с ВАВД важно соблюдать осторожность для предупреждения создания чрезмерно высокого давления в венозном резервуаре, что может приводить к повреждению форменных элементов крови, образованию микроэмболии и т.д. Использование различных систем и приспособлений для профилактики превышения давления в резервуаре, а также постоянный мониторинг давления значительно снижают риск развития нежелательных осложнений. При этом параметры отрицательного давления могут варьировать от –30 до –60 мм рт. ст. [14].

Канюляция бедренной вены — наиболее распространенный вариант при проведении периферической перфузии. Как и в случае канюляции бедренной артерии, канюляция бедренной вены возможна пункционным методом или с помощью хирургического выделения сосуда. Для обеспечения надежного венозного оттока и комфортной работы хирурга чаще всего используют двухуровневую канюлю, которая через бедренную вену одновременно устанавливается в просвете и нижней полой, и верхней полой вены через полость правого предсердия, с обязательным контролем позиции с помощью чреспищеводной эхокардиографии [12].

Внутренняя яремная вена является дополнительными местом канюляции, и чаще всего канюля устанавливается анестезиологом пункционно по методу Сельдингера до начала операции. Канюляция внутренней яремной вены в основном требуется при малом размере бедренной вены, не позволяющем проведение двухуровневой венозной канюли или невозможности выполнения центральной канюляции верхней полой вены через операционную рану. Также изолированная канюляция внутренней яремной вены показана при наличии гемодинамически значимой добавочной верхней полой вены.

Центральная венозная канюляция также в основном используется у детей раннего возраста. Канюля в этом случае может быть установлена через рану либо через отдельно сформированное отверстие в грудной стенке.

Наиболее частое и серьезное осложнение, возникающее при использовании периферической канюляции, — нарушение мозгового кровоснабжения [12], наблюдающееся с частотой от 1,17 до 2,6% [15]. Причиной данного осложнения, возможно, является ретроградный поток крови через артериальную канюлю в бедренной артерии [16–18]. Однако многочисленные исследования, посвященные этому вопросу, не выявили какой-либо достоверной корреляции между проведением периферической перфузии и возникновением неврологических осложнений [19].

Другими относительно часто встречающимися осложнениями периферической канюляции являются ретроградная диссекция стенки сосуда, эмболия дистального кровяного русла и тромбоз артерии с развитием ишемии нижней конечности [20, 21]. Снизить риск развития этих осложнений можно благодаря качественной пред-

операционной диагностике, а именно ультразвуковому исследованию или компьютерной томографии сосудов для определения их размеров и анатомии [22]. В целях профилактики ишемии нижней конечности возможно использование небольшой канюли для антеградного кровообращения либо сосудистого протеза, подшитого к бедренной артерии «конец-в-бок» [23].

### Техника операции

Существует несколько различных оперативных доступов, используемых при выполнении мини-инвазивных оперативных вмешательств у детей, но наиболее распространенными являются срединная нижняя мини-стернотомия и переднелатеральная торакотомия.

**Срединная нижняя мини-стернотомия.** Пациент укладывается на спину с валиком на уровне плеч. Разрез длиной от 3 до 6 см начинают на границе средней и нижней трети грудины. У детей раннего возраста и с массой тела до 15 кг достаточно выполнить продольную стернотомию нижней трети грудины. У детей старшего возраста грудина большей частью имеет костную структуру, и для удобного разведения краев раны необходимо выполнение Т-образного разреза. Далее выполняется частичная или полная тимэктомия и вскрывается полость перикарда. При необходимости возможно выполнение забора участка перикарда для использования его в качестве заплаты. При выборе периферической перфузии выполняются выделение и канюляция бедренных сосудов. В случае выполнения центральной канюляции прямой сосудистый зажим накладывается на ушко правого предсердия и на нем формируется кисетный шов. На восходящую аорту также накладывается кисетный шов ближе к устью брахиоцефального ствола, и после системной гепаринизации выполняется канюляция аорты. В дальнейшем через ушко правого предсердия канюлируется верхняя полая вена и начинается ИК. Далее накладываются кисетные швы у устья нижней полой вены. Установка канюли возможна через отдельный разрез длиной 0,5 см чуть ниже основного разреза. Впоследствии через этот разрез возможна установка дренажа. У устья правых легочных вен накладывается еще один кисет для установки левожелудочкового дренажа.

После канюляции в восходящую аорту устанавливается кардиоплегическая канюля, аорта пережимается и начинается антеградное введение кардиоплегического раствора. Следующим этапом выполняется атриотомия, визуализируются все края дефекта межпредсердной (ДМПП) или межжелудочковой (ДМЖП) перегородки, и производится его пластика либо ушивание. После основного этапа разрез правого предсердия ушивается. С помощью кардиоплегической канюли выполняется профилактика воздушной эмболии. После восстановления адекватной сердечной деятельности искусственное кровообращение прекращается, канюли удаляют, и операция завершается установкой дренажа, сведением краев грудины и послойным ушиванием послеоперационной раны.

**Переднелатеральная мини-торакотомия справа.** Боковой доступ является альтернативой срединной мини-торакотомии и широко используется в мини-инвазивной хирургии приобретенных пороков, в частности при коррекции пороков митрального клапана. В педиатрической практике этот доступ используется при коррекции некоторых ВПС у детей старшего возраста, ткани которых менее пластичны и сложнее поддаются тракции, в связи

с чем возможны некоторые сложности с визуализацией при использовании мини-стернотомии.

Пациент укладывается на спину с валиком под правым боком. После выделение и подготовки к канюляции бедренных сосудов производится разрез длиной 5–6 см в области IV или V межреберья (рис. 1). Далее с помощью одного или двух ретракторов разводятся края раны. После вскрытия перикарда и обеспечения удовлетворительного обзора операционного поля выполняется канюляция бедренных сосудов и начинается ИК. Бедренная вена канюлируется либо двухуровневой канюлей, либо центрально через основной разрез. После канюляции, установки левожелудочкового дренажа и кардиоплегической канюли верхняя и нижняя полые вены обходятся тесьмой. Для безопасного выполнения этих манипуляций, а также визуального контроля отдаленных участков полости перикарда широко используется видеоподдержка.

После начала введения кардиоплегического раствора и остановки сердечной деятельности выполняется правая атриотомия. Визуализируются все края септального дефекта, и производится его пластика (рис. 2). После ушивания правого предсердия и профилактики воздушной эмболии ИК завершают. Канюли удаляются из бедренных сосудов, и раны послойно ушиваются с оставлением дренажа в плевральной полости.

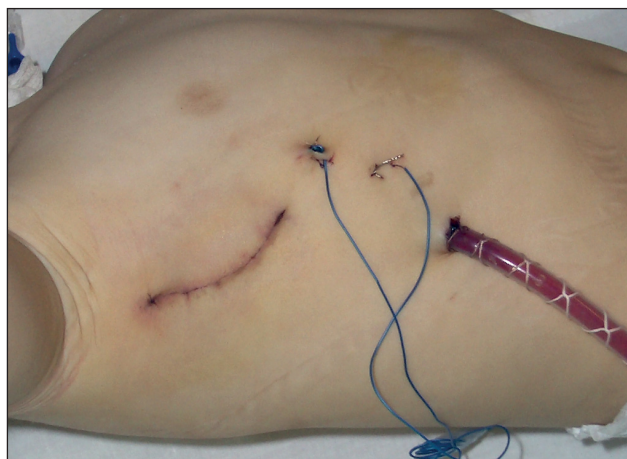


Рис. 1. Мини-торакотомия справа

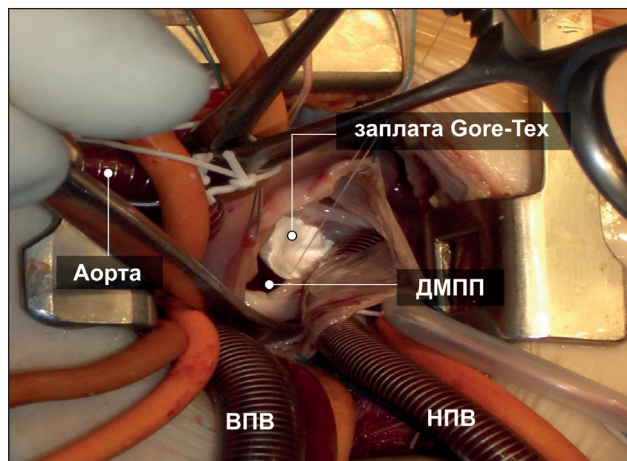
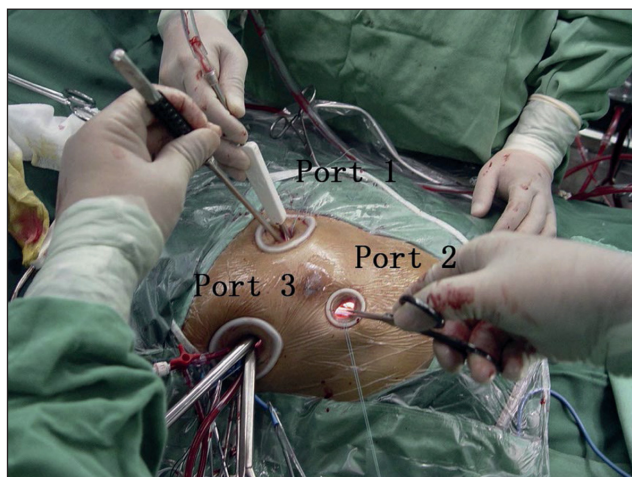
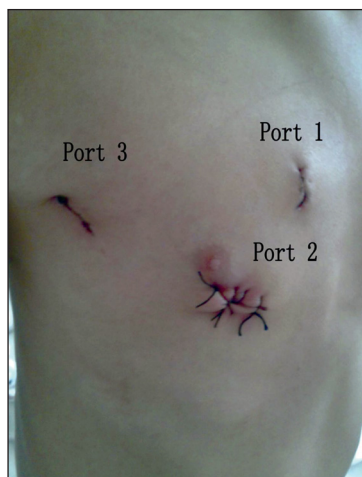


Рис. 2. Пластика дефекта межпредсердной перегородки синтетической заплатой доступом из правосторонней мини-торакотомии (интраоперационное фото): ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ВПВ — верхняя полая вена; НПВ — нижняя полая вена



**Рис. 3.** Торакоскопическая пластика дефекта межжелудочковой перегородки. Port 1 используется для установки пинцета, зажима и других инструментов левой руки, Port 2 — для иглодержателя, Port 3 — для эндоскопа, зажима на аорту, установки кардиоплегической канюли и выведения кисетных швов (интраоперационное фото [30])



**Рис. 4.** Торакоскопическая пластика дефекта межжелудочковой перегородки. Места установки портов после ушивания. Длина разрезов — не более 2–3 см [30]

Также существуют другие мини-инвазивные доступы, используемые при коррекции ВПС. Среди них верхняя мини-стернотомия — для вмешательств на аортальном клапане; заднелатеральная торакотомия справа и латеральная мини-торакотомия слева — для коррекции аномального дренажа левых легочных вен [24–26].

Кроме описанных мини-инвазивных доступов с использованием видеоподдержки при коррекции ВПС существует опыт полностью торакоскопического закрытия дефектов ДМПП или ДМЖП [27–30]. При этом в условиях периферической перфузии в грудной полости формируются три порта (рис. 3, 4), через которые проводятся инструменты для захвата (Port 1), иглодержатель или ножницы (Port 2) и эндоскоп, зажим на аорту и кардиоплегическая канюля (Port 3).

### Результаты и обсуждение

V. Vida et al. обладают одним из наиболее больших опытов выполнения мини-инвазивных вмешательств у детей

с ВПС — более 900 пациентов [14, 31–33]. Средний возраст детей на момент операции составил 5 лет. Наиболее частыми причинами операции являлись вторичный ДМПП (60%), ДМЖП (21%), частичный атриовентрикулярный канал (7,7%) и частичный аномальный дренаж легочных вен (6,4%). Летальных исходов не было. Осложнения в виде нарушений ритма сердца, кровотечения, пневмоторакса, гидроторакса, наличия остаточного сброса наблюдались у 8,2% пациентов. Средний период нахождения в отделении интенсивной терапии составил 1 сут, средний период госпитализации — 6 дней. Чаще всего авторы использовали нижнюю срединную мини-стернотомию с центральной канюляцией магистральных сосудов.

Во многих других исследованиях получены схожие результаты [34, 35]. Авторы отмечают эффективность методики, более благоприятное течение послеоперационного периода, безопасность методики при накоплении определенного уровня опыта и удовлетворенность пациентов косметическим результатом. В одном крупном исследовании, где выполнялся метаанализ и систематический обзор, проводилось сравнение между результатами срединной стернотомии и переднелатеральной мини-торакотомии на основе оперативного лечения 665 пациентов с ДМПП, выполненных преимущественно у взрослых пациентов, однако продемонстрированные результаты могут быть перенесены и на пациентов детского возраста. Исследование показало, что, несмотря на то что время пережатия аорты и общее время ИК в группе стернотомии было меньше, длительность операции, искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общий период госпитализации были короче в группе пациентов с переднелатеральной мини-торакотомией [37].

Zeng-Shan Ma et al. сообщили о 40 операциях пластики ДМПП и 119 закрытий ДМЖП, выполненных полностью торакоскопически со 100%-й эффективностью, без возникновения тяжелых интра- или послеоперационных осложнений [27, 30]. Критерием отбора больных для использования данной методики стала масса тела не менее 15 кг. При этом, по утверждению авторов, значительного различия во времени ИК и пережатия аорты относительно контрольной группы, где коррекция порока осуществлялась через стернотомию, не отмечалось.

На сегодняшний день большое распространение получила техника эндоваскулярного закрытия ДМПП [37–39]. Преимуществами данной методики являются низкая частота развития хирургических осложнений, очень короткий период госпитализации и хороший косметический результат [38–40]. В мировой литературе имеется несколько крупных исследований, где сравниваются результаты транскатетерного закрытия ДМПП и с помощью мини-инвазивных доступов. Во многих исследованиях продемонстрировано, что транскатетерное вмешательство имеет преимущества в виде низкой частоты развития хирургических осложнений, таких как кровотечение, инфицирование послеоперационной раны, а также необходимость в гемотрансфузии [40, 41]. Однако при выполнении мини-инвазивного закрытия ДМПП отмечается более высокая эффективность в виде низкой частоты развития остаточных сбросов (3,9% в группе транскатетерного закрытия против 0,95% в группе мини-инвазивной пластики ДМПП в метаанализе K.S. Mylonas et al. [40]). В связи с этим транскатетерное закрытие показано определенной категории больных, как правило, с хорошо выраженными краями ДМПП для обеспечения правильной установки окклюдера. В то же время мини-инвазивный доступ обеспечивает надежный результат вне

зависимости от анатомических характеристик дефекта. К тому же мини-инвазивные доступы все больше используются при коррекции более сложных форм ВПС, таких как ДМЖП, частичный аномальный дренаж легочных вен, частичная форма атриовентрикулярного канала [42]. Существуют статьи с описанием мини-инвазивной коррекции тетрады Фалло, патологии митрального клапана и даже транспозиции магистральных сосудов [43, 44].

Одним из основных плюсов мини-инвазивного доступа является минимальная травматизация пациента и, соответственно, более благоприятный послеоперационный период с меньшей частотой развития послеоперационных осложнений, а также менее выраженным развитием патофизиологических процессов в сравнении со стандартным доступом через срединную стернотомию. Так, в работе X. Liu et al. [45] анализируется выраженность синдрома системной воспалительной реакции (СВР) у пациентов после мини-инвазивной пластики ДМПП ( $n = 20$ ) в сравнении с пациентами, оперированными через срединную стернотомию ( $n = 20$ ). Анализ проводился путем подсчета уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), молекул клеточной адгезии и креатин-фосфокиназы МВ в крови. Пробу брали сразу после снятия зажима с аорты, а в последующем — через 2, 6, 12, 24 и 72 ч. В результате проведенного анализа выявлено, что уровень перечисленных ферментов у пациентов исследуемой группы был ниже, чем у пациентов контрольной группы, но все равно показатели достигали высоких значений. Однако уже через 2 ч уровень этих ферментов значительно снижался, а через 72 ч находился практически на уровне нормы. Тогда как у пациентов после стандартной стернотомии уровень ферментов СВР длительное время имел высокое значение. Авторы объясняют это тем, что активация СВР и повышение ферментов у пациентов обеих групп возникают в ответ на контакт крови с контуром аппарата ИК, но в связи с меньшей травматизацией тканей у больных, оперированных мини-инвазивным доступом, уровень этих ферментов и, соответственно, степень активации СВР в скором времени начинают снижаться. В то время как у больных, оперированных «открыто», ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и ICAM-1 относительно долго остаются на высоком уровне, приводя тем самым к нарушению системы гемостаза, иммунным, дыхательным нарушениям, болевому синдрому и другим патологическим процессам. Кроме того, авторы выявили

значительную разницу в уровне КФК-МВ, которая является маркером повреждения миокарда и важным показателем восстановления миокарда после кардиохирургических вмешательств. У больных, оперированных через мини-доступы, уровень КФК-МВ был гораздо ниже, чем у больных, оперированных через срединную стернотомию, что говорит о менее выраженном повреждении миокарда и, соответственно, о более быстром его восстановлении.

### Заключение

Мини-инвазивная кардиохирургия активно развивается на протяжении последних 20 лет, став «золотым стандартом» в хирургии некоторых приобретенных пороков сердца. В педиатрической практике ее внедрение происходит медленнее по причине ограничений, связанных с методами проведения перфузии и более сложной анатомией как самого ребенка, так и корригируемых пороков сердца. Однако по мере усовершенствования технического обеспечения операционного процесса и увеличения опыта хирургов простые формы врожденных пороков сердца, такие как септальные дефекты, все чаще выполняются через мини-инвазивные доступы. Дальнейший прогресс мини-инвазивной кардиохирургии в педиатрической популяции будет связан с выполнением операций по коррекции более сложных ВПС.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** К.В. Шаталов — постановка проблемы, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; И.В. Арнаутова — написание текста рукописи, обзор и редактирование; М.А. Абдуразаков — отбор и работа с научной литературой и клиническим материалом, написание текста рукописи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Texas Heart Inst J.* 1993;20(4):307–308.
- Cosgrove DM, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2):596–597.
- Navi JL, Cosgrove DM. Minimally invasive mitral valve operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(5):1542–1544. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00779-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00779-5)
- Carpentier A, Loulmet D, Carpentier A, et al. Open heart operation under videosurgery and minithoracotomy. First case (mitral valvuloplasty) operated with success. *C R Acad Sci III.* 1996;319(3): 219–223.
- Chitwood Jr WR, Wixon CL, Elbeery JR, et al. Video-assisted minimally invasive mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(5):773–780. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70081-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70081-3)
- Chang CH, Lin PJ, Chu JJ, et al. Video-assisted cardiac surgery in closure of atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(3):697–701. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00461-4)
- Shetty DP, Dixit MD, Gan MD, et al. Video-assisted closure of atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(3):940.
- Mavrodīs C. VATS ASD Closure: A time not yet come. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:638–639. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(96\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(96)00503-6)
- Torracca L, Ismeno G, Alfieri O. Totally endoscopic computer-enhanced atrial septal defect closure in six patients. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1354–1357. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)02990-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)02990-3)
- Vistarini N, Aiello M, Pellegrini C, et al. Port-access minimally invasive surgery for atrial septal defects: A 10-year single-center experience in 166 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(1):139–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.022>
- Lamelas J, Aberle C, Macias AC, et al. Cannulation Strategies for Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Innovations (Phila).* 2020;15(3):261–269. doi: <https://doi.org/10.1177/1556984520911917>
- Grossi EA, Loulmet DF, Schwartz CF, et al. Evolution of operative techniques and perfusion strategies for minimally invasive mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4Suppl):S68–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.011>
- Vida VL, Tessari C, Putzu A, et al. The peripheral cannulation technique in minimally invasive congenital cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 2016;39(6):300–303. doi: <https://doi.org/10.5301/ijao.5000505>
- Vida VL, Giovanni Stellin. *Fundamentals of Congenital Minimally Invasive Cardiac Surgery.* London: Elsevier; 2018.

15. LaPietra A, Santana O, Mihos CG, et al. Incidence of cerebrovascular accidents in patients undergoing minimally invasive valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):156–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.08.016>
16. Grossi EA, Loulmet DF, Schwartz CF, et al. Evolution of operative techniques and perfusion strategies for minimally invasive mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4Suppl):S68–S70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.011>
17. Chan EY, Lumbao DM, Iribarne A, et al. Evolution of cannulation techniques for minimally invasive cardiac surgery: a 10-year journey. *Innovations.* 2012;7(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.1097/IMI.0b013e318253369a>
18. Modi P, Chitwood Jr WR. Retrograde femoral arterial perfusion and stroke risk during minimally invasive mitral valve surgery: is there cause for concern? *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(6):E1. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.13>
19. Burns DJ, Birla R, Vohra HA. Clinical outcomes associated with retrograde arterial perfusion in minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review. *Perfusion.* 2021;36(1):11–20. doi: <https://doi.org/10.1177/0267659120929181>
20. Murzi M, Glauber M. Central versus femoral cannulation during minimally invasive aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015;4(1):59–61. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.10.06>
21. Gander JW, Fisher JC, Reichstein AR, et al. Limb ischemia after common femoral artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an unresolved problem. *J Pediatr Surg.* 2010;45(11):2136–2140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.07.005>
22. Sinclair MC, Singer RL, Manley NJ, et al. Cannulation of the axillary artery for cardiopulmonary bypass: safeguards and pitfalls. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(3):931–934. doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04497-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04497-1)
23. Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, et al. Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):626–631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.018>
24. Tabata M, Umakanthan R, Cohn LH, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(4):537–541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.12.037>
25. Gil-Jaurena JM, González-López MT, Pérez-Caballero R. 15 years of minimally invasive paediatric cardiac surgery; development and trends. *An Pediatr (Barc).* 2016;84(6):304–310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.06.007>
26. Gil-Jaurena JM, Pérez-Caballero R, Pita-Fernández A, et al. How to set-up a program of minimally invasive surgery for congenital heart defects. *Transl Pediatr* 2016;5(3):125–133. doi: <https://doi.org/10.21037/tp.2016.06.01>
27. Ma Z-Sh, Dong M-F, Yin Q-Y, et al. Totally thoracoscopic closure for atrial septal defect on perfused beating hearts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(6):1316–1319. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr193>
28. Liu G, Qiao Y, Ma L, et al. Totally thoracoscopic surgery for the treatment of atrial septal defect without of the robotic DaVinci surgical system. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:119. doi: <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-119>
29. Xiangjun Z, Xufa C, Liang T. Endoscopic atrial septal repair using no robotic techniques. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2011;19(6):403–406. doi: <https://doi.org/10.1177/0218492311407791>
30. Ma Z-Sh, Yang C-Y, Dong M-F, et al. Totally thoracoscopic closure of ventricular septal defect without a robotically assisted surgical system: A summary of 119 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(3):863–867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.065>
31. Vida VL, Zanotto L, Zanotto L, et al. Minimally invasive surgery for atrial septal defects: a 20-year experience at a single centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;28(6):961–967. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz017>
32. Vida VL, Padalino MA, Boccuzzo G, et al. Minimally invasive operation for congenital heart disease: a sexdifferentiated approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(4):933–936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.015>
33. Vida VL, Tessari C, Fabozzo A, et al. The evolution of the right anterolateral thoracotomy technique for correction of atrial septal defects: cosmetic and functional results in pre-pubescent patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95(1):242–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.08.026>
34. Kale SB, Ramalingam S. Minimally Invasive Cardiac Surgery without Peripheral Cannulation: A Single Centre Experience. *Heart Lung Circ.* 2019;28(11):1728–1734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.018>
35. Sabzi F, Faraji R, Kazeminasab M. Minimal Invasive Technique in Atrial Septal Defect Surgery. *Cardiol Res.* 2018;9(2):90–93. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14740/cr699w>
36. Lei Y-Q, Liu J-F, Xie W-P, et al. Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for the surgical treatment of atrial septal defects: a meta-analysis and systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):266. doi: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01648-y>
37. Houeijeh A, Hascoët S, Bouvaist H, et al. Transcatheter closure of large atrial septal defects (ASDs) in symptomatic children with device/weight ratio  $\geq 1.5$ . *Int J Cardiol.* 2018;267:84–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.069>
38. Zhu P, Qiang H, Liu F. Clinical evaluation of percutaneous and intra-operative device closure of atrial septal defects under transesophageal echocardiographic guidance: one center experience and mid-term follow-up. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13019-020-1071-z>
39. Wyss Y, Quandt D, Weber R, et al. Interventional closure of Secundum type atrial Septal defects in infants less than 10 kilograms: indications and procedural outcome. *J Interv Cardiol.* 2016;29(6):646–653. doi: <https://doi.org/10.1111/joic.12328>
40. Mylonas KS, Ziogas IA, Evangeliou A, et al. Minimally Invasive Surgery vs Device Closure for Atrial Septal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(5):853–861. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02341-y>
41. Goh E, Mohammed H, Salmasi MY, et al. Minimally invasive versus transcatheter closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion.* 2022;37(7):700–710. doi: <https://doi.org/10.1177/02676591211021935>
42. Bacha E, Kalfa D. Minimally invasive paediatric cardiac surgery. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(1):24–34. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.168>
43. Kadner A, Dave H, Dodge-Khatami A, et al. Inferior partial sternotomy for surgical closure of isolated ventricular septal defects in children. *Heart Surg Forum.* 2004;7(5):E467–470. doi: <https://doi.org/10.1532/HSF98.20041076>
44. Gundry SR, Shattuck OH, Razzouk AJ, et al. Facile minimally invasive cardiac surgery via ministernotomy. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(4):1100–1104. doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00064-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00064-2)
45. Liu X, Wu Y, Zhu J, et al. Totally thoracoscopic repair of atrial septal defect reduces systemic inflammatory reaction and myocardial damage in initial patients. *Eur J Med Res.* 2014;19(1):13. doi: <https://doi.org/10.1186/2047-783X-19-13>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Арнаутова Ирина Владимировна**, д.м.н. [*Irina V. Arnautova*, MD, PhD]; адрес: 121552, Москва, Рублевское ш., д. 135 [address: 135, Rublevskoe highway, 121552, Moscow, Russia]; e-mail: [arnautova74@mail.ru](mailto:arnautova74@mail.ru), SPIN-код: 8494-5070, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-3561>

**Шаталов Константин Валентинович**, д.м.н., профессор [*Konstantin V. Shatalov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [shatalovk@mail.ru](mailto:shatalovk@mail.ru), SPIN-код: 4175-8013, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1120-9363>

**Абдуразаков Магомед Абдуразакович**, к.м.н. [*Magomed A. Abdurazakov*, MD, PhD]; e-mail: [walk\\_man7@mail.ru](mailto:walk_man7@mail.ru), SPIN-код: 8534-3197, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8811-4931>



Д.А. Сычев<sup>1</sup>, С.В. Батюкина<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1</sup>,  
К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, А.И. Кочетков<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>1</sup>,  
Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, П.О. Бочков<sup>1</sup>, А.В. Асокова<sup>1</sup>,  
Н.П. Денисенко<sup>1</sup>, Е.Ю. Эбзева<sup>1</sup>, М.С. Черняева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Москва, Российская Федерация

# Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования

120

**Обоснование.** Полиморфные варианты генов, кодирующих данные изоферменты и белки-переносчики, участвующие в фармакокинетике прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), способны изменять их функцию и, следовательно, гипотетически могут повышать риск кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК. **Цель исследования** — изучение возможной взаимосвязи между наличием полиморфных вариантов генов *ABCB1* (*rs2032582*, *rs1045642*, *rs1128503*), *CYP3A5* (*rs776746*) и *CYP3A4* (*rs35599367*) и уровнями остаточной равновесной концентрации ( $C_{min,ss}/D$ ) апиксабана, активностью изофермента *CYP3A* и развитием кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) С3–С4. **Методы.** В исследование было включено 142 пациента с ФП в сочетании с хронической ХБП стадий С3 и С4, получающие терапию апиксабаном, в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста — 84 года). Выполнено фармакогенетическое, фармакокинетическое тестирование и оценена активность изоферментной группы *CYP3A*. **Результаты.** Плазменная концентрация апиксабана зависела от стадии ХБП: более высокий уровень  $C_{min,ss}/D$  наблюдался у пациентов с ХБП С4 в сравнении с больными ХБП стадий С3а и С3б. При изучении влияния полиморфизма *rs1045642* (*C3435T*) гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа ТТ медиана концентрации апиксабана в крови была ниже по сравнению с носителями генотипов СС и ТС ( $p = 0,027$  и  $0,034$  соответственно). Для полиморфизма *rs2032582* гена *ABCB1* нами зафиксировано, что пациенты с генотипом GG имели более высокий уровень  $C_{min,ss}/D$  апиксабана по сравнению с носителями генотипа GT ( $p = 0,037$ ). В группе с наличием кровотечений метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше ( $p = 0,036$ ) по сравнению с таковой у пациентов в группе без кровотечений в анамнезе (0,8 (0,5;1,3) и 1,2 (0,7;2,1);  $p = 0,036$ ). Метаболическая активность *CYP3A* не отличалась у пациентов с различными генотипами полиморфизма *CYP3A5* (*rs776746*) и *CYP3A4* (*rs35599367*). Для полиморфного варианта *rs1045642* среди пациентов с кровотечением за период наблюдения было меньше носителей гетерозиготного генотипа ТС (16 (45,7%) пациентов) по сравнению с пациентами с отсутствием кровотечений (43 (53,1%) пациента;  $p = 0,024$ ). **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи изменений генома (полиморфные варианты гена *ABCB1* (*rs1045642*) и гена *CYP3A5* (*rs776746*)) с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, у пациентов с ФП и ХБП 3–4-й стадий. Механизмы подобной взаимосвязи требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, апиксабан, фармакогенетика, фармакокинетика, кровотечения, персонализированная медицина, *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Мирзаев К.Б., Кочетков А.И., Абдуллаев Ш.П., Созаева Ж.А., Бочков П.О., Асокова А.В., Денисенко Н.П., Эбзева Е.Ю., Черняева М.С. Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):120–131. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7807>

## Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных аритмий во всем мире и одна из главных причин ишемического инсульта [1]. Наличие у пациентов с ФП сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) обуславливает повышение риска как тромбоемболических осложнений (ТЭО), так и кровотечений, ассоциированных с применением оральных антикоагулянтов. Так, у больных с сочетанием ФП и ХБП риск инсульта или системной тромбоемболии статистически значимо выше, чем у пациентов с ФП и с нормальной функцией почек (отношение рисков (ОР) — 1,49; 95%-й доверитель-

ный интервал (ДИ): 1,38–1,59), риск кровотечений был также повышен у пациентов с ХБП по сравнению с теми, у кого не было данного заболевания (ОР — 1,33; 95%-й ДИ: 1,16–1,53;  $p < 0,001$ ) [2].

Главная цель медикаментозной терапии у пациентов с ФП — профилактика кардиоэмболического инсульта с помощью антикоагулянтной терапии. На сегодняшний день предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) [3, 4]. В сравнительных исследованиях данные препараты, как минимум, не уступали по эффективности варфарину и имели ряд преимуществ, таких как более высокая безопасность, возможность назначения в фиксированных дозировках и отсутствие необхо-

димости рутинного мониторинга параметров коагуляции [5]. И хотя риск кровотечений при приеме ПОАК ниже по сравнению с таковым при применении антагонистов витамина К, геморрагические осложнения при лечении ПОАК все же возникают. Так, общий риск больших кровотечений при применении ПОАК в обсервационных исследованиях сохраняется от 1 до 3% в год, преимущественно за счет высокой доли внутричерепных кровотечений (ВЧК) [6–9].

Апиксабан является прямым и высокоселективным ингибитором фактора Ха, в основном метаболизирующимся с помощью изоферментов CYP3A4/5 с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2, а затем сульфотрансферазой [10]. Апиксабан также является субстратом Р-гликопротеина [11] и выводится в основном с калом (47%) и мочой (29%) [12].

Полиморфные варианты генов, кодирующих данные изоферменты и белки-переносчики, участвующие в фармакокинетике ПОАК, способны изменять их функцию и, следовательно, гипотетически могут повышать риск кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК [13]. Например, однонуклеотидный вариант 6981A>G (rs776746) гена CYP3A5 (CYP3A5\*3) вызывает дефект сплайсинга, который приводит к полной потере функции данного фермента [13]. И хотя влияние полиморфных генетических вариантов определенных генов на фармакокинетику ПОАК все чаще изу-

чается в различных фармакогенетических исследованиях, доказательств все еще недостаточно. Большинство предыдущих фармакогенетических исследований в этой области было сосредоточено только на изменениях концентраций ПОАК в плазме крови [14–17], поэтому до настоящего времени окончательно не установлена взаимосвязь между наличием полиморфных вариантов генов, кодирующих различные ферменты, участвующие в метаболизме ПОАК, в том числе апиксабана, с риском развития различных неблагоприятных клинических исходов, включая кровотечения. Противоречивые и неубедительные результаты нескольких фармакогенетических исследований, в которых в качестве исхода использовали кровотечения, возможно, обусловлены тем, что они имеют небольшие размеры выборки (обычно  $n < 400$ ), что могло привести к неубедительным результатам [18–20]. В крупнейшем на сегодняшний день фармакогенетическом исследовании ( $n = 1806$ ) было обнаружено, что у пациентов с генотипом GG по полиморфному варианту гена ABCB1 (rs4148738) количество кровотечений на фоне применения апиксабана было статистически значимо меньшим по сравнению с пациентами, которые являлись носителями аллеля А [21]. Однако эти результаты не были воспроизведены в других клинических исследованиях.

**Цель исследования** — изучение возможной взаимосвязи между наличием полиморфных вариантов генов ABCB1

121

D.A. Sychev<sup>1</sup>, S.V. Batyukina<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1</sup>, K.B. Mirzaev<sup>1</sup>, A.I. Kochetkov<sup>1</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>1</sup>, J.A. Sozaeva<sup>1</sup>, P.O. Bochkov<sup>1</sup>, A.V. Asoskova<sup>1</sup>, N.P. Denisenko<sup>1</sup>, E.Y. Ebzeeva<sup>1</sup>, M.S. Chernyaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>State Budgetary Institution of Health “Hospital for War Veterans No. 2” of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation

## Personalization of Anticoagulant Therapy with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Based on Pharmacogenetic Testing

**Background.** Polymorphic variants of the genes encoding these isoenzymes and carrier proteins involved in the pharmacokinetics of direct oral anticoagulants (DOAC) may alter their function and, therefore, hypothetically may increase the risk of bleeding associated with the use of DOAC.

**Aims** — to study the possible relationship between the presence of polymorphic variants of ABCB1 (rs2032582, rs1045642, rs1128503), CYP3A5 (rs776746) and CYP3A4 (rs35599367) genes on the residual equilibrium concentration ( $C_{min,ss}/D$ ) of apixaban, CYP3A isoenzyme activity and bleeding development in patients with AF and CKD C3–C4 stages. **Methods.** The study included 142 patients with AF combined with chronic CKD stages C3 and C4, receiving apixaban therapy, aged 58 to 99 years (median age 84 years). Pharmacogenetic, pharmacokinetic testing and assessment of CYP3A isoenzyme group activity were performed. **Results.** Plasma concentration of apixaban depended on the stage of CKD: a higher level of  $C_{min,ss}/D$  was observed in patients with CKD stage C4 compared to patients with CKD stage C3a and with CKD stage C3b. When studying the effect of rs1045642 (C3435T) polymorphism of ABCB1 gene on apixaban pharmacokinetics, it was found that carriers of homozygous TT genotype had lower median apixaban concentration in blood compared to carriers of CC and TC genotypes ( $p = 0.027$  and  $0.034$  respectively). For rs2032582 polymorphism of ABCB1 gene, we recorded that patients with GG genotype had higher  $C_{min,ss}/D$  level of apixaban compared to GT genotype carriers ( $p = 0.037$ ). CYP3A metabolic activity was statistically significantly lower ( $p = 0.036$ ) in the group with a history of bleeding compared with that in patients in the group without a history of bleeding ( $0.8$  ( $0.5; 1.3$ ) and  $1.2$  ( $0.7; 2.1$ );  $p = 0.036$ ). CYP3A metabolic activity did not differ between patients with different CYP3A5 (rs776746) and CYP3A4 (rs35599367) polymorphism genotypes. For the rs1045642 polymorphic variant, there were fewer carriers of the heterozygous TC genotype (16 (45.7%) patients) among patients with bleeding during the follow-up period compared to patients with no bleeding (43 (53.1%) patients;  $p = 0.024$ ). **Conclusions.** The results of the study indicate the presence of an association between genome-wide changes (polymorphic variants of the ABCB1 (rs1045642) and CYP3A5 (rs776746) gene and the presence of apixaban-associated bleeding in patients with AF and CKD stages 3–4. Mechanisms of such an association require further study.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, apixaban, pharmacogenetics, pharmacogenetics, bleeding, personalized medicine, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5

**For citation:** Sychev DA, Batyukina SV, Ostroumova OD, Mirzaev KB, Kochetkov AI, Abdullaev ShP, Sozaeva JA, Bochkov PO, Asoskova AV, Denisenko NP, Ebzeeva EYu, Chernyaeva MS. Personalization of Anticoagulant Therapy with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Based on Pharmacogenetic Testing. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):120–131. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7807>

(rs2032582, rs1045642, rs1128503), *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) на уровне остаточной равновесной концентрации ( $C_{\min,ss}/D$ ) апиксабана, активность изофермента *CYP3A* и развитие кровотечений у пациентов с клапанной ФП и ХБП стадий С3–С4.

## Методы

### Дизайн исследования

Открытое, проспективное, в параллельных группах.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения в исследуемую группу:

- пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском ТЭО по шкале CHA2DS2–VASc  $\geq 1$  балла для мужчин и  $\geq 2$  баллов для женщин, принимающие апиксабан, с сопутствующей ХБП стадий 3а, 3б и 4 в соответствии с определением KDIGO 2012 г.;
- наличие подписанного информированного согласия.

#### Критерии невключения в исследуемую группу:

- возраст менее 18 лет;
- беременность, лактация;
- пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД–ЕРІ, клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта–Голта менее 15 мл/мин;
- обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем и др.);
- клинически значимое активное кровотечение на момент включения;
- состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 мес, постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесенного геморрагического инсульта или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией в течение последних 12 мес, ВЧК в анамнезе, пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, анемия ( $Hb < 100$  г/л) или тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза));
- наличие ряда сопутствующих заболеваний/состояний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (классы В и С по Чайлд–Пью) или почечной недостаточностью (КК  $< 15$  мл/мин), тяжелые психические расстройства);
- длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием;
- отказ дать информированное согласие;
- ожидаемая низкая приверженность лечению;
- ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ».

### Продолжительность исследования

С 1 мая 2021 по 25 декабря 2022 г. Исследование включало 5 визитов, в том числе 4 телефонных (визиты 2–4); визиты 2–5 проводились соответственно через 4, 8, 12 и 16 нед после визита 1. Период наблюдения — 16 нед.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Информация о кровотечениях собиралась с помощью специального опросника.

### Методы регистрации исходов

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, были проведены фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* и оценка активности изоферментной группы *CYP3A*. Фармакогенетическое исследование проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для генотипирования производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранился при температуре  $-28$  °С до момента проведения тестирования [22]. Используя ДНК-амплификатор CFX96 Touch Real Time System, с помощью наборов «SNP-Скрин» проводился анализ полиморфизмов rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5* и rs35599367 гена *CYP3A4* [22], а также соответствие их распределения закону Харди–Вайнберга.

Для фармакокинетического тестирования производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co. Ltd, Китай) емкостью 6 мл через 13–15 ч после последнего приема апиксабана. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течение 15 мин. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась [22]. Материал хранился при температуре  $-28$  °С до момента проведения тестирования. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определялась остаточная равновесная концентрация апиксабана ( $C_{\min,ss}$ ). Так как у пациентов была различная суточная доза апиксабана (5 или 10 мг в сутки),  $C_{\min,ss}$  апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ( $C_{\min,ss}/D$ ).

Оценку активности изоферментной группы *CYP3A* производили путем измерения концентрации в моче эндогенного субстрата фермента и его метаболита, отношение 6-β-гидроксикортизола к кортизолу. Низкое соотношение 6-β-гидроксикортизол/кортизол соответствует низкой активности *CYP3A*, а высокое соотношение 6-β-гидроксикортизол/кортизол — высокой активности *CYP3A*.

Генотипирование, фенотипирование и фармакокинетическое исследование проводились на базе Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 16 от 25 ноября 2020 г.).

### Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0.

Нормальность распределения полученных результатов оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение среднего ( $SD$ ). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы ( $Med$ ) с указанием 25-го и 75-го перцентилей. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 142 пациента обоного пола старше 18 лет с ФП в сочетании с ХБП стадий С3

и С4, получающие терапию апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки; 47 (33,1%) мужчин и 95 (66,9%) женщин в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста — 84 (76; 90) года), из них 50 пациентов, имеющих ФП и ХБП стадии С3а, 50 больных с ФП и ХБП стадии С3б и 42 пациента с ФП и ХБП стадии С4. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

### Основные результаты исследования

При изучении распределения генотипов полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) было выявлено 35 (24,6%) носителей генотипа *CC*; 71 (50%) — генотипа *CT* и 36 (25,4%) — генотипа *TT* (табл. 2). По полиморфизму rs2032582 гена *ABCB1* 47 (33,1%) пациентов являлись носителями генотипа *GG*; 68 (47,9%) — генотипа *GT*; 27 (19%) пациентов — генотипа *TT*. По полиморфизму rs1128503 гена *ABCB1* 47 (33,1%) пациентов были носи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1: ФП + ХБП С3а (n = 50)	Группа 2: ФП + ХБП С3б (n = 50)	Группа 3: ФП + ХБП С4 (n = 42)	P1–2 (1–2 группы)	P1–3 (1–3 группы)	P2–3 (2–3 группы)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	30 (60)	22 (44)	23 (54,8)	0,109	0,613	0,304
Постоянная форма ФП, абс. (%)	18 (36)	26 (52)	17 (40,5)	0,107	0,660	0,270
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	2 (4)	2(4)	2 (4,8)	1,000	1,000	1,000
Средний балл по CHA(2) DS(2)–VASc, баллы, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	5 (4; 6)	5 (5; 7)	5 (5; 6)	0,017*	0,125	0,353
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений <sup>#</sup> , абс. (%)	47 (94)	49 (98)	42 (100)	0,610	0,305	1,000
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,473	<0,0001*	0,001*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	20 (40)	21 (42)	28 (66,7)	0,839	0,011*	0,018*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	29,8 (25,2; 23,1)	28,6 (24,04; 32,03)	26,5 (25,2; 30,2)	0,742	0,259	0,195
САД, мм рт. ст., Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	132,5 (128; 146,3)	132,5 (122; 140)	130 (124; 140)	0,810	0,748	0,787
ДАД, мм рт. ст., Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	80 (73,7; 80)	80 (75; 80)	80 (70; 80)	0,928	0,449	0,363
ЧСС, уд./мин, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	75,5 (70; 80)	76 (69; 83,3)	76 (69,8; 80)	0,745	0,909	0,774
<b>Сопутствующие заболевания</b>						
АГ, абс. (%)	49 (98)	48 (96)	40 (95,2)	1,000	0,878	1,000
ИБС: ПИКС, абс. (%)	10 (20)	20 (40)	19 (45,2)	0,029*	0,009*	0,613
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	46 (92)	45 (90)	35 (83,3)	0,834	0,202	0,344
Сахарный диабет, абс. (%)	17 (34)	18 (36)	18 (42,9)	0,834	0,502	0,383
Анемия, абс. (%)	10 (20)	10 (20)	22 (52,4)	1,000	0,001*	0,001*
<b>Медикаментозная терапия</b>						
Апиксабан 2,5 мг × 2 раза в сутки, абс. (%)	19 (38)	26 (52)	39 (92,9)	0,159	<0,0001*	<0,0001*
Апиксабан 5 мг × 2 раза в сутки, абс. (%)	31 (62)	24 (48)	3 (7,1)			

Примечание. \* — различия между группами статистически значимы; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САД — систолическое артериальное давление; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; <sup>#</sup> — высокий риск тромбоэмболических осложнений — балл по CHA(2)DS(2)–VASc ≥ 3 для женщин и ≥ 2 для мужчин.

**Таблица 2.** Распределение генотипов полиморфизмов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек стадий С3 и С4

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей, %		Равновесие Харди–Вайнберга	
						$\chi^2$	<i>p</i> -value
<i>ABCB1</i>	rs1045642 (С3435Т)	СС	35 (24,6)	С (49,6)	Т (50,4)	3,49	1,000
		ТС	71 (50)				
		ТТ	36 (25,4)				
<i>ABCB1</i>	rs2032582	GG	47 (33,1)	G (67,1)	T (43)	0,12	0,943
		GT	68 (47,9)				
		ТТ	27 (19)				
<i>ABCB1</i>	rs1128503	СС	47 (33,1)	С (58,5)	Т (41,5)	0,27	0,872
		ТС	72 (50,7)				
		ТТ	23 (16,2)				
<i>CYP3A5</i>	rs776746	AG	23 (16,2)	A (8,1)	G (91,9)	1,103	0,576
		GG	119 (83,8)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	СС	137 (96,5)	С (1,8)	Т (98,2)	0,05	0,977
		СТ	5 (3,5)				

телями генотипа *СС*; 72 (50,7%) — носителями гетерозиготного генотипа *ТС*; 23 (16,2%) пациента имели генотип *ТТ*. В отношении носительства генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) были выявлены пациенты с генотипом 6986AG (23 человека; 16,2%) и с генотипом 6986GG (119 человек; 83,8%). При изучении полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* обнаружено 137 (96,5%) носителей генотипа *СС* и 5 (3,5%) носителей генотипа *СТ*. Распределение генотипов всех изучаемых полиморфизмов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (см. табл. 2).

Всем пациентам определялся уровень остаточной равновесной концентрации ( $C_{\min,ss}$ ) апиксабана. У пациентов, принимающих дозу апиксабана 10 мг/сут,  $C_{\min,ss}$  составила 143,7 (100,2; 217,7) нг/мл; у пациентов, находившихся на сниженной дозе апиксабана (5 мг/сут), — 95 (61; 164,9) нг/мл. Поскольку у пациентов была различная суточная доза апиксабана (5 или 10 мг/сут),  $C_{\min,ss}$  апиксабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ( $C_{\min,ss}/D$ ).

Плазменная концентрация апиксабана зависела от стадии ХБП: более высокий уровень  $C_{\min,ss}/D$  наблю-

дался у пациентов с ХБП С4 в сравнении с группами со стадиями С3а и С3б (табл. 3).

При изучении влияния полиморфизма rs1045642 (С3435Т) гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа *ТТ* медиана концентрации апиксабана в крови была ниже по сравнению с носителями генотипов *СС* и *ТС* ( $p = 0,027$  и  $0,034$  соответственно; табл. 4).

Что касается полиморфизма rs2032582 гена *ABCB1*, нами зафиксировано, что пациенты с генотипом *GG* имели более высокий уровень  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана по сравнению с носителями генотипа *GT*,  $p = 0,037$  (табл. 5).

У пациентов, которые являлись носителями генотипа *СС* полиморфизма rs1128503 *ABCB1*, выявлены более высокие значения  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана по сравнению с носителями *ТС*,  $p = 0,020$  (табл. 6).

При сравнении  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана в подгруппах пациентов с различным генотипом полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и подгруппах пациентов с различными генотипами *CYP3A4* (rs35599367) статистически значимых различий не отмечено.

**Таблица 3.**  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана (*Me* [С25; С75]) в плазме крови у обследованных пациентов с ФП, получающих апиксабан, в зависимости от стадии сопутствующей ХБП

Параметр	Группа 1: ФП + ХБП С3а ( <i>n</i> = 50)	Группа 2: ФП + ХБП С3б ( <i>n</i> = 50)	Группа 3: ФП + ХБП С4 ( <i>n</i> = 42)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ апиксабана, нг/мл	122,3 (75,9; 169,7)	104,3 (71,6; 194)	115 (79,9; 177,5)	0,777	0,793	0,966
$C_{\min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/мг	14,7 (8,6; 22,96)	16,6 (10,6; 24,5)	22,6 (15,4; 35,5)	0,341	0,004*	0,037*

*Примечание.* P1–2 — различия между первой и второй группами; P1–3 — различия между первой и третьей группами; P2–3 — различия между второй и третьей группами; \* — различия между группами статистически значимы.

**Таблица 4.**  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана (*Me* (С25; С75)) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4 с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* С3435Т (rs1045642)

Генотип	СС ( <i>n</i> = 35)	ТС ( <i>n</i> = 71)	ТТ ( <i>n</i> = 36)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ апиксабана, нг/мл	133 [86,4; 195]	130,2 [77,7; 185,7]	90,2 [48,3; 135,5]	0,734	<b>0,026*</b>	<b>0,030*</b>
$C_{\min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/мг	20,3 [12,2; 33,3]	18 [11,9; 28,7]	13,4 [8,6; 20,2]	0,650	<b>0,027*</b>	<b>0,034*</b>

*Примечание.* P1–2 — различия между подгруппами *СС* и *ТС*; P1–3 — различия между подгруппами *СС* и *ТТ*; P2–3 — различия между подгруппами *ТС* и *ТТ*; \* — различия между подгруппами статистически значимы.

**Таблица 5.**  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  аписабана ( $Me$  [C25; C75]) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* (rs2032582)

Генотип	GG (n = 47)	GT (n = 68)	TT (n = 27)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ аписабана, нг/мл	134,2 [86,4; 180,2]	101,8 [61,9; 179,6]	118,3 [70,2; 177,1]	0,085	0,400	0,621
$C_{\min,ss}/D$ аписабана, нг/мл/мг	20,3 [13,2; 35]	17,5 [9,3; 23,4]	15,1 [9,4; 26,7]	0,037*	0,092	0,974

*Примечание.* P1–2 — различия между подгруппами GG и GT; P1–3 — различия между подгруппами GG и TT; P2–3 — различия между подгруппами GT и TT; \* — различия между подгруппами статистически значимы.

**Таблица 6.**  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  аписабана ( $Me$  [C25; C75]) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4 с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* (rs1128503)

Генотип	CC (n = 47)	TC (n = 72)	TT (n = 23)	P1–2	P1–3	P2–3
$C_{\min,ss}$ аписабана, нг/мл	134,2 [84,3; 180,2]	102,4 [75,1; 176,6]	118,3 [52,5; 214,2]	0,113	0,468	0,661
$C_{\min,ss}/D$ аписабана, нг/мл/мг	20,3 [13,2; 35]	16,7 [9,3; 23,3]	14,5 [9,4; 26,7]	0,020*	0,112	0,845

*Примечание.* P1–2 — различия между подгруппами CC и TC; P1–3 — различия между подгруппами CC и TT; P2–3 — различия между подгруппами TC и TT; \* — различия между подгруппами статистически значимы.

Метаболическую активность *CYP3A* определяли в каждой подгруппе пациентов с разными генотипами *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367): различия активности *CYP3A* в группах не достигали статистической значимости.

**Распределение генотипов полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4 в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ).**

При ретроспективном анализе было выявлено 56 (39,4%) пациентов с кровотечением(-ями) в анамнезе: самыми частыми являлись синяки (36 (25,4%)) и носовые кровотечения (25 (17,6%)). Клинические и лабораторные параметры, сопутствующая медикаментозная терапия были сопоставимы в группах с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе (различия между группами статистически незначимы).

Нами было проанализировано распределение генотипов полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* в группах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе. При сравнении распределения генотипов полиморфизмов гена *ABCB1* (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) в группах больных с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе статистически значимых различий между группами не обнаружено. При сравнении распределения генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) было выявлено, что в группе с наличием кровотечения(-й) в анамнезе генотип AG обнаружен у 12 (27,3%) пациентов, а в группе без кровотечений — у 11 (11,3%), различие между группами статистически значимо ( $p = 0,016$ ) (табл. 7).

При сравнении частоты распределения генотипов полиморфизма *CYP3A4*\*22 (rs35599367) C>T статистически значимых различий между группами не обнаружено.

**Таблица 7.** Распределение генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий С3 и С4 в зависимости от наличия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ)

Генотип	≥1 балла (n = 44)	0 баллов (n = 98)	<i>p</i>
GG	32 (72,7%)	87 (88,8%)	0,016*
AG	12 (27,3%)	11 (11,3%)	

*Примечание.* \* — различие между группами статистически значимо.

**Анализ возможной взаимосвязи между  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  аписабана с наличием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ) у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4.**

Несмотря на то что у обследованных больных с наличием в анамнезе кровотечений по сравнению с пациентами, у которых их не было,  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  оказались выше, данные различия не достигли статистической значимости.

Мы также оценили метаболическую активность *CYP3A* в группах с наличием/отсутствием кровотечений в анамнезе: в группе с наличием кровотечений метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше ( $p = 0,036$ ) по сравнению с таковой у пациентов в группе без кровотечений в анамнезе (0,8 (0,5; 1,3) и 1,2 (0,7; 2,1);  $p = 0,036$ ). При этом метаболическая активность *CYP3A* не отличалась у пациентов с различными генотипами полиморфизма *CYP3A5* (rs776746) — AG (1,1 (0,5; 2,1)) и GG (1,1 (0,7; 2,0)) и у больных с различными генотипами полиморфизма *CYP3A4* (rs35599367) — CC (1,1 (0,6; 2,2)) и CT (1,1 (0,2; 2,1)).

**Анализ возможной взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и развитием кровотечения(-й) за период наблюдения (проспективная часть исследования) у обследованных больных с ФП и ХБП С3 и С4.**

В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 нед по различным причинам выбыло 26 (18,3%) пациентов. Из них 19 пациентов не отвечали на телефонные звонки, у 4 пациентов зафиксирован летальный исход (родственники пациентов отказались указать причины смерти), 2 пациента перешли на прием других пероральных антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан), 1 пациент прекратил прием аписабана (без замены на другой антикоагулянт) в связи с развившимся тяжелым желудочно-кишечным кровотечением (в дальнейшем у него был диагностирован рак толстой кишки). Таким образом, в последующий анализ были включены данные 116 пациентов.

При проспективном анализе кровотечений было выявлено 35 (30,2%) пациентов с кровотечением за период наблюдения. Самыми частыми являлись синяки (23 (19,8%) пациента) и носовые кровотечения (11 (9,5%) пациентов). Клинические и лабораторные параметры, сопутствующая медикаментозная терапия были сопоставимы в группах с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения (различия между группами статистически незначимы).

**Таблица 8.** Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* у обследованных пациентов с ФП и ХБП стадий С3 и С4 (проспективная часть исследования)

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди–Вайнберга	
						$\chi^2$	<i>p</i> -value
<i>ABCB1</i>	rs1045642 (С3435Т)	СС	30 (25,9)	С (51,3)	Т (52,8)	0,03	0,982
		ТС	59 (50,9)				
		ТТ	27 (23,3)				
	rs2032582	GG	41 (35,3)	G (59,5)	T (40,5)	0,000	1,000
		GT	56 (48,3)				
		TT	19 (16,4)				
rs1128503	СС	40 (34,5)	С (60,3)	Т (39,7)	0,7	0,685	
	ТС	60 (51,7)					
	ТТ	16 (13,8)					
<i>CYP3A5</i>	rs776746	AG	18 (15,5)	А (7,8)	G (92,2)	0,82	0,663
		GG	98 (84,5)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	СС	112 (96,6)	С (98,3)	Т (1,7)	0,04	0,982
		СТ	4 (3,4)				

У обследованных нами пациентов, которые полностью завершили участие в исследовании, было проанализировано распределение генотипов полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* (табл. 8).

При сравнении генотипов полиморфизма *ABCB1* (полиморфные варианты rs1045642, rs2032582 и rs1128503) обнаружено единственное статистически значимое различие: для полиморфного варианта rs1045642 среди пациентов с кровотечением за период наблюдения было меньше носителей гетерозиготного генотипа *ТС* (16 (45,7%) пациентов) по сравнению с пациентами с отсутствием кровотечений (43 (53,1%) пациента;  $p = 0,024$ ); других статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнении распределения генотипов полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) у пациентов с ФП и ХБП С3 и С4, получавших апиксабан, в зависимости от наличия/отсутствия кровотечений за период наблюдения выявлена несколько большая частота встречаемости генотипа *AG* в подгруппе больных с наличием кровотечений по сравнению с пациентами, у которых их не было (28,6 и 9,9% соответственно;  $p = 0,077$ ).

При сравнении распределения генотипов полиморфизма *CYP3A4*\*22 (rs35599367) С>Т у пациентов с ФП и ХБП С3 и С4, получавших апиксабан, в зависимости от развития кровотечений за период наблюдения статистически значимых различий между больными, у которых

произошли кровотечения, и пациентами, у которых их не было, не обнаружено.

При сравнении минимальной  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  концентрации апиксабана в группах с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения статистически значимых различий не выявлено. При анализе минимальной концентрации апиксабана в группах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения в зависимости от генотипа *GG* или *AG* полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) статистически значимых различий также не обнаружено.

Нами были проанализированы  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана в группах больных с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения у пациентов с генотипами *ТТ*, *ТС* и *СС* полиморфизма *ABCB1* 3435С>Т (rs1045642) и обнаружено, что у носителей генотипа *ТТ* в группе с кровотечением за период наблюдения уровни  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана были статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипа *ТС*,  $p = 0,002$  и  $p = 0,001$  соответственно (табл. 9).

Мы также оценили метаболическую активность *CYP3A* в подгруппах больных с наличием/отсутствием кровотечений за период наблюдения: в подгруппе пациентов с кровотечением(-ями) метаболическая активность *CYP3A* была статистически значимо меньше ( $p = 0,026$ ) по сравнению с таковой в подгруппе пациентов без кро-

**Таблица 9.**  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана (*Me* (С25; С75)) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* 3435С>Т (rs1045642) с наличием кровотечений за период наблюдения (*Me* (Q1; Q3))

Генотип	СС (n=30)	ТС (n=59)	ТТ (n=27)	P1-2	P1-3	P2-3
<b>С кровотечением(-ями) за период наблюдения (n=35)</b>						
	СС (n=10)	ТС (n=16)	ТТ (n=9)			
$C_{\min,ss}$ , нг/мл	170,1 [86,5;220,4]	181,4 [113,4;227,7]	80,9 [45,7;132,4]	0,737	0,053	<b>0,002*</b>
$C_{\min,ss}/D$ , нг/мл/мг	20,4[9,6; 33,1]	23,4 [19,6;35,3]	9,4 [7,6;15,4]	0,286	0,113	<b>0,001*</b>
<b>Без кровотечений за период наблюдения (n=81)</b>						
	СС (n=20)	ТС (n=43)	ТТ (n=18)			
$C_{\min,ss}$ , нг/мл	116 [74,6;179,4]	119,1 [75;178,2]	97,5 [45,8;139,9]	0,69	0,361	0,558
$C_{\min,ss}/D$ , нг/мл/мг	17,9 [11,8;31,6]	15,5 [10,5;26]	15,8 [8,4;22,5]	0,46	0,426	0,8

Примечание: \* — различия между группами статистически значимы.

вотечений за период наблюдения (0,7 (0,3; 1,4) и 1,1 (0,6; 1,9) соответственно).

### Обсуждение

В нашем исследовании при ретроспективном анализе и анализе результатов проспективного наблюдения обнаружено, что  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  аписабана у пациентов с кровотечением были выше по сравнению с пациентами без кровотечений, однако данные различия не достигли статистической значимости. При этом нами выявлены существенные межиндивидуальные различия в уровнях  $C_{\min,ss}$  аписабана.

На сегодняшний день рутинная оценка концентрации ПОАК не рекомендуется [23]. Тем не менее как в обсервационных исследованиях, так и в клинических испытаниях были описаны существенные межиндивидуальные различия в уровнях ПОАК в плазме крови [24, 25]. В нашем исследовании мы также обнаружили существенные межиндивидуальные различия в уровнях  $C_{\min,ss}$  аписабана. Учитывая эту изменчивость, возможно, что определенные группы пациентов подвергаются воздействию слишком высоких или слишком низких доз препарата. В другом недавнем исследовании уровней ПОАК в плазме у пациентов с ФП, получавших ривароксабан или дабигатран, были обнаружены существенные межиндивидуальные различия (различные уровни у разных людей) их концентрации в плазме крови; тем не менее индивидуальные уровни ПОАК (уровни у одного и того же человека в разные моменты времени) оставались стабильными в пределах или за пределами терапевтического диапазона [26]. Эти данные свидетельствуют о том, что выполнение измерения концентрации ПОАК при инициации антикоагулянтной терапии обеспечивает точную оценку будущих измерений и повторные (дорогостоящие и трудоемкие) измерения не будут необходимы в стабильной клинической ситуации.

В настоящее время результаты немногочисленных исследований дают представление о том, что существует определенная зависимость «доза–реакция» между минимальной концентрацией ПОАК в плазме крови и риском кровотечений/тромбоэмболий. Так, по данным исследования Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY), в котором у пациентов с ФП сравнивали эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана, с помощью модели многомерной логистической регрессии было выявлено, что риск ишемических событий обратно пропорционален минимальным концентрациям дабигатрана (C statistic в регрессивной модели — 0,66; 95%-й ДИ: 0,61–0,71) [27]. Также в данном исследовании было обнаружено увеличение риска больших кровотечений при увеличении минимальной концентрации данного препарата (C statistic в регрессивной модели — 0,72; 95%-й ДИ: 0,69–0,74) (риск больших кровотечений удваивался при концентрации дабигатрана > 210 нг/мл). Другими словами, более высокие значения минимальной концентрации дабигатрана в плазме крови были ассоциированы с более низким риском ТЭО, но с более высоким риском больших кровотечений [27]. В ретроспективном анализе исследования ENGAGE-AF [28], в котором у пациентов с ФП сравнивали эффективность и безопасность варфарина и эдоксабана в стандартной (60 мг 1 раз в сутки) или низкой (30 мг 1 раз в сутки) дозе, низкие уровни эдоксабана в плазме крови были ассоциированы с более высоким риском инсульта и системной эмболии, а более

высокие — с более высоким риском больших кровотечений [28].

В недавнем обсервационном регистровом исследовании START, в котором концентрации ПОАК были измерены у 565 пациентов с ФП, ТЭО в основном возникали у пациентов с самыми низкими минимальными концентрациями данных лекарственных средств в плазме крови в сочетании с высоким суммарным баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [24]. В другом исследовании, в котором оценивали эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с острым инсультом ( $n = 460$ , 51% получали ПОАК), низкие концентрации ПОАК в плазме крови (< 50 нг/мл) были независимым предиктором более высокой степени тяжести инсульта и наличия окклюзии крупных сосудов (отношение шансов (ОШ) — 3,84; 95%-й ДИ: 1,80–8,20) по сравнению со средними или высокими уровнями ПОАК в плазме крови. Однако эти исследования еще не предоставляют окончательных доказательств того, что мониторинг концентрации ПОАК может улучшить клинические исходы, поскольку они ограничены частотой событий и дизайном исследования.

В нашем исследовании у пациентов с ФП и ХБП, принимающих аписабан, при сравнении частоты распределения различных аллелей в подгруппах больных с наличием и отсутствием кровотечений в анамнезе обнаружено, что распределение генотипов было одинаковым в группах пациентов с наличием и отсутствием кровотечений (полиморфные варианты rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена *ABCB1*). Однако при сравнении данных полиморфизмов среди пациентов с кровотечением за период наблюдения выявлено, что в группе с кровотечением было статистически меньше носителей гетерозиготного генотипа *TC* полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

В немногочисленных исследованиях, посвященных изучению влияния генетических факторов на риск геморрагических осложнений у пациентов, принимающих ПОАК, были получены противоречивые результаты. Так, в некоторых из них не была подтверждена связь между наличием различных полиморфных вариантов гена *ABCB1* ни с концентрацией аписабана, ни с частотой геморрагических осложнений [29]. В то же время в других исследованиях подобная связь все-таки была обнаружена. Например, в работе J. Lähteenmäki et al. [21] выявлено, что у пациентов, принимающих аписабан, наличие полиморфизма с.2482-2236G>A (rs1448738) гена *ABCB1* было ассоциировано с более низким риском кровотечений (ОР — 0,37; 95%-й ДИ: 0,16–0,89;  $p = 0,025$ ). Однако в данном исследовании авторы учитывали только большие кровотечения, а пациенты не имели сопутствующей ХБП.

В нашем исследовании при изучении распределения генотипов полиморфного варианта 6986A>G (rs776746) гена *CYP3A5* обнаружено, что в группе с кровотечением в анамнезе пациентов с генотипом *GG* было статистически значимо меньше, чем в группе без кровотечений, а при анализе данных проспективной части исследования выявлена сходная тенденция. Полученные нами результаты входят в противоречие с имеющейся научной информацией, поскольку на сегодняшний день роль нефункционального варианта гена *CYP3A5\*3* (аллель G) (rs776746, A>G) наиболее изучена: его наличие ассоциировано со сниженной экспрессией фермента *CYP3A5*, с помощью которого метаболизируется аписабан; носители генотипа *CYP3A5\*3/\*3* (*GG*) его не экспрессируют вовсе, а носители генотипа *CYP3A5\*1/\*3* (*AG*) — лишь частично [30]. При этом при сравнении подгрупп пациентов с гено-



типами *AG* и *GG* клинические и лабораторные параметры были сопоставимы и статистически значимо не отличались, также не различалась и сопутствующая медикаментозная терапия. Необходимо отметить, что пациенты с генотипом *AA* гена *CYP3A5* (rs776746) в нашей выборке отсутствовали, поэтому результат, который противоречит фармакогенетическим характеристикам, скорее всего может являться случайным. Данное предположение подтверждается и тем фактом, что нами не обнаружено взаимосвязи между наличием различных генотипов гена *CYP3A5* (rs776746) с метаболической активностью *CYP3A* и с  $C_{\min,ss}/C_{\min,ss}/D$  апиксабана. Представляется целесообразным проводить дальнейшие фармакогенетические исследования этого полиморфизма у пациентов с ФП африканского происхождения, у которых аллель *A* встречается гораздо чаще (более чем в 70% случаев), чем у лиц европеоидной расы [31].

Однако опубликованы результаты исследования, в котором изучалось влияние данного полиморфизма (*CYP3A5* 6986A>G (rs776746)) на изменение протромбинового времени у пациентов, принимающих ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. В данном исследовании генотип *CYP3A5*\*1/\*3 (*AG*) был ассоциирован с увеличением протромбинового времени [32], следовательно, можно предположить, что у носителей данного генотипа антикоагулянтный эффект ривароксабана выражен в большей степени по сравнению с носителями генотипа *GG* и в связи с этим у носителей генотипа *AG* может быть выше риск кровотечений. Также в данном исследовании отмечается, что наиболее существенный вклад в различие между измерениями протромбинового времени за 1 ч до приема ривароксабана и через 3 ч после приема ривароксабана вносили пациенты с генотипом *AG*, чем пациенты с генотипом *GG*: у носителей генотипа *AG* прирост протромбинового времени был статистически значимо большим, в отличие от носителей генотипа *GG*. В данном исследовании авторы не оценивали фармакокинетические параметры ривароксабана, однако исходя из полученных данных можно предположить, что у пациентов с генотипом *AG* могла быть выше максимальная (пиковая) концентрация препарата в плазме крови [32]. Полученные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного полиморфизма и его возможного влияния на гемостаз и фармакокинетические параметры апиксабана.

Мы не обнаружили статистически значимых различий в распределении частоты генотипов полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием кровотечений. Данный полиморфизм также не влиял на метаболическую активность *CYP3A* и  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана. Однако следует отметить, что в нашей выборке почти все пациенты — носителями генотипа *CC* (96,5%) и лишь 3,5% были гетерозиготами, данное распределение делает невозможным оценить влияние данного гена на риск геморрагических осложнений. В настоящее время опубликованы результаты единственного исследования, в котором изучалась роль полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* как фактора, влияющего на концентрацию апиксабана и риск кровотечений [33], в котором подобная взаимосвязь также не была выявлена.

В нашем исследовании в проспективной и ретроспективной частях метаболическая активность *CYP3A* в группах с наличием кровотечений была статистически значимо меньше, однако изучаемые полиморфизмы генов *CYP3A5* и *CYP3A4* не влияли на данный изофермент.

Цитохром P450 *CYP3A* является наиболее важным ферментом, участвующим в метаболизме 30–40% назначаемых в настоящее время лекарственных средств [34]. Уровень экспрессии и активность *CYP3A* демонстрируют большую внутри- и межиндивидуальную вариабельность, что способствует непредсказуемому ответу на лекарство и токсичность. Сообщалось, что генетические факторы влияют на изменчивость экспрессии и активности *CYP3A* [35]. Хорошим примером служит ранее упомянутый полиморфизм *CYP3A5*\*3 (rs776746, 6986 A>G), который соотносится с более низкой метаболической активностью *CYP3A5* [30].

Однако «быстрые» метаболизаторы могут демонстрировать такой же уровень активности *CYP3A*, как и «медленные» метаболизаторы, хотя, согласно их фармакогенетическим характеристикам, они должны иметь более высокую метаболическую активность данного фермента. Это явление, которое превращает генотипически «быстрые» метаболизаторы в фенотипически «медленные» метаболизаторы лекарственных средств, тем самым изменяя их клиническую реакцию, называется феноконверсией [36].

Известно, что при почечной недостаточности активность *CYP3A* у людей снижается [37]. Сообщалось, что некоторые уремиические токсины, паратиреоидный гормон и воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, подавляют активность *CYP3A* при почечной недостаточности [38, 39]. Эти вещества могут участвовать в феноконверсии *CYP3A* у пациентов с ХБП и сниженной функцией почек. Так, согласно результатам исследования Y. Suzuki et al. [40], у пациентов с хронической почечной недостаточностью изменение активности *CYP3A*, необъяснимое генетическими факторами, может быть обусловлено накоплением индоксилсульфата (растворимого, связанного с белками уремического токсина, образующегося в результате метаболизма поступающего с пищей триптофана в индол при участии бактерий). Исходя из вышеизложенного можно предположить, что в нашей выборке пациентов также присутствовал феномен феноконверсии.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений: небольшая выборка пациентов; один собранный образец для определения минимальных концентраций и отсутствие определения пиковых концентраций в плазме; ограниченное количество изученных полиморфизмов (что снижает возможность анализа влияния генетических вариаций на фармакокинетику изучаемого препарата); отсутствие больших кровотечений за период наблюдения.

### Заключение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи изменений генома (полиморфные варианты гена *ABCB1* (rs1045642) и гена *CYP3A5* (rs776746)) с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, у пациентов с ФП и ХБП стадий 3–4. Однако патофизиологические механизмы подобной взаимосвязи требуют дальнейшего изучения. Существует необходимость в планировании и проведении более крупных популяционных исследований среди пациентов различных этнических групп и изучении

влияния на параметры фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана ряда биохимических маркеров, ассоциированных с наличием и тяжестью ХБП.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФИ № 22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогеномного подхода».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Д.А. Сычев — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; С.В. Батюкина — разработка дизайна исследования, набор участников исследования, взятие биоматериала, статистическая обработка данных,

написание статьи; О.Д. Остроумова — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; К.Б. Мирзаев — проверка и редактирование текста статьи; А.И. Кочетков — проверка и редактирование текста статьи; Ш.П. Абдуллаев — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Ж.А. Созаева — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; П.О. Бочков — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; А.В. Асоскова — проведение фенотипирования и генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Н.П. Денисенко — проверка и редактирование текста статьи; Е.Ю. Эбзеева — проверка и редактирование текста статьи; М.С. Черняева — проверка и редактирование текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- Olesen JB, Lip GY, Kamper A-L, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625–635. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 7. — С. 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–2352. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
- EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–2510. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
- Eikelboom J, Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med*. 2016;129(11S):S33–S40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003>
- Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(3):448–458. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.109.029694>
- Zhang D, He K, Herbst JJ, et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(4):827–835. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.112.050260>
- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265–1279. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383–391. doi: <https://doi.org/10.1038/86882>
- Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.005>
- Ueshima S, Hira D, Fujii R, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):329–336. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000294>
- Ueshima S, Hira D, Kimura Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1301–1312. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13561>
- Cosmi B, Salomone L, Cini M, et al. Observational study of the inter-individual variability of the plasma concentrations of direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and the effect of rs4148738 polymorphism of ABCB1. *J. Cardiol. Ther*. 2019;7(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.12970/2311-052x.2019.07.02>
- Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00494>
- Sennesael AL, Larock A-S, Douxfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J*. 2018;16:28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0183-3>
- Roşian A-N, Roşian ŞH, Kiss B, et al. Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):438. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11040438>

21. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, et al. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):768–776. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2316>
22. Батюкина С.В., Черняева М.С., Мирзаев К.Б., и др. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена *ABCB1* (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена *CYP3A5* (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т. 18. — № 40. — С. 8–15. [Batyukina SV, Chernyaeva MS, Mirzaev KB, et al. Relationship between polymorphic variants of the *ABCB1* gene (rs2032582, rs1045642, rs1128503) and the *CYP3A5* gene (rs776746) with the development of hemorrhagic complications in patients with non-claped president fibrillation in a combination with chronic kidney disease in the background of apixaban. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(40):8–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-40-8-15>
23. Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968–1975. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>
24. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):842–848. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14001>
25. Gulilat M, Tang A, Gryn SE, et al. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1036–1043. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.008>
26. Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217302. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217302>
27. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>
28. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2288–2295. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61943-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61943-7)
29. Roşian A N, Iancu M, Trifa AP, et al. An Exploratory Association Analysis of *ABCB1* rs1045642 and *ABCB1* rs4148738 with Non-Major Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Apixaban. *J Pers Med.* 2020;10(3):133. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm10030133>
30. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340–348. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>
31. Cunningham F, Allen JE, Allen J, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D988–D995. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1049>
32. Сычев Д.А., Миннигулов Р.М., Рыжикова К.А., и др. Оценка влияния полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP3A5* на степень изменения протромбинового времени под влиянием ривароксабана у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей // *Вестник РГМУ.* — 2018. — № 5. — С. 119–124. [Sychev DA, Minnigulov RM, Ryzhikova KA, et al. Assessment of the effect of *ABCB1* and *CYP3A5* polymorphisms on the degree of change in prothrombin time under the influence of rivaroxaban in patients after arthroplasty of large joints of the lower extremities. *Vestnik RGMU.* 2018;5:119–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.068>
33. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet.* 2022;13:982955. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.982955>
34. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem.* 2008;392(6):1093–1108. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2291-6>
35. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of Cytochrome P450 3A4: Recent Progress Toward the “Missing Heritability” Problem. *Front Genet.* 2013;4:12. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00012>
36. Shah RR, Smith RL. Phenocopy and phenoconversion: do they complicate association studies? *Pharmacogenomics.* 2012;13(9):981–984. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.12.71>
37. Thomson BK, Nolin TD, Velenosi TJ, et al. Effect of CKD and dialysis modality on exposure to drugs cleared by nonrenal mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(4):574–582. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.015>
38. Guévin C, Michaud J, Naud J, et al. Down-regulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. *Br J Pharmacol.* 2002;137(7):1039–1046. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704951>
39. Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, et al. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(8):1415–1422. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.111.038679>
40. Suzuki Y, Muraya N, Fujioka T, et al. Factors involved in phenoconversion of CYP3A using 4β-hydroxycholesterol in stable kidney transplant recipients. *Pharmacol Rep.* 2019;71(2):276–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.007>

130

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Батюкина Светлана Владимировна**, аспирант [Svetlana V. Batyukina, Postgraduate Student]; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1, bld. 1, Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia]; e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru, SPIN-код: 8409-9521, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [Dmitriy A. Sychev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: rmapo@rmapo.ru, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор [Olga D. Ostroumova, MD, PhD, Professor]; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, SPIN-код: 3910-6585, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Мирзаев Карин Бадаевич**, д.м.н. [Karin B. Mirzaev, MD, PhD]; e-mail: karin05doc@yandex.ru, SPIN-код: 8308-7599, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

**Кочетков Алексей Иванович**, к.м.н., доцент [Alexey I. Kochetkov, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: ak\_info@list.ru, SPIN-код: 9212-6010, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич**, к.б.н. [*Sherzod P. Abdullayev*, PhD in Biology]; e-mail: abdullaevsp@gmail.com, SPIN-код: 1727-2158, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

**Созаева Жаннет Алимовна**, младший научный сотрудник [*Zhannet A. Sozaeva*, Junior Researcher]; e-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru, SPIN-код: 4138-4466, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

**Бочков Павел Олегович**, к.б.н., старший научный сотрудник [*Pavel O. Bochkov*, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: bok-of@yandex.ru, SPIN-код: 5576-8174, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8555-5969>

**Асоскова Анастасия Валерьевна**, ассистент [*Anastasiia V. Asoskova*, Assistant]; e-mail: stasya.asoskova@mail.ru, SPIN-код: 5530-9490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>

**Денисенко Наталья Павловна**, к.м.н. [*Natalia P. Denisenko*, MD, PhD]; e-mail: Natalypilipenko3990@gmail.com, SPIN-код: 5883-6249, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

**Эбзеева Елизавета Юрьевна**, к.м.н., доцент [*Elizaveta Yu. Ebzeeva*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: veta-veta67@mail.ru, SPIN-код: 2011-6362, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

**Черняева Марина Сергеевна**, к.м.н., доцент [*Marina S. Chernyaeva*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: doctor@chernyaeva.ru, SPIN-код: 2244-0320, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

Ю.И. Бузиашвили<sup>1</sup>, И.С. Стилиди<sup>2</sup>,  
С.Т. Мацкеплишвили<sup>1</sup>, Э.У. Асымбекова<sup>1</sup>, Э.Ф. Тугеева<sup>1</sup>,  
Е.В. Артамонова<sup>2,3,4</sup>, Ф.Р. Акилджонов<sup>1</sup>,  
А.А. Рахманжанов<sup>1</sup>, Е.З. Голухова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,  
Москва, Российская Федерация

## Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания — фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты

132

*В настоящее время в современной медицине резко вырос интерес к сочетанной патологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с другими нозологиями, такими как сахарный диабет, хроническая болезнь почек и онкопатология. За последние десятилетия произошли большие положительные сдвиги в выживаемости у данной когорты пациентов. Стремительно развивается интегральная специальность «кардиоонкология», которая направлена на улучшение результатов лечения онкологических пациентов. В связи с увеличением продолжительности жизни и улучшением отдаленного прогноза у онкологических пациентов, в частности, неблагоприятные эффекты противоопухолевой терапии привлекли огромное внимание исследователей. Причинно-следственная связь между онкологическими болезнями и ССЗ может быть частично объяснена общим профилем модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Также существуют убедительные доказательства, что системная воспалительная реакция является общей патофизиологической детерминантой онкологических болезней и ССЗ. Общие факторы риска развития и прогрессирования, а также патогенетические механизмы способствуют высоким цифрам летальности. Расширение знаний о патофизиологических механизмах поможет прояснить общие молекулярные аспекты канцерогенеза и ССЗ. В настоящем обзоре представлены общие модифицируемые факторы риска и современные патогенетические аспекты ССЗ и онкологических заболеваний.*

**Ключевые слова:** факторы риска, кардиоонкология, С-реактивный белок, воспаление

**Для цитирования:** Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Мацкеплишвили С.Т., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Артамонова Е.В., Акилджонов Ф.Р., Рахманжанов А.А., Голухова Е.З. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания — фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):132–140. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8359>

### Введение

В настоящее время в современной медицине резко вырос интерес к сочетанной патологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с другими нозологиями, такими как сахарный диабет, хроническая болезнь почек и онкопатология. Интерес к сочетанной патологии объясняется тем, что каждое из указанных заболеваний оказывает существенное влияние на дальнейшее прогрессирование ССЗ и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Исключением не оказались и онкозаболевания. За последние десятилетия произошли большие положительные сдвиги в выживаемости у данной когорты пациентов. Благодаря раннему выявлению и быстрому развитию противоопухолевой терапии показатели пятилетней выживаемости во всем мире заметно улучшились. Как следствие, схемы лечения стали распространяться на популяцию пациентов, которые ранее не допускались к ним в связи с сопутствующими заболеваниями и/или возрастом.

Онкологические болезни и ССЗ являются двумя доминирующими причинами летальности во всем мире —

более 70%. По оценкам, пятилетняя относительная выживаемость у онкологических больных превышает 80%, что означает наличие значительного риска смерти от ССЗ, а не по причине прогрессирования основного онкологического заболевания [1].

Кардиоонкология — это быстро развивающаяся интегральная специальность, которая направлена на улучшение результатов лечения пациентов путем расширения клинического и исследовательского сотрудничества по дисциплинам онкологии и кардиологии. Классическая парадигма кардиоонкологии — это профилактика, диагностика и лечение кардиотоксичности, возникающей в результате проведения химио- и/или лучевой терапии. В течение последних лет исследования кардиотоксичности химио-, радио- и иммунотерапии онкологических заболеваний находятся в центре научно-практического внимания. Накопленные данные выявили, что ССО, вызванные противоопухолевой терапией, ассоциированы с плохим отдаленным прогнозом, особенно у пациентов с известными сердечно-сосудистыми факторами риска [2]. Вдобавок к этому ССЗ в анамнезе у онкологических

пациентов довольно распространены и часто имеют субклиническую форму. Al Kindy и соавт. (2016) впервые обнаружили, что у онкологических пациентов распространенность артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) выше, чем у остальных в популяции [3]. В связи с увеличением продолжительности жизни и улучшением отдаленного прогноза у онкологических пациентов, в частности, неблагоприятные эффекты противоопухолевой терапии привлекли огромное внимание исследователей. Было обнаружено, что частота развития кардиотоксичности, ассоциированной с применением антрациклинов и анти-HER2-терапии, выше, чем рецидива злокачественных новообразований [4]. Благодаря современным достижениям в противоопухолевой терапии в настоящее время наблюдаем более высокие показатели регресса онкологического заболевания и улучшение отдаленного прогноза.

Большое число коллег также переключили свое внимание на общие аспекты двух этих заболеваний. В многочисленных исследованиях было подтверждено, что противоопухолевая терапия может вызвать развитие и прогрессирование ССЗ [5]. Тем не менее, пациенты имеют относительно повышенный риск канцерогенеза, учитывая общие факторы риска и патогенетические механизмы. Стоит отметить, что первый год онкологических заболеваний — это период с самой высокой смертностью от ССО. Причинно-следственная связь между онкологическими болезнями и ССЗ может быть частично объяснена общим профилем модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Кроме того, провоспалительное и гиперкоагуляционное состояния, связанные со многими онкологическими заболеваниями, способствуют манифестации ССЗ. Выжившие после онкологических заболеваний и пациенты, проходящие активную фазу химио-/лучевой терапии, подвержены риску развития ССЗ и нуждаются в немедленной коррекции факторов риска, ранней идентификации заболевания и более агрессивном терапевтическом подходе для улучшения прогноза. Одна-

ко сердечно-сосудистые исходы у онкологических больных трудно оценить из-за продолжающихся циклов химиотерапии, хирургических процедур или лучевой терапии.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. число людей в США, переживших онкологические заболевания, увеличится на 31% (до 22,2 млн) [6]. С достижениями в области скрининга, диагностики и противоопухолевого лечения все больше пациентов имеют благоприятный прогноз по онкологическому профилю. Фактически в течение следующего десятилетия число людей, живущих 5 или более лет после постановки онкологического диагноза, по прогнозам, вырастет на 33% (до 15 млн) [7]. В настоящее время одной из основных причин смертности среди выживших после онкологических заболеваний является сердечно-сосудистая патология. Так в 2021 г. в «Российском кардиологическом журнале» было впервые опубликовано согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии под руководством профессора Ю.А. Васюка [8]. В 2022 г. Европейское общество кардиологов впервые разработало клиническое руководство по кардиоонкологии. Документ содержит основные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистой токсичности, связанной с противоопухолевой терапией, а также по лечению ССЗ, прямо или косвенно вызванных онкозаболеваниями [9].

Выжившие после лечения онкологического заболевания имеют повышенный среднесрочный и долгосрочный риск развития ССЗ по сравнению с контрольной группой. В проспективном исследовании 7289 детей, перенесших онкологическое заболевание, было показано, что кумулятивная заболеваемость ССЗ составила примерно 10% в течение 10 лет после постановки основного диагноза [10]. Увеличение количества онкопатологии также наблюдается у пациентов с ССЗ. В систематическом обзоре и метаанализе R. Clèries и J. Zamorano с соавт. оценили

**Yu.I. Buziashvili<sup>1</sup>, I.S. Stilidi<sup>2</sup>, S.T. Matskeplishvili<sup>1</sup>, E.U. Asymbekova<sup>1</sup>, E.F. Tugeeva<sup>1</sup>,  
E.V. Artamonova<sup>2, 3, 4</sup>, F.R. Akildzhonov<sup>1</sup>, A.A. Rakhmonjonov<sup>1</sup>, E.Z. Golukhova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

## **Cardiovascular and oncological diseases — focus on modifiable risk factors and modern pathogenetic aspects**

*Currently, in modern medicine, there has been a sharp increase in interest in the combined pathology of cardiovascular diseases (CVD) with other nosologies, such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, and oncopathology. Over the past decades, there have been large positive shifts in survival in this cohort of patients. An integral specialty of cardio-oncology is rapidly developing, which is aimed at improving the results of treatment of oncological patients. Due to increased life expectancy and improved long-term prognosis in cancer patients, in particular, the adverse effects of anticancer therapy have attracted great attention from researchers. The causal relationship between cancer and CVD can be partly explained by a common profile of modifiable and non-modifiable risk factors. There is also strong evidence that a systemic inflammatory response is a common pathophysiological determinant of cancer and CVD. General risk factors for development and progression, as well as pathogenetic mechanisms, contribute to high mortality rates. Increasing knowledge of pathophysiological mechanisms will help elucidate the general molecular aspects of carcinogenesis and cardiovascular disease. This review presents general modifiable risk factors and current pathogenetic aspects of cardiovascular and oncological diseases.*

**Keywords:** risk factors, cardiooncology, C-reactive protein, inflammation

**For citation:** Buziashvili YuI, Stilidi IS, Matskeplishvili ST, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Artamonova EV, Akildzhonov FR, Rakhmonjonov AA, Golukhova EZ. Cardiovascular and oncological diseases — focus on modifiable risk factors and modern pathogenetic aspects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(2):132–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8359>

влияние онкологических заболеваний на раннюю и позднюю кардиотоксичность. Результаты метаанализа показывают, что у онкологических больных риск развития ССЗ чрезмерно повышен, учитывая взаимосвязь общих молекулярных механизмов и факторов риска (см. таблицу 1) [11–12].

Пациенты с онкологическими болезнями и ССЗ представляют собой диагностическую и терапевтическую проблему. Оптимизация сердечно-сосудистых факторов риска в этой популяции имеет первостепенное значение для профилактики сердечно-сосудистых событий и кардиотоксичности, ассоциированной с химио-/лучевой те-

**Таблица 1.** Факторы риска кардиотоксичности (адаптировано из [12])

<i>Демографические факторы</i>	
Возраст: < 10 лет, > 65 лет	Африканская этническая принадлежность
<i>Факторы образа жизни</i>	
Курение	Гиподинамия
Злоупотребление алкоголем	
<i>Факторы истории болезни</i>	
Положительный семейный анамнез преждевременных ССЗ (< 50 лет)	Сообщения об обмороке
Семейный анамнез внезапной смерти (скрытая семейная дилатационная кардиомиопатия, редкие варианты в генах, связанных с кардиомиопатией, врожденный синдром удлиненного QT)	В анамнезе венозная тромбоэмболия, наследственная тромбофилия
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
	История переливаний
Атеротромботическая болезнь	Нарушение метаболизма лекарств в печени
Сахарный диабет	Повышенные сердечные биомаркеры
Дислипидемия	Гипертония
Дисбаланс электролита	Нарушение функции почек, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность
Гиперхолестеринемия	Инфекционное заболевание
Гипотиреозидизм	Ожирение
	Легочное заболевание
<i>Факторы, связанные с лечением</i>	
Предшествующее использование антрациклинов (включая дозу и состав)	Использование гормонального агента
Предварительная лучевая терапия, особенно грудной клетки или средостения	Применение стимуляторов эритропоэза
Использование гормонального агента	Применение агента, удлиняющего интервал QT
Применение стимуляторов эритропоэза	
Применение агента, удлиняющего интервал QT	
<i>Факторы, связанные с ССЗ</i>	
Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной или сниженной фракцией выброса	Кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная или рестриктивная)
Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%)	Значительные сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, желудочковые тахикардии), удлинение интервала QTc
Признаки ишемической болезни сердца (перенесенный ранее инфаркт миокарда, стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, ишемия миокарда)	
Умеренный и тяжелый приобретенный порок сердца с ГЛЖ или поражением ЛЖ	
Гипертоническая болезнь с гипертрофией ЛЖ	
<i>Факторы, связанные с раком</i>	
Первичная локализация рака (в основном поджелудочной железы, мозга, желудка, почек, легких, лимфомы, миеломы)	Метастатическая стадия
Гистология (особенно аденокарцинома)	Начальный период после диагностики рака
	Статус низкой производительности

*Примечание.* ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЛЖ — левый желудочек; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

рапией, и является отличительной чертой современной кардиоонкологической помощи. Хотя первоначальная оценка должна отражать общую популяцию, недостаточно доказательств для определения оптимального ведения этой сложной когорты пациентов, которые входили в критерий исключения рандомизированных клинических исследований.

### Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

Все больше данных свидетельствуют о том, что онкологические болезни и ССЗ имеют общие факторы риска, включая ожирение, сахарный диабет (СД), АГ, дислипидемию, курение, малоподвижный образ жизни и нерациональное питание.

Ожирение связано с инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией и увеличением окислительного стресса, которые способствуют манифестации и прогрессированию онкологического заболевания и ССЗ. Ожирение ассоциировано с различными вариантами онкологических болезней, и увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5% повышает риск развития рака поджелудочной железы, пищевода и желчного пузыря на 33% [13]. Совокупность эпидемиологических данных свидетельствует о том, что до 20% злокачественных новообразований могут быть связаны с избыточной массой тела и ожирением [14]. Также на основании многочисленных исследований и данных метаанализа Американский институт исследований рака (AICR) считает, что существуют убедительные доказательства ассоциации степени ожирения с аденокарциномой пищевода, раком поджелудочной железы и печени [15]. Риск онкологических заболеваний при ожирении, по-видимому, возрастает с увеличением ИМТ, как показано в очередном крупном рандомизированном исследовании. Частота развития онкологического заболевания была выше на 12% при увеличении ИМТ от 27,5 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> и строго ассоциирована со значением ИМТ [16]. Избыточная масса тела имеет сложную взаимосвязь с онкологическими и ССЗ, опосредованную несколькими факторами риска, такими как распределение жира в организме, физическая активность, гормональный фон (половые гормоны, инсулиноподобный фактор роста и адипокины) и окислительный стресс. Провоспалительные цитокины и гормоны, вырабатываемые в жировой ткани, имеют повышенную концентрацию у людей с ожирением. В частности, интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), лептин, ангиотензиноген, резистин и С-реактивный белок обладают антиапоптотическими и проангиогенными свойствами и участвуют в липогенезе, но также оказывают канцерогенное действие в различных тканях организма [17]. Например, было показано, что лептин является важным регулятором гепатоцеллюлярной карциномы, учитывая его влияние на теломеразную обратную транскриптазу. Лептин также играет ключевую роль в прогрессировании ССЗ, ассоциированных с ожирением, что продемонстрировано многочисленными клиническими исследованиями [18]. Одним из наиболее распространенных цитокинов, продуцируемых жировой тканью, также является IL-6, который активно участвует в процессах иммунного воспаления и стимулирует выработку в печени воспалительного маркера ССЗ — С-реактивного белка [19]. Избыточная экспрессия IL-6 ингибирует апоптоз раковых клеток, стимулирует ангиогенез и играет роль в резистентности

к лекарственным препаратам, что приводит к разрастанию опухоли [20].

Одним из главных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ является СД, который является предиктором сердечно-сосудистой летальности с высокой специфичностью и чувствительностью. Однако исследователями было установлено, что риск развития рака молочной железы у пациентов с СД в разы выше, чем у остальной популяции [21]. В дополнение к инсулинорезистентности и диабетической дислипидемии гипергликемия также может привести к дисбактериозу кишечника, запуская процессы хронического системного воспаления различной степени активности, что в конечном итоге способствует инициации канцерогенеза и прогрессированию опухолевого процесса. В 2014 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) пришла к выводу, что существуют убедительные доказательства связи СД с колоректальным раком, раком молочной железы, эндометрия, печени, поджелудочной железы и мочевого пузыря, а также подтверждение конвергенции лейкемии и рака пищевода [22]. В недавнем систематическом обзоре метаанализов наблюдательных исследований, оценивающих корреляцию СД с канцерогенезом, был сделан вывод о наличии убедительных данных его связи с раком молочной железы, толстой кишки и внутрипеченочной холангиокарциномой [23]. Также стоит акцентировать внимание на том, что СД является фактором риска в отношении ССЗ. В патогенетических аспектах неопластический процесс опосредован механизмами гиперинсулинемии, гипергликемии и системного иммунного воспаления. Центральная роль в данном механизме приходится на развитие гиперинсулинемии с последующим увеличением инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который способствует пролиферации клеток и инициации канцерогенеза. Хроническая гиперинсулинемия приводит к снижению уровней ИФР-связывающих белков, с чем и ассоциированы высокие концентрации ИФР-1. Опухолевые клетки экспрессируют как рецепторы инсулина, так и рецепторы ИФР-1 [24]. В метаанализе было показано, что повышенный риск развития рака предстательной и молочной желез связан с высокими уровнями ИФР-1 в сыворотке крови [25]. Гиперинсулинемия также снижает синтез в печени глобулинов, связывающих половые гормоны, повышая уровень эстрогена у мужчин и женщин. Повышенные уровни половых стероидов связаны с ростом риска постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия, хотя плеiotропные эффекты эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, как правило, носят благоприятный характер [26]. Также стоит понимать, что процессы хронического системного воспаления способствуют повышенной инсулинорезистентности и участвуют в патогенезе СД, внося дополнительный вклад в сложное взаимодействие между системным иммунным воспалением и риском развития рака и ССЗ.

К наиболее часто встречающимся модифицируемым факторам риска относится АГ. Была установлена сложная взаимосвязь данного состояния с риском развития канцерогенеза. В рандомизированном исследовании было выявлено, что по сравнению с достигнутыми целевыми цифрами АГ у пациентов с неконтролируемым течением риск развития рака почки увеличился на 15% [27]. Также АГ является общепризнанным фактором риска прогрессирования ССЗ. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют причинно-следственную связь между АГ и структурным ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Нестабильные показатели АГ



вызывают процессы окислительного стресса в интимае сосудов, что считается основным механизмом ее атерогенного влияния и прогрессирующего поражения органов-мишеней [28]. В обсервационных исследованиях, оценивающих риск АГ и канцерогенеза, получены неоднозначные результаты. В рандомизированном исследовании в течение длительного периода наблюдения (~12 лет) было установлено, что у пациентов риск развития онкопатологии при нецелевых цифрах АГ выше и общий коэффициент составляет 1,07 (95% ДИ 1,04–1,09), а летальность достигает 1,12 (95% ДИ 1,08–1,15) [29]. Существует сильная корреляция между АГ и развитием почечно-клеточного рака. В исследовании A. Grossman и соавт. (2021) выявлен высокий коэффициент отношения шансов с поправкой на возраст и курение почечно-клеточного рака, ассоциированного с АГ, — 1,23 (95% ДИ 1,11–1,36) [30]. Неизвестно, является ли АГ фактором риска неопластического процесса, или эта связь имеет альтернативный механизм. Потенциальный биологический механизм, который связывает АГ и онкологический процесс, может быть ассоциирован с ангиогенными факторами. Повышенные уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — центрального механизма, определяющего способность опухолей индуцировать неоангиогенез, — также очевидны у пациентов с АГ. Кроме того, в нескольких исследованиях предполагают, что ангиотензин II — ключевой гормон вазоконстрикции и стимулирует выработку фактора VEGF [31]. Таким образом, пациенты с АГ имеют более высокий уровень VEGF, что вполне может потенцировать развитие или прогрессирование неопластического синдрома, объясняя их ассоциацию. Кроме того, АГ влияет на стенки сосудов через окислительный стресс, который также ассоциирован с инициацией канцерогенеза, что указывает на еще один возможный альтернативный механизм.

Сывороточная концентрация липидов имеет хорошо известную корреляцию с развитием ССЗ. На молекулы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) влияет ряд факторов, включая метаболический профиль организма, и они становятся более атерогенными на фоне сопутствующего фонового заболевания, такого как СД. Дислипидемия как фактор риска онкологических заболеваний обладает слабой доказательной базой на основании разнородных данных, хотя выявлена строгая корреляция с различными формами рака молочной железы. В исследовании L. Cedo и соавт. (2019) было выявлено, что у пациентов с более высоким уровнем ЛПНП риск развития злокачественных форм рака молочной железы выше и ассоциирован с низкой выживаемостью пациентов [32]. В данном исследовании было показано, что метаболит холестерина 27-гидроксихолестерин вызывает пролиферацию и метастазирование клеток рака молочной железы. Фермент, продуцирующий 27-гидроксихолестерин, в избытке содержится в макрофагах, ассоциированных с канцерогенезом, предполагая также возможную роль воспалительных клеток в неопластическом процессе. Это формирует основную гипотезу для связи между онкологическими болезнями и ССЗ через опосредованный липидный механизм.

Курение и употребление алкоголя также связаны с риском прогрессирования ССЗ и онкологических заболеваний. Существует прямая корреляция курения и алкоголизма с индукцией канцерогенеза и системного воспалительного процесса различной степени активности. Одной из наиболее предрасполагающих детерминант развития рака пищевода и гортани является курение [33].

Все вышеупомянутые факторы риска способствуют развитию окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейрогуморальной активации и дисфункции иммунной системы, что приводит к синдрому системного иммунного воспаления, которое влечет за собой инициацию и прогрессирование онкологических болезней и ССЗ. Вследствие чего необходимо междисциплинарное сотрудничество для разработки эффективных стратегий диагностики и лечения кардиоонкологических пациентов.

### Общие патогенетические аспекты

Существуют убедительные доказательства, что системная воспалительная реакция является общей патофизиологической детерминантой онкологических болезней и ССЗ. Кроме того, процессы атеросклероза и канцерогенеза могут взаимодействовать между собой. Атеросклероз является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний артериальной стенки с нарушением жирового и белкового обмена, приводящим к развитию ССО, таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и заболевания периферических сосудов. Непрерывное накопление липидных и воспалительных клеток в интимае артерий занимает центральное место в процессе атерогенеза. Моноциты/макрофаги и другие воспалительные клетки вырабатывают различные провоспалительные цитокины, такие как IL-8, ФНО- $\alpha$  и интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ), которые способствуют дальнейшему прогрессированию системного воспалительного процесса. Высокодинамичная, богатая липидами и хронически воспаленная микросреда бляшки также содержит обилие активных форм кислорода (АФК) и окисленного холестерина ЛПНП, что приводит к дальнейшему каскаду экспрессии генов, включая фактор гипоксии-1 $\alpha$  индуцируемый (ФГИ-1 $\alpha$ ) и транскрипционные факторы STAT, которые стимулируют образование пенных клеток и ангиогенез.

Rudolf Virchow в XIX в. выдвинул теорию о взаимосвязи «окислительного стресса и канцерогенеза». Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что более 25% всех видов онкологических заболеваний вызваны прогрессированием хронического системного воспаления (см. рисунок 1) [34].

В большинстве случаев опухолевые клетки взаимодействуют в сложной хронически воспаленной внеклеточной микросреде, обогащенной макрофагами, воспалительными цитокинами, факторами роста и АФК. Это сложное взаимодействие активирует широкий спектр внутриклеточных сигнальных путей, включая активированную янус-киназу (Jak), протеинкиназу-V и митоген-активированную протеинкиназу. Эти каскады событий, в свою очередь, могут привести к транскрипционной активации провоспалительных и протеолитических цитокинов опосредовано через активацию STAT, АФК и ФГИ-1 $\alpha$ . Побочные продукты клеточного метаболизма — АФК — ассоциированы с повышенным риском развития неопластического синдрома из-за повреждения ДНК и генетической дестабилизации. Кроме того, АФК могут модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолевых клеток [35].

Было показано, что повышенные провоспалительные цитокины, включая высокочувствительный С-реактивный белок и IL-6 и IL-1, являются фактором риска развития и прогрессирования процессов атероген-

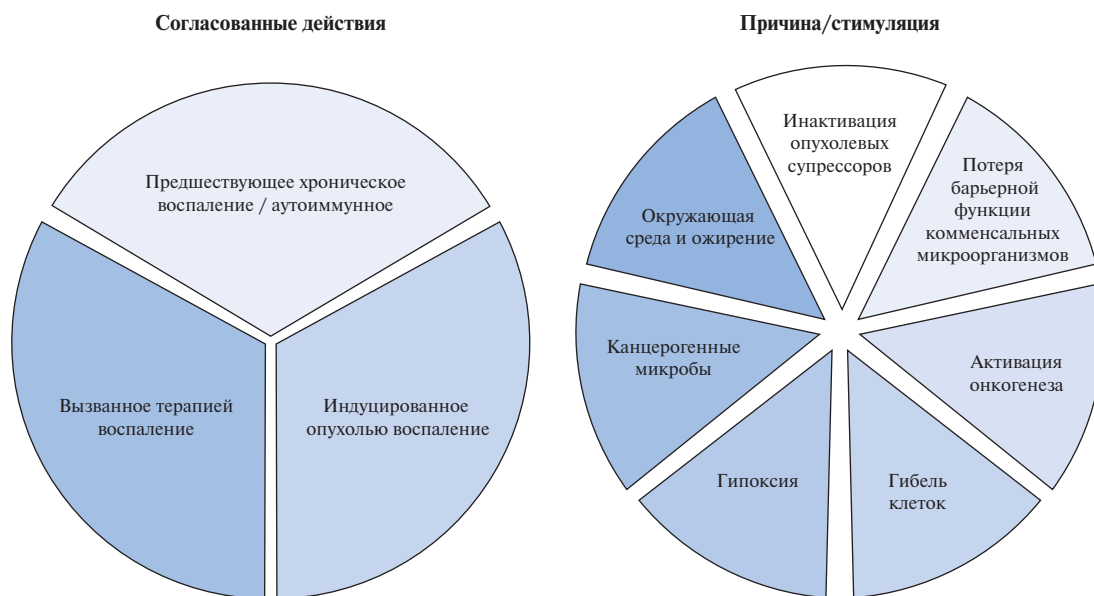


Рисунок 1. Типы воспаления при онкологических заболеваниях: сроки и индукторы (адаптировано из [34])

неза [36]. Также было выявлено, что провоспалительный цитокин IL-1 опосредует опухолевый ангиогенез, метастазирование и иммунную резистентность. IL-1 инициирует окислительный стресс и может продуцироваться как иммунными (миелоидные клетки, макрофаги), так и неиммунными клетками в ответ на молекулярные паттерны. Кроме того, IL-1 может индуцировать высвобождение провоспалительных и канцерогенных цитокинов и факторов, включая IL-6, АФК и VEGF. IL-6 и IL-1 вызывают активацию ядерных рецепторов сигнального белка и активатора транскрипции из семейства белков STAT (STAT), которая может индуцировать пролиферацию и миграцию опухолевых клеток за счет повышенной экспрессии матриксных металлопротеиназ [37]. Кроме того, процесс эпителиально-мезенхимального перехода, который определяет инвазивность опухолевых клеток, метастатического потенциала и отслоения клеток, увеличивается посредством передачи сигналов IL-1, IL-6 и STAT при хроническом системном воспалении [38]. Подтверждающие доказательства того, что системное воспаление находится на перекрестке двух процессов, были получены в недавно опубликованном исследовании CANTOS. Антагонист IL-1 канакинумаб исследовался у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, с целью снижения процессов системного иммунного воспаления и профилактики развития ССО в будущем. Терапия канакинумабом привела к снижению частоты ССО на 25% по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,66–0,85) [39]. В субанализе исследования CANTOS у пациентов, получавших канакинумаб, была более низкая частота развития неопластического синдрома по сравнению с контрольной группой.

В рандомизированном исследовании у пациентов с множественной миеломой добавление селективного антагониста IL-1 (анакинры) к дексаметазону ассоциировалось с улучшением выживаемости у данной группы [40]. Также в экспериментальном исследовании блокада IL-6 (силтуксимабом) ингибировала прогрессирование холангиокарциномы у пациентов [41]. Кроме того, в ретроспективном исследовании была выявлена более низкая частота онкологических заболеваний у пациентов с гиперурикемией, получавших колхицин, по сравнению

с контрольной группой [42]. Таким образом, можно постулировать, что в патогенетическом аспекте онкологических болезней и ССЗ центральную роль играют процессы хронического системного воспаления.

Известно, что кардиомиоциты являются потребителями большого количества аденозинтрифосфата (АТФ), которое в первую очередь зависит от митохондриального окислительного фосфорилирования, которое также играет существенную роль в развитии канцерогенеза. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что компоненты митохондриальных цитопротекторов оказывают благотворное влияние на окислительный стресс в кардиомиоцитах, а также снижают риск канцерогенеза [43]. Кроме того, при ССЗ происходят усиление гликолиза и нарушение окисления глюкозы, в результате чего образуется избыточное количество лактата. Одной из характеристик онкологического процесса является измененный митохондриальный окислительный метаболизм, приводящий к усилению гликолиза, что связано с быстрым митогенезом опухолевых клеток [44]. Хотя эти наблюдения интригуют, нет убедительных доказательств причинно-следственной связи, что воздействие на этот альтернативный путь может снизить риск развития онкологических болезней и ССЗ. Таким образом, общие внутриклеточные сигнальные каскады приводят к хроническому воспалению, окислительному стрессу и активации клеточных процессов, лежащих в основе обоих заболеваний.

Один из возможных патогенетических механизмов представляет теория «клонального гемопоэза». Клональный гемопоэз — появление в костном мозге клеток, несущих соматические мутации, способных к клональной экспансии [45]. Гемопоэз является ключевым связующим звеном между атерогенезом и экзогенными факторами. Стресс, нарушение сна, травмы, инфекции стимулируют гемопоэз в костном мозге, в особенности лейкоцитов, которые в силу своей специфики будут активно «заселять» атеросклеротические бляшки, способствуя тем самым прогрессированию воспалительных процессов [46]. Показана прямая корреляция между возрастом человека и количеством мутантных клонов, доля которых может быть выше 10%. Кроме того, известно, что к 70 годам

их доля составляет не менее 2%. Данное патофизиологическое состояние известно как клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом и является независимым фактором риска развития ССЗ [47]. В 2017 г. F. Jaiswal и соавт. подтвердили, что наличие клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом в клетках периферической крови может привести к удвоению риска развития ИБС [48]. В метаанализе N. Senguttuvan (2021) выявлено, что степень кальцификации коронарных артерий и частота коронарных событий строго коррелировали со степенью клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом [49]. Кроме того, в 2021 г. D. Pascual-Figal и соавт. отметили, что клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом был распространен у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ассоциирован с прогрессированием сердечной недостаточности независимо от этиологии [50]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания молекулярных механизмов клонального гемопоэза, что может являться таргетной мишенью для лекарственных препаратов.

Стоит акцентировать внимание на том, что возможная роль воспалительных цитокинов в качестве диагностического маркера вызывает глубокий интерес в кардиоонкологии. Несмотря на прогресс в понимании роли этих цитокинов в опухолевом цикле, установление взаимосвязи между экспрессией цитокинов и прогрессированием заболевания, а также вопрос о чувствительности и специфичности данного маркера остаются серьезной проблемой. Более углубленное понимание путей воспалительной активации организма может привести к разработке таргетных препаратов.

### Заключение

Общие факторы риска, патогенетические аспекты ССЗ и онкологических заболеваний способствуют высокой инвалидизации и смертности. Расширение знаний о патофизиологических механизмах поможет прояснить общие молекулярные аспекты канцерогенеза и ССЗ. Однако большинство существующих данных и руководящих принципов ограничены отсутствием крупных клинических испытаний в поддержку этих рекомендаций. Появление и эволюция персонализированной медицины, искусственного интеллекта и машинного обучения в кар-

диоонкологии дают возможность для индивидуального подхода к ССО противоопухолевой терапии.

На данном этапе кардиоонкология все чаще становится частью повседневной клинической практики. Наряду с онкологами и кардиологами эта проблема требует сотрудничества врачей нескольких медицинских специальностей, а междисциплинарный подход способствует улучшению результатов у онкологических больных в современную эпоху. Основными задачами кардиоонкологии являются профилактика, раннее распознавание и лечение кардиотоксичности, но есть еще ряд вопросов, на которые необходимо ответить, чтобы улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Ожидается, что будущие исследования выявят точные молекулярные и генетические механизмы, участвующие в развитии онкологических болезней и ССЗ, что способствует разработке новых мишеней для таргетной противоопухолевой терапии.

### Дополнительная информация

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Ю.И. Бузиашвили — утверждение рукописи для публикации; И.С. Стилиди — утверждение рукописи для публикации; С.Т. Мацкеплишвили — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Э.У. Асымбекова — проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи; Э.Ф. Тугеева — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Е.В. Артамонова — написание текста: обзор и редактирование; Ф.Р. Акилджонов — проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования; А.А. Рахманжанов — обзор публикаций по теме статьи; Е.З. Голухова — проверка критически важного содержания. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Sturgeon K, Deng L, Bluethmann S. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889–3897. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>
- Ngo D, Williams T, Horder S. Factors Associated with Adverse Cardiovascular Events in Cancer Patients Treated with Bevacizumab. *J Clin Med*. 2020;9(8):2664. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082664>
- Al-Kindi S, Oliveira G. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):81–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>
- Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1(1):31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0034-x>
- Sung H, Ferlay J, Siegel R. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Thun M, DeLancey J, Center M, et al. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):100–110. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp263>
- Nguyen P, Saito E, Katanoda K. Long-Term Projections of Cancer Incidence and Mortality in Japan and Decomposition Analysis of Changes in Cancer Burden, 2020–2054: An Empirical Validation Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6076. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14246076>
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 9. — 4703. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703> [Vasyuk Yu, Gendlin G, Emelina EI. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>

9. Lyon A, López-Fernández T, Couch L. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
10. Khanna A, Pequeno P, Gupta S. Increased Risk of All Cardiovascular Disease Subtypes Among Childhood Cancer Survivors: Population-Based Matched Cohort Study. *Circulation*. 2019;140(12):1041–1043. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041403>
11. Clèries R, Ameijide A, Buxó M. Ten-Year Probabilities of Death Due to Cancer and Cardiovascular Disease among Breast Cancer Patients Diagnosed in North-Eastern Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):405. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20010405>
12. Zamorano J, Gottfridsson C, Asteggiano R. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2290–2309. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1985>
13. Quoc Lam B, Shrivastava S, Shrivastava A, et al. The Impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical perspectives. *J Cell Mol Med*. 2020;24(14):7706–7716. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15413>
14. Krupa-Kotara K, Dakowska D. Impact of obesity on risk of cancer. *Cent Eur J Public Health*. 2021;29(1):38–44. doi: <https://doi.org/10.21101/cejph.a5913>
15. Du X, Hidayat K, Shi B. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017;37(3):BSR20160474. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20160474>
16. Shang L, Hattori M, Fleming G. Impact of post-diagnosis weight change on survival outcomes in Black and White breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01397-9>
17. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(1):68–74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0514-0>
18. Poetsch M, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:354. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>
19. Ellulu M, Patimah I, Khaza'a'i H, et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
20. Xu J, Lin H, Wu G, et al. IL-6/STAT3 Is a Promising Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:760971. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.760971>
21. Eketunde A. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus*. 2020;12(5):e8010. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8010>
22. Xu C, Zhu H, Zhu Y. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes*. 2014;5(3):372–380. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv5.i3.372>
23. Hormati A, Hajrezaei Z, Jazi K, et al. Gastrointestinal and Pancreatohepatic Cancers: A Comprehensive Review on Epidemiology and Risk Factors Worldwide. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14(1):5–23. doi: <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.251>
24. Gu L, Ma G, Li C, et al. New insights into the prognosis of intraocular malignancy: Interventions for association mechanisms between cancer and diabetes. *Front Oncol*. 2022;12:958170. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.958170>
25. Travis R, Appleby P., Martin R. A Meta-analysis of Individual Participant Data Reveals an Association between Circulating Levels of IGF-I and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res*. 2016;76(8):2288–2300. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1551>
26. Nounu A, Kar S, Relton C, Richmond R. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01553-9>
27. Ba Z, Xiao Y, He M. Risk Factors for the Comorbidity of Hypertension and Renal Cell Carcinoma in the Cardio-Oncologic Era and Treatment for Tumor-Induced Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:810262. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.810262>
28. El Hadri K, Smith R, Duplus E, El Amri C. Inflammation, Oxidative Stress, Senescence in Atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an Emerging Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):77. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
29. Angel-Korman A, Rapoport V, Leiba A. The Relationship between Hypertension and Cancer. *Isr Med Assoc J*. 2022;24(3):165–169.
30. Grossman E, Messerli F, Boyko V, Goldbourt U. Is there an association between hypertension and cancer mortality? *Am J Med*. 2002;112(6):479–486. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01049-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01049-5)
31. Skorupan N, Palestino Dominguez M, Ricci S, Alewine C. Clinical Strategies Targeting the Tumor Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4209. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14174209>
32. Cedó L, Reddy S, Mato E, et al. HDL and LDL: Potential New Players in Breast Cancer Development. *J Clin Med*. 2019;8(6):853. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8060853>
33. Larsson S, Carter P, Kar S. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003178. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003178>
34. Greten F, Grivennikov S. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
35. Perillo B, Di Donato M, Pezone A. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020;52(2):192–203. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>
36. Ridker P. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
37. Johnson D, O'Keefe R, Grandis J. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signaling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):234–248. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>
38. Ya G, Ren W, Qin R, et al. Role of myeloid-derived suppressor cells in the formation of pre-metastatic niche. *Front Oncol*. 2022;12:975261. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.975261>
39. Crossman D, Rothman A. Interleukin-1 beta inhibition with canakinumab and reducing lung cancer-subset analysis of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcome study trial (CANTOS). *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 26):S3084–S3087. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.50>
40. Lust J, Lacy M, Zeldenrust S. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 $\beta$ -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):114–122. doi: <https://doi.org/10.4065/84.2.114>
41. Nguyen M, Bui K, Scholta T. Targeting interleukin 6 signaling by monoclonal antibody siltuximab on cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(5):1334–1345. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15307>
42. Kuo M, Chang S, Hsieh M. Colchicine Significantly Reduces Incident Cancer in Gout Male Patients: A 12-Year Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e1570. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001570>
43. Carreira R, Lee P, Gottlieb R. Mitochondrial therapeutics for cardioprotection. *Curr Pharm Des*. 2011;17(20):2017–2035. doi: <https://doi.org/10.2174/138161211796904777>
44. Roth K, Mambetsariev I, Kulkarni P, Sallgia R. The Mitochondrion as an Emerging Therapeutic

- tic Target in Cancer. *Trends Mol Med.* 2020;26(1):119–134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.009>
45. Bowman R, Busque L, Levine R. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell.* 2018;22(2):157–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.011>
46. Poller W, Nahrendorf M, Swirski F. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;126(8):1061–1085. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315895>
47. Libby P, Sidlow R, Lin A. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):567–577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.007>
48. Jaiswal S, Natarajan P, Silver A. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–121. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>
49. Senguttuvan N, Subramanian V, Venkatesan V, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and cardiovascular diseases-an updated systematic review. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00205-3>
50. Pascual-Figal D, Bayes-Genis A, Diez-Diez M. Clonal Hematopoiesis and Risk of Progression of Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1747–1759. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.028>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Акилдзенов Фирдавсджон Рустамдженович** [*Firdavsdzhon R. Akildzhonov, MD*]; адрес: 121552, Москва, Рублевское ш., д. 135 [address: 135, Rublevskoe highway, 121609, Moscow, Russia]; e-mail: [firdavs96\\_tths@mail.ru](mailto:firdavs96_tths@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1675-4216>

**Бузиашивили Юрий Иосифович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Jurij I. Buziashvili, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS*]; e-mail: [buziashvili@yandex.ru](mailto:buziashvili@yandex.ru), SPIN-код: 2856-3356, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7016-7541>

**Стилиди Иван Сократович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS*]; e-mail: [director@ronc.ru](mailto:director@ronc.ru), SPIN-код: 9622-7106, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Simon T. Mackeplishvili, MD, PhD, Professor, associate member RAS*]; e-mail: [simonmats@yahoo.com](mailto:simonmats@yahoo.com), SPIN-код: 2827-1317, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5670-167X>

**Асымбекова Эльмира Уметовна**, д.м.н. [*El'mira U. Asymbekova, MD, PhD*]; SPIN-код: 8108-397, e-mail: [elmasym@gmail.com](mailto:elmasym@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2069>

**Тугеева Эльвина Фаатовна**, д.м.н. [*Elvina F. Tugeeva, MD, PhD*]; e-mail: [Elvina.tugeeva@yandex.ru](mailto:Elvina.tugeeva@yandex.ru), SPIN-код: 3662-8775, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1751-4924>

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н. [*Elena V. Artamonova, MD, PhD*]; SPIN-код: 2483-6309, e-mail: [artamonovae@mail.ru](mailto:artamonovae@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

**Рахманжанов Алиер Алишерович** [*Alier A. Rakhmanzhanov, MD*]; e-mail: [alier.raxmanzhanov@mail.ru](mailto:alier.raxmanzhanov@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7800-9078>

**Голухова Елена Зеликовна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS*]; e-mail: [egoluhova@bakulev.ru](mailto:egoluhova@bakulev.ru), SPIN-код: 9334-5672, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>

Л.В. Антонова, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
Кемерово, Российская Федерация

# Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонализации и перспективы использования

Для нужд сердечно-сосудистой хирургии по-прежнему не существует эффективного сосудистого протеза диаметром менее 4 мм, несмотря на непрерывный рост частоты развития атеросклероза и возрастание числа хирургических операций по восстановлению кровотока в пораженных артериях. При этом сосудистая тканевая инженерия обладает разноплановыми методическими подходами для разработки эффективных функционально активных сосудистых протезов малого диаметра, пригодных для адаптивного роста и регенерации *in situ*. Немаловажный аспект — возможность персонализации создаваемых протезов за счет не только учета индивидуальной анатомии сосудистого русла пациента, но и использования аутологических компонентов для создания подобного протеза, которые можно получить непосредственно от реципиента. В представленной проблемной статье отражены основные результаты по созданию биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра, полученные в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово. Функционал протезов обеспечивали посредством как инкорпорирования биологически активных компонентов с проангиогенным потенциалом с целью полноценного ремоделирования *in situ*, так и формирования клеточнозаселенных сосудистых протезов с использованием аутологических клеток и белков пациентов с ишемической болезнью сердца. В перспективе данные сосудистые протезы могут закрыть клиническую потребность плановой и экстренной сердечно-сосудистой хирургии, нейро- и микрохирургии, военно-полевой сосудистой хирургии.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия, биodeградируемые полимеры, сосудистый протез малого диаметра, персонализация

**Для цитирования:** Антонова Л.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонализации и перспективы использования (проблемная статья). *Вестник РАМН*. 2023;78(2):141–150. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7578>

141

На сегодняшний день отмечается непрерывный рост частоты развития атеросклероза населения, в том числе с поражением коронарных артерий и периферических кровеносных сосудов [1]. В связи с этим возрастает коли-

чество хирургических вмешательств по восстановлению эффективного кровотока в поврежденных кровеносных сосудах посредством их протезирования или наложения шунтов [2]. Наилучшим вариантом для проведения

L.V. Antonova, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article)

*In the market for products for the needs of cardiovascular surgery, there is still no effective vascular prosthesis with a diameter of less than 4 mm, despite the continuous increase in the incidence of atherosclerosis and the increase in the number of surgical operations to restore blood flow in the affected arteries. At the same time, vascular tissue engineering has diverse methodological approaches for the development of effective functionally active small-diameter vascular prostheses suitable for adaptive growth and regeneration in situ. An important aspect is the possibility of personalizing the created prostheses not only by taking into account the individual anatomy of the patient's vascular bed, but also by using autologous components to create such a prosthesis, which can be obtained directly from the recipient. The presented problematic article reflects the main results on the creation of biodegradable vascular prostheses of small diameter, obtained at the Research Institute of the Research institute for complex issues of cardiovascular diseases (Kemerovo). The functionality of the prostheses was provided both through the incorporation of biologically active components with proangiogenic potential for the purpose of complete remodeling in situ, and the formation of cell-populated vascular prostheses using autologous cells and proteins from patients with coronary heart disease. In the future, these vascular prostheses can cover the clinical need for elective and emergency cardiovascular surgery, neuro- and microsurgery, and military field vascular surgery.*

**Keywords:** tissue engineering, biodegradable polymers, small-diameter vascular prosthesis, personification

**For citation:** Antonova LV, Barbarash OL, Barbarash LS. Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(2):141–150. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7578>

шунтирующих операций является использование аутологических кровеносных сосудов, которые, однако, имеют ограниченную доступность по причине ранее перенесенных операций с использованием данных сосудов, прогрессирующего атеросклероза и других заболеваний. В свою очередь, при наличии огромного диапазона синтетических сосудистых протезов, присутствующих на рынке и в значительной степени закрывающих потребности кардиохирургии, нейрохирургии и микрохирургии, они не способны удовлетворить растущую потребность в использовании протезов сосудов диаметром менее 4 мм вследствие развития тромбозов, гиперплазии неоинтимы и кальцификации [3, 4].

Одна из перспективных современных областей, занимающихся разработкой эффективных протезов кровеносных сосудов, — сосудистая тканевая инженерия [5, 6]. Существуют различные подходы тканевой инженерии кровеносных сосудов, но все они направлены на создание функционально активного сосудистого имплантата, имеющего строение, схожее с организацией тканей нативной артерии, и демонстрирующего проходимость в отдаленный послеоперационный период [7–9].

Первый подход — выращивание собственного нового сосуда непосредственно в организме на месте функционально активного каркаса, способного задавать привлекаемым клеткам вектор развития в сторону формирования новообразованной сосудистой ткани и обладающего возможностью адаптивного роста. Основой подобного протеза выступает искусственный трубчатый матрикс, чаще всего выполненный из биodeградируемых природных или синтетических полимеров, обладающих высокой биосовместимостью и длительным сроком резорбции. Заселение матрикса клетками *in situ*, т.е. непосредственно в месте имплантации, происходит благодаря естественным процессам биоремоделирования имплантата, в том числе за счет высокой пористости стенки протеза, что способствует полноценной миграции клеток из кровотока и окружающих тканей с последующей их пролиферацией и дифференцировкой в сосудистом направлении [10, 11].

Введение биологически активных веществ в состав тканеинженерного сосудистого протеза, таких как ростовые факторы, хемокины, интерлейкины, аминокислоты и пр., и их пролонгированное высвобождение могут имитировать естественные биохимические сигналы и направлять процесс регенерации с формированием всех структурных слоев сосудистой ткани, в том числе эндотелия [12, 13]. Быстрая эндотелизация, формирование слоя гладкомышечных клеток и большое количество клеток, продуцирующих межклеточный матрикс, являются решающими факторами, обеспечивающими высокий уровень проходимости тканеинженерных сосудистых протезов за счет эффективного ремоделирования сосудистой ткани без фиброза и дегенерации.

Однако подходы формирования высокопористых трубчатых каркасов сосудистых протезов сопряжены с рядом рисков несостоятельности конечного изделия: тромбозом и преждевременной резорбцией трубчатого каркаса протеза с формированием аневризм [10, 14–17].

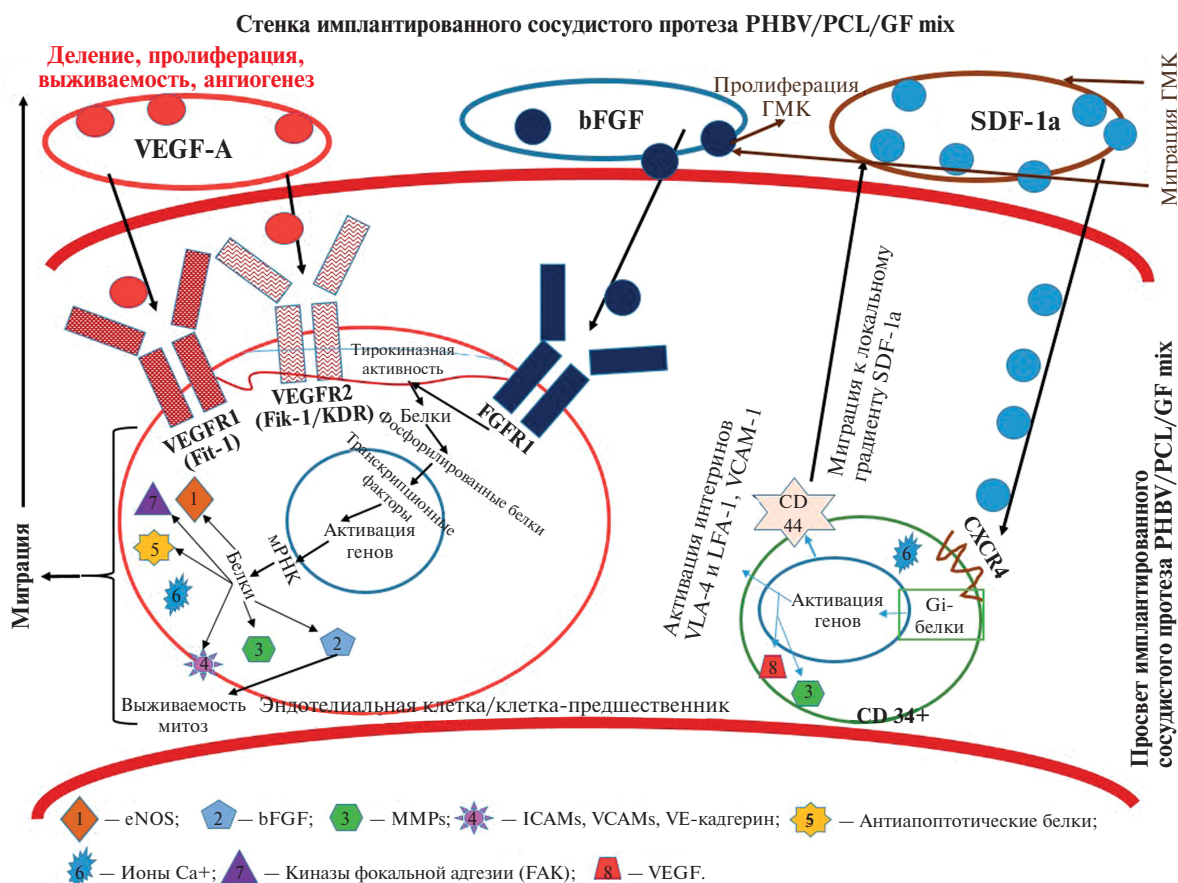
Идею формирования собственного нового сосуда на месте резорбируемого высокопористого сосудистого протеза невозможно реализовать, если не выполнить несколько важных шагов в процессе проектирования: 1) сделать внутреннюю поверхность тканеинженерного сосудистого протеза менее пористой, но сохраняющей свою структурную привлекательность для сиддинга эндотелиальных клеток и не провоцирующей адгезию

тромбоцитов; 2) дополнительно усилить атромбогенные свойства сосудистых протезов посредством модификации их поверхности высокоэффективными лекарственными препаратами, влияющими на разные звенья гемостаза; 3) сформировать антианевризматическую защиту резорбируемого каркаса.

Таким образом, тканеинженерный сосудистый протез должен оставаться удобной площадкой для миграции и прикрепления сосудистых клеток с целью формирования новообразованной сосудистой ткани, а ремоделированная стенка протеза не должна подвергаться аневризматическому расширению даже в случае неконтролируемо быстрой резорбции полимерного каркаса протеза.

В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово был разработан и протестирован в условиях *in vitro* и в экспериментах *in vivo* на мелких и крупных лабораторных животных сосудистый протез малого диаметра, изготовленный из биodeградируемых полимеров полигидроксиполитетракарбоната/валерата (PHBV) и поликапролактона (PCL) и содержащий в своем составе проангиогенные факторы (GF mix): сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантную молекулу SDGF-1 $\alpha$ . Содружественное использование данных биологически активных компонентов, послойно инкорпорированных в стенку сосудистого протеза в процессе эмульсионного электроспиннинга, призвано не только обеспечить единый проангиогенный эффект, но и усилить эффект каждой отдельно взятой биологически активной молекулы. Схема действия VEGF-A, bFGF SDF-1 $\alpha$ , включенных в состав сосудистого протеза PHVV/PCL, представлена на рис. 1.

На эндотелии сосудов располагаются два рецептора — VEGFR-1 и VEGFR-2 [18, 19]. Наиболее функционально значимые сигналы VEGF-A в организме опосредуются через VEGFR-2. Предполагается, что VEGF-A, высвобождаясь из стенки сосудистого протеза и попадая в кровоток, связывается с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, расположенными на цитоплазматической мембране эндотелиальных клеток и их предшественников. VEGFRs — тирозинкиназные рецепторы, имеющие внеклеточный домен для связывания с лигандом, а также трансмембранный и цитоплазматический, включая участок тирозинкиназы. Связывание данных лигандов с рецептором VEGFR-2 ведет к его димеризации и аутофосфорилированию по остаткам тирозина. Фосфорилированные остатки тирозина являются мишенями для адапторных белков, содержащих киназу или фосфотирозин-связывающий домен. В результате запускаются различные внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к активации соответствующих генов с последующим синтезом матричной РНК, которая запускает каскад синтеза различных белков и ферментов, индуцирующих миграцию, пролиферацию и выживание клетки, выработку оксида азота, сосудистую проницаемость. Антиапоптотическое действие VEGF-A обеспечивает выживание эндотелиальных клеток. VEGF-A стимулирует миграцию клеток через синтез NO, который регулирует формирование фокальной адгезии и фосфорилирование FAK в эндотелиальных клетках. Свободный внутриклеточный Ca<sup>2+</sup> связывается с кальмодулином, образуя комплекс, который активирует eNOS, что приводит к увеличению синтеза оксида азота. Все перечисленные процессы в итоге обеспечивают устойчивую миграцию эндотелиальных клеток к VEGF-A, инкорпорированному в состав сосудистых протезов, с последующим их прикреплением к полимерным нитям и синтезу



**Рис. 1.** Предполагаемая схема механизмов, обуславливающих клеточный отклик и привлечение клеток в стенку биodeградируемого сосудистого протеза PHBV/PCL/GF mix

собственных белков внеклеточного матрикса, например коллагена IV типа.

Одна из важных функций основного фактора роста фибробластов — стимуляция роста эндотелиальных клеток и организация их в трубчатую структуру [20]. При выделении bFGF из стенки сосудистого протеза в кровоток может происходить его связывание с рецепторами FGFR1 эндотелиальных клеток-предшественников гемопоэтического происхождения (рис. 1). На фоне активации тирозиназной активности идет запуск внутриклеточной передачи сигнала, появляются транскрипционные факторы и начинается экспрессия соответствующих генов. Происходят активация NADH-оксидаз и каспаз, а также опосредованная активация рецепторов VEGFR1 и включение с-Akt-модулин/калмодулин-зависимого сигнала. На этом фоне активируются митозы эндотелиальных клеток, повышается их выживаемость, миграция и пролиферация. После миграции эндотелиальных клеток к поверхности сосудистого протеза с комплексом GF mix фактор bFGF, продолжающий выделяться из структуры протеза, поддерживает выживаемость привлеченных клеток. Помимо этого, присутствие bFGF в составе биodeградируемого сосудистого протеза способно стимулировать миграцию гладкомышечных клеток из зон анастомоза в стенку протеза, а также дифференцировку фибробластов в миофибробласты.

Хемокину SDF-1α приписывается роль хемоаттрактанта в процессе ангиогенеза для эндотелиальных предшественников, а также для хоуминга гемопоэтических клеток в естественную нишу [21]. Основываясь на уже известных рецептор-зависимых механизмах клеточного переноса под воздействием SDF-1α, можно предположить, что выделяющийся из стенки сосудистого протеза SDF-1α захватывается рецепторами CXCR4, которые при-

сутствуют на прогениторных клетках гемопоэтического происхождения (см. рис. 1). Активированный CXCR4 увеличивает внутриклеточную мобилизацию кальция и вызывает фосфорилирование компонентов фокальной адгезии. Далее с участием вторичных мессенджеров, так называемых Gi-белков, происходит трансмембранный перенос SDF-1α в клетку с последующей активацией соответствующих генов. Активируется секреция различных матричных металлопротеиназ, включая MMP-2 и MMP-9, участвующих в миграции клеток. Также стимулируется секреция VEGF и экспрессия CD44 — рецептора гиалуроновой кислоты, с последующей активацией интегринов VLA-4 и LFA-1, молекул адгезии VCAM и VE-кадгерина, что в совокупности готовит клетку к устойчивой адгезии. Подготовленная к миграции и адгезии клетка продолжает мигрировать к локальному градиенту SDF-1α, находящемуся в структуре сосудистого протеза (см. рис. 1). Через схожие механизмы SDF-1α способен стимулировать миграцию гладкомышечных клеток из окружающих тканей.

Проходимость сосудистых протезов PHBV/PCL/GF mix диаметром 1,5 мм спустя 12 мес после имплантации в аорту крыс составила 93,3% [12]. Заселение клетками пористой стенки биodeградируемого протеза после его имплантации в сосудистое русло происходило благодаря естественным процессам ремоделирования имплантата с формированием трехслойной новообразованной сосудистой ткани, схожей со строением стенки нативного сосуда (рис. 2). В том числе было доказано образование устойчивого эндотелиального монослоя, что является критическим моментом для обеспечения долгосрочной эффективности протезов после их имплантации в сосудистое русло (см. рис. 2).



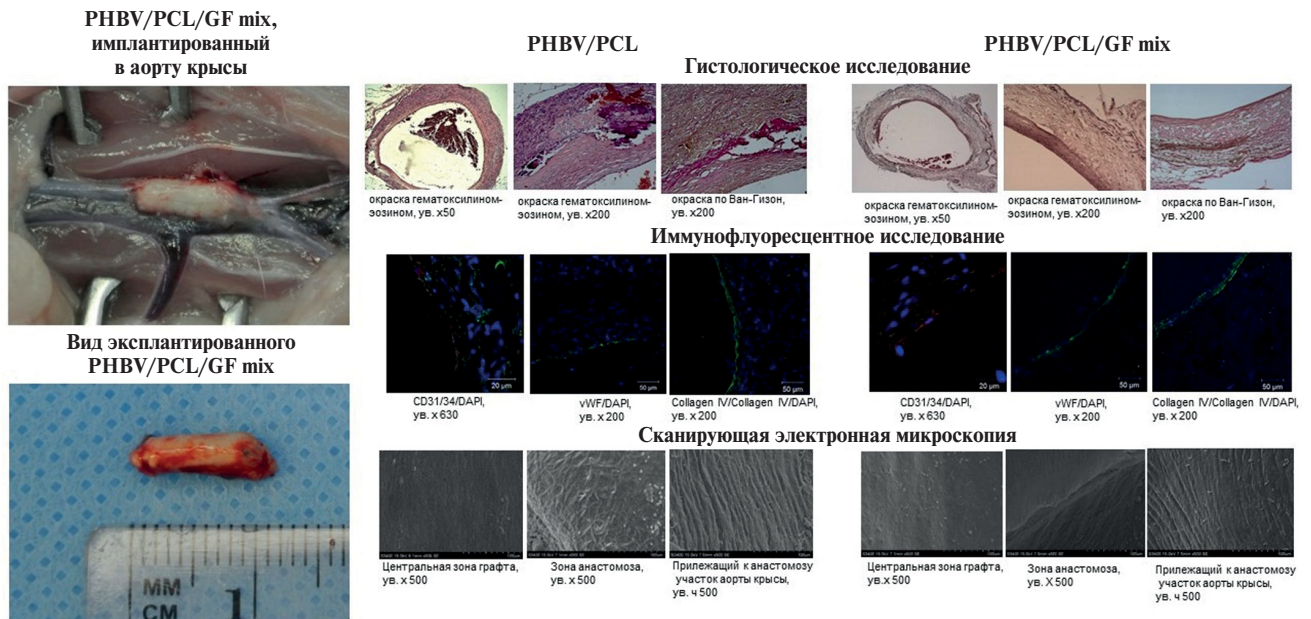


Рис. 2. Сравнительная оценка проходимости и ремоделирования сосудистых протезов PNBV/PCL/GF mix диаметром 1,5 мм через 12 мес имплантации в брюшную часть аорты крыс (в сравнении с немодифицированными аналогами) [12]

144

Для проведения преclinical испытаний на модели крупных лабораторных животных выбраны овцы. Овечья модель считается оптимальной для оценки роста, проходимости, эндотелизации, тромборезистентности и постимплантационной визуализации тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра [22, 23]. Овцы быстро достигают своих максимальных размеров и далее не растут, что важно для долговременной имплантации сосудистых протезов. Овцы пригодны для «моделирования наихудшего случая» вследствие повышенной склонности их сосудов к кальцификации, что позволяет провести максимально строгое тестирование сосудистых протезов на предмет их дегенерации *in vivo* [24].

С учетом результатов собственных пилотных исследований на модели овцы [25], а также неудачных результатов зарубежных коллег по имплантации биодегра-

дируемых сосудистых протезов в сонную артерию овец [10, 26] протокол изготовления протезов PNBV/PCL/GF mix до проведения основного этапа преclinical испытаний на овцах был существенно усовершенствован. Технология изготовления биодеградируемого сосудистого протеза включила в себя формирование антианевризматического внешнего каркаса из поликапролактона и поверхностного лекарственного покрытия на основе илоprostа (Ilo) и нефракционированного гепарина (Hep) [27, 28], что позволило в течение 20 сут гарантировать стабильный выход лекарственных препаратов в терапевтической дозе на внутреннюю поверхность протеза и тем самым обезопасить протезы от раннего тромбоза и дать в дальнейшем возможность сосудистым клеткам мигрировать к поверхности и в толщу стенки протеза с переходом в полноценное ремоделирование (рис. 3).

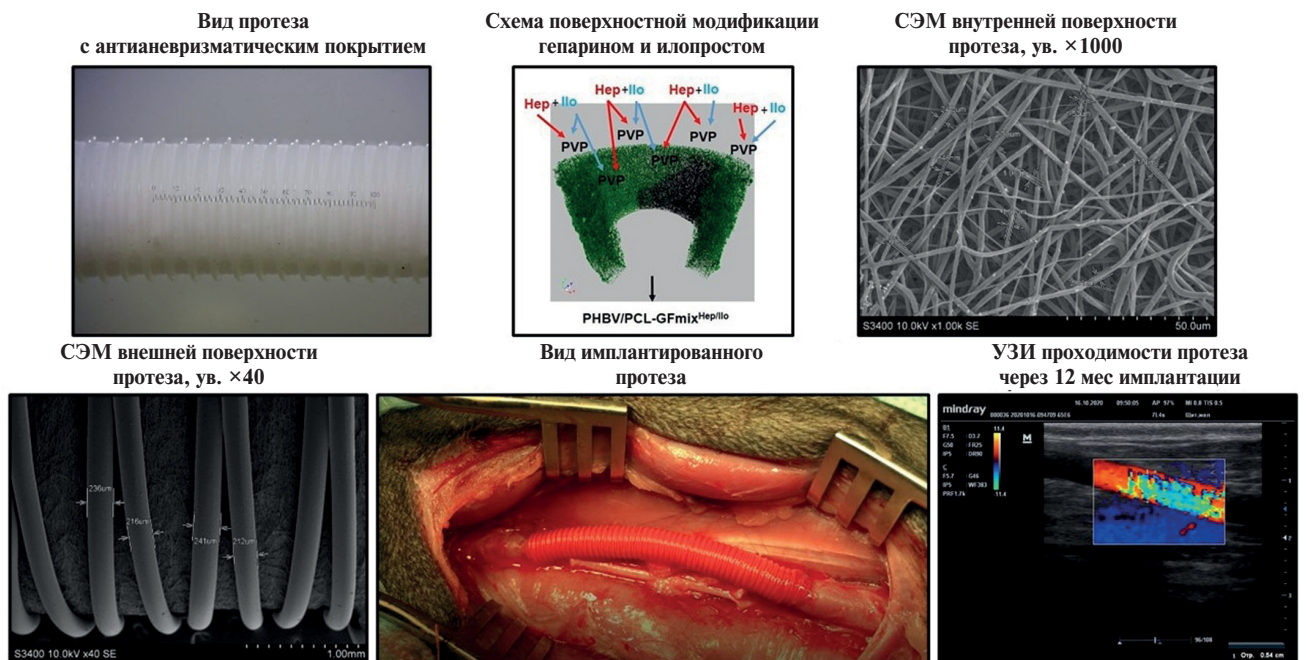


Рис. 3. Биодеградируемый сосудистый протез PNBV/PCL/GF mix с антианевризматическим каркасом

Оправданность использования дополнительной атромбогенной защиты поверхности сосудистого протеза обусловлена в том числе особенностями гемостазиологического профиля овец, который характеризовался повышенной скоростью тромбообразования вследствие массивного ответа на индукцию АДФ, большей прочностью образовавшегося сгустка и меньшей способностью к лизису по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца [29]. Поэтому даже само оперативное вмешательство на сонных артериях без имплантации сосудистых протезов приводило к снижению доли проходимости оперированных сосудов на 12,5% [25].

В итоге спустя 12 мес имплантации в сонную артерию овец биодеградируемых сосудистых протезов PNBV/PCL/GF mix<sup>Hep/11o</sup> с комплексом ростовых факторов и лекарственным покрытием получена их 50%-я проходимость, а ремоделированная стенка протеза практически повторяла строение стенки интактной контрлатеральной сонной артерии овцы (рис. 4) [30].

Сформированная неоинтима по строению полностью повторяла внутреннюю выстилку сонной артерии овцы. При гистологическом исследовании эксплантированных образцов протезов отмечено, что на их основе действительно сформировались основные элементы новообразованной сосудистой ткани, свойственные сонной артерии: неоинтима, покрытая слоем эндотелиальных клеток; медиа, состоящая из гладкомышечноподобных клеток; адвентиция, содержащая все элементы, свойственные данному слою, — коллагеновые волокна, лимфоидные фолликулы и *vasa vasorum* (см. рис. 4). Однако в стенке ремоделированных протезов отсутствовали эластические волокна, что дополнительно аргументирует правильность

выбора в пользу создания антианевризматической защиты биодеградируемых сосудистых протезов.

Переход к регенеративной и персонализированной медицине обуславливает необходимость поиска решений, обеспечивающих создание индивидуальных медицинских изделий не только с учетом анатомии пациента, но и с использованием аутологичного биологического материала. Поэтому в рамках второго популярного подхода сосудистой тканевой инженерии по созданию клеточнозаселенных сосудистых протезов в условиях *in vitro* в НИИ КПССЗ была разработана технология изготовления биодеградируемого сосудистого протеза малого диаметра в условиях прекондиционирования напряжением сдвига. При этом биологической составляющей протеза стали эндотелиальные клетки и белки, полученные из периферической крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Известно, что основной проблемой во всем мире является невозможность получения от пациента аутологичных прогениторных эндотелиальных клеток в количестве, достаточном для создания индивидуальных клеточнозаселенных конструкций [31]. Общие принятые способы стимуляции костномозгового кроветворения или перепрограммирования в эндотелиальные других клеточных линий трудоемки, малоэффективны и, самое главное, небезопасны.

Эндотелиальные колониеформирующие клетки (КФЭК) — перспективные кандидаты для использования в регенеративной медицине. Однако существует проблема их крайне низкого содержания в периферической крови. На основании теории сосудистого происхождения КФЭК мы предположили, что механическое воздействие

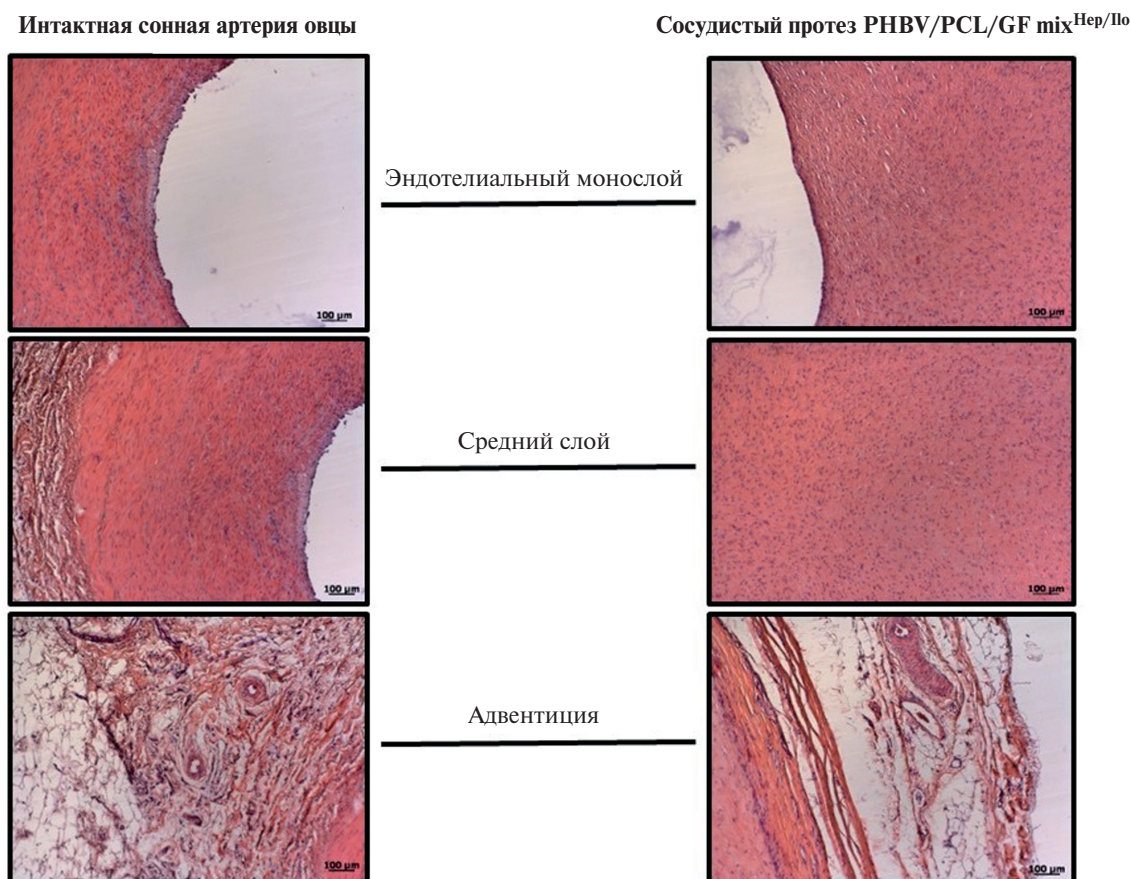


Рис. 4. Сравнительная гистологическая картина стенки ремоделированного сосудистого протеза PNBV/PCL/GF mix<sup>Hep/11o</sup> диаметром 4 мм спустя 12 мес после имплантации и интактной сонной артерии овцы [30]

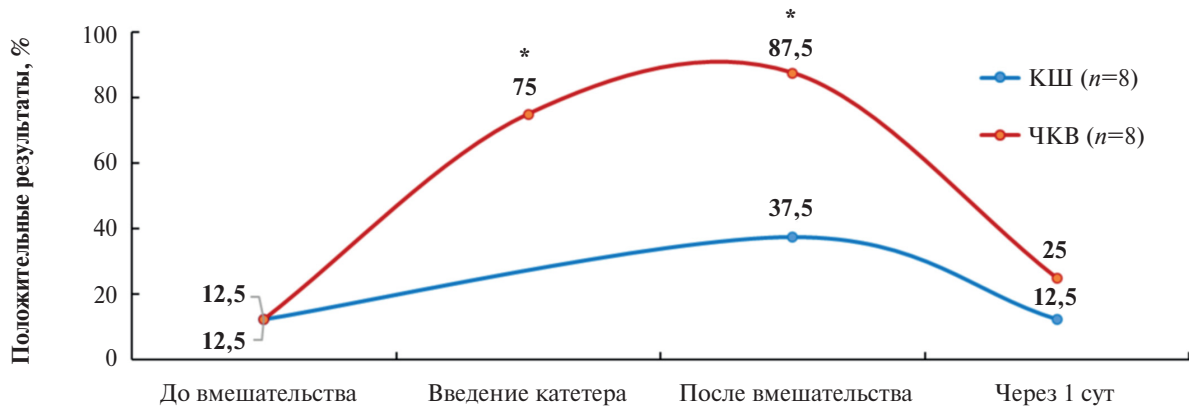


Рис. 5. Относительное количество положительных результатов культивирования в точках забора крови у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), %

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с результатами до вмешательства [31].

при проведении внутрисосудистых вмешательств (чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ)) может вызвать повышение циркулирующих предшественников КФЭК в периферической крови и, соответственно, индуцировать рост данных клеток в культуре.

Выявлено, что механическое воздействие во время процедуры ЧКВ значительно повышало иммобилизацию в кровь предшественников КФЭК с высоким и средним пролиферативным потенциалом и увеличивало вероятность их выделения в культуре (рис. 5) [31]. При этом для последующих этапов работ по получению монону-

клеарной фракции и ее дальнейшему культивированию достаточно всего 20 мл периферической крови, забранной от пациента во время процедуры ЧКВ.

Последующее культивирование *in vitro* мононуклеарной фракции крови по усовершенствованному протоколу Колбе привело к усиленному росту колоний и получению в большом количестве колониеформирующих эндотелиальных клеток негемопоэтического происхождения, обладающих морфологией и фенотипом зрелых эндотелиальных клеток, что было доказано методами проточной цитофлуориметрии и иммунофлуоресцентного исследования (рис. 6, 7).

146

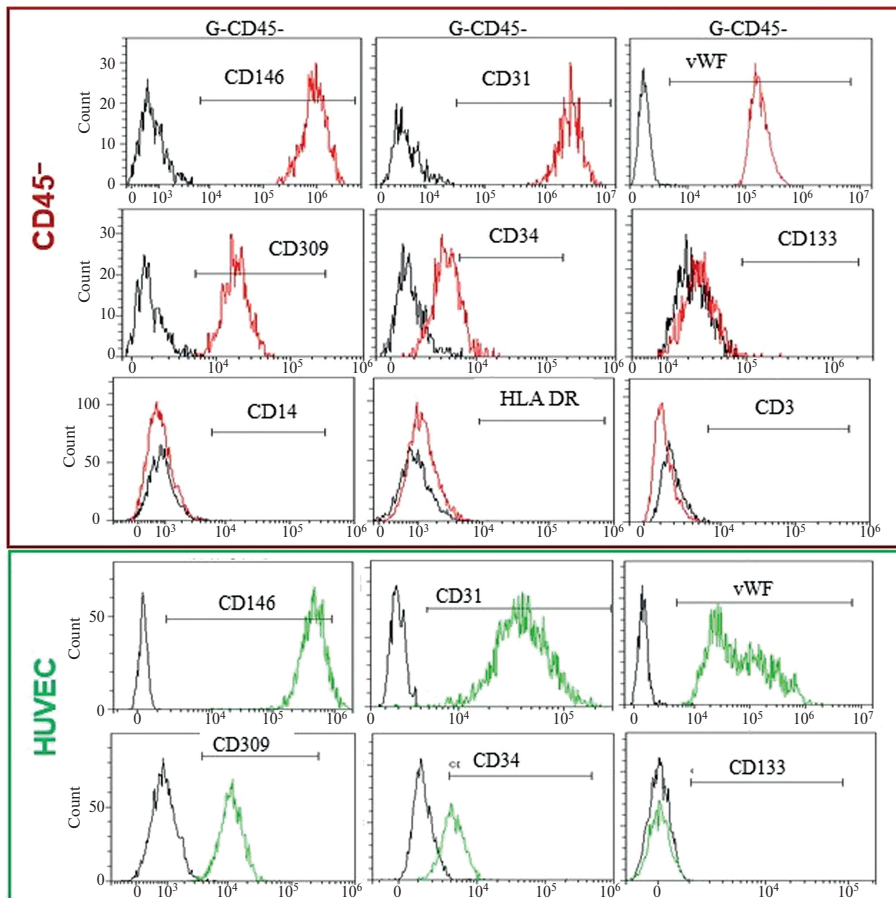


Рис. 6. Примеры гистограмм различных антигенов на популяциях CD45– и HUVEC (проточная цитофлуориметрия) [31]

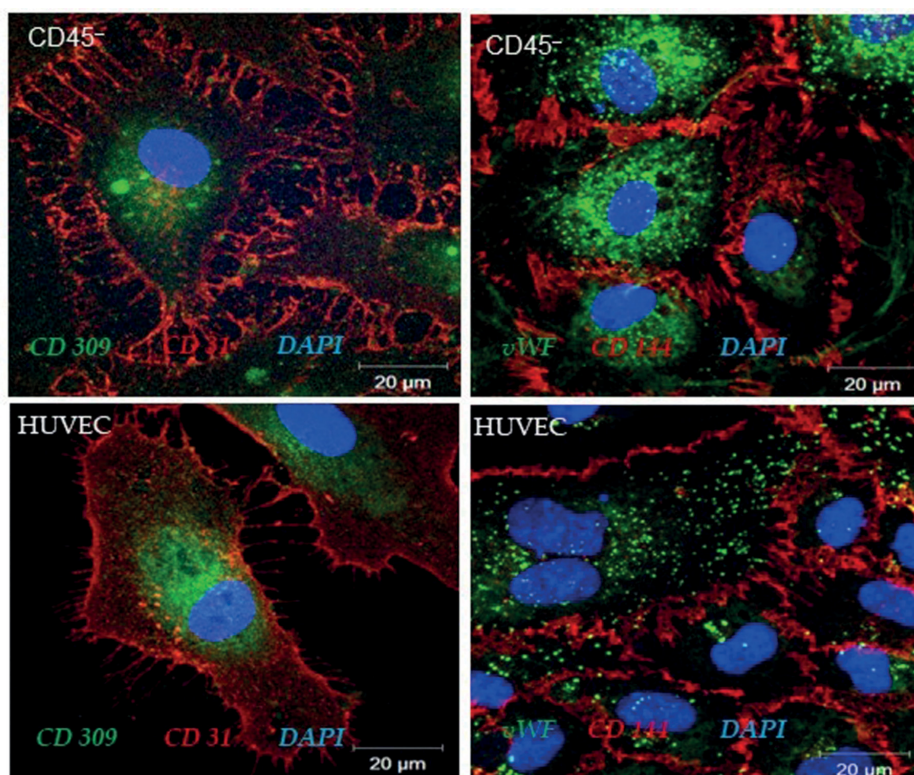


Рис. 7. Фотографии колоний CD45– и HUVEC, выполненные на конфокальном микроскопе [31]

В случае положительных результатов культивирования наблюдали прогрессивное увеличение относительного содержания популяции CD45– от 1,8 до 87,6% (см. рис. 6). Популяция CD45– во всех образцах и временных диапазонах культивирования сохраняла стабильный фенотип и была однородной по составу. Клетки CD45– обладали выраженной экспрессией эндотелиального поверхностного антигена CD146 и CD31, умеренной CD309, в 89,9–95,5% содержали фактор фон Виллебранда (vWF), на их мембране полностью отсутствовал CD133. При этом небольшая часть клеток (0,1–9,1%) была позитивна по CD34 (см. рис. 6). Популяция CD45– не экспрессировала маркеров гемопозитических иммунных клеток CD3, CD14, HLADR (см. рис. 6). В качестве сравнения представлен фенотип эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), который совпадал с фенотипом культуры, полученной из мононуклеарной фракции крови пациентов [31].

На мембране HUVEC и популяции CD45– ярко детектировались рецепторы CD31 и умеренно — CD309 (см. рис. 7), межклеточные контакты хорошо видны по присутствию белка клеточной адгезии CD144, характерного для эндотелия сосудов (см. рис. 7).

Внутри HUVEC и культуры CD45– определяли тельца Вейбеля–Паладе, а также диффузные и сетчатые скопления vWF, что подтвердило способность клеток синтезировать фактор фон Виллебранда (см. рис. 7).

Таким образом, колонии клеток CD45–, полученных из крови пациентов с ишемической болезнью сердца, являлись колониеформирующими эндотелиальными клетками, поскольку обладали характерной морфологией и фенотипом зрелых эндотелиальных клеток (CD146+CD31+CD144+CD309+vWF+CD34+/-CD133-) [31]. И то количество КФЭК, которое возможно получить из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца, достаточно не только для создания персонифицированного клеточнозаселенного сосудистого

протеза, но и для формирования криобанка аутологичных эндотелиальных клеток.

Персонификацию полимерного трубчатого каркаса будущего клеточнозаселенного сосудистого протеза можно также достичь с помощью создания аутологичного белкового покрытия, привлекательного для адгезии клеток. Покрытие из фибрина имеет ряд преимуществ перед другими биополимерами. Способность фибрина поддерживать адгезию и миграцию, служить биологической клеточной нишей, контролировать ангиогенез, накапливать и дозированно высвобождать факторы роста является уникальной и крайне полезной для тканевой сосудистой инженерии [32]. Огромный потенциал формирования позволяет получать сложные трехмерные формы, использовать фибрин в качестве как самостоятельного каркаса, так и модифицирующего покрытия или пропитки [33, 34]. При этом фибрин также можно получить из периферической крови пациентов.

Было доказано, что в сравнении с другими белками (коллагеном, фибронектином), рутинно используемыми при проведении культуральных работ в качестве фидерного слоя, фибриновое покрытие обеспечило эффективную адгезию эндотелиальных клеток на поверхности полимерных каркасов с увеличением клеточной жизнеспособности, метаболизма и пролиферации (рис. 8). Параллельно это сопровождалось повышением площади покрытия белком фокальной адгезии паксиллином и ориентацией структурного белка F-актина в адгезированных эндотелиальных клетках.

Высокая способность к удержанию клеток в условиях потока гарантирует сохранность воссозданного на поверхности протеза эндотелиального слоя и, как следствие, поддержание тромбрезистентности тканеинженерного протеза после имплантации. Фибрин проявил максимальную способность к удержанию клеток на поверхности биodeградируемых сосудистых протезов при их

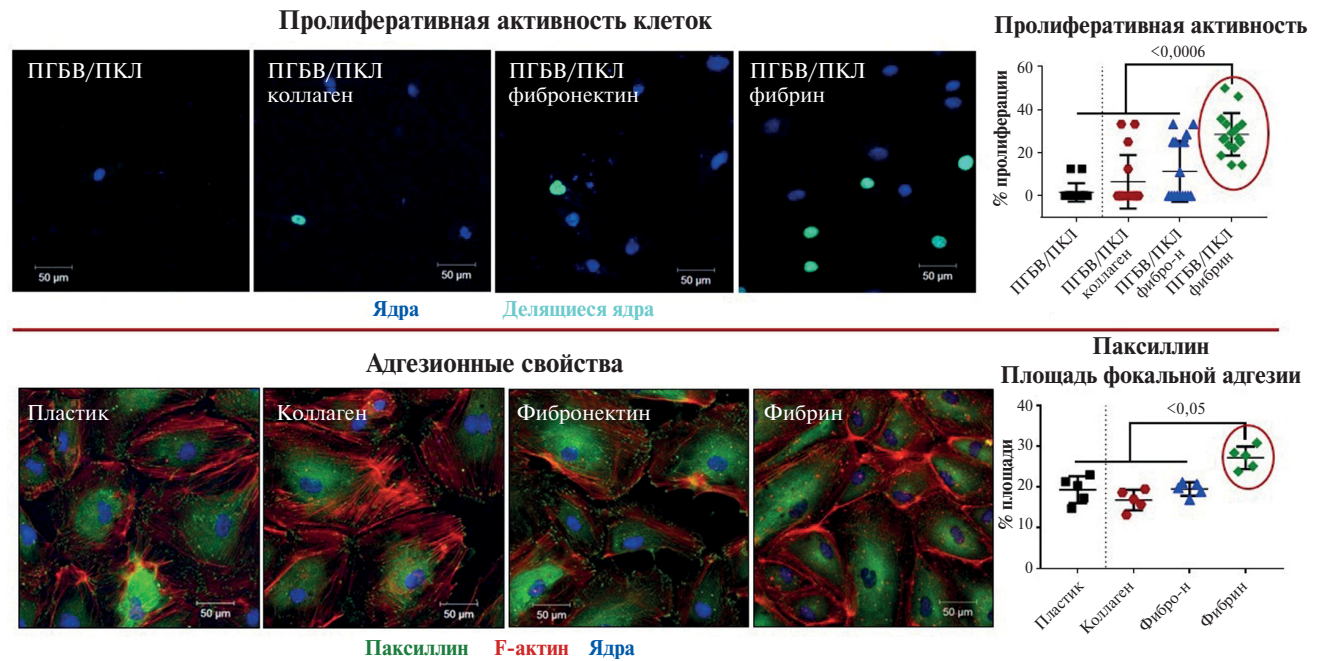


Рис. 8. Биологические свойства матриц PHBV/PCL, покрытых различными белками внеклеточного матрикса

148

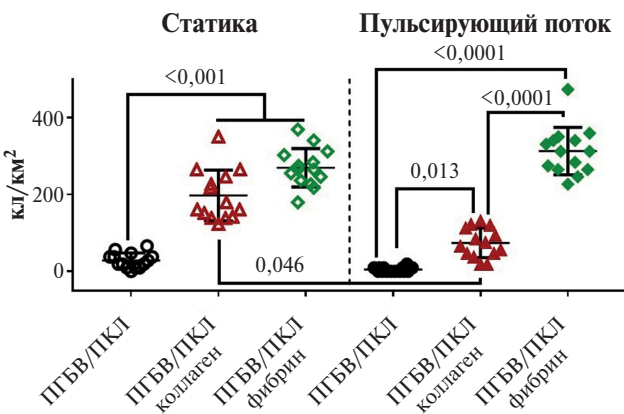


Рис. 9. Удержание клеток на поверхности биодеградируемых сосудистых протезов PHBV/PCL, покрытых различными белками внеклеточного матрикса, в условиях статики и пульсирующего потока

культивировании в условиях проточного пульсирующего биореактора, что указывает на предпочтительность использования данного белка в тканевой сосудистой инженерии (рис. 9) [35].

Таким образом, современный уровень развития сосудистой тканевой инженерии, использование биологически активных компонентов и аутологических составляющих (белков и клеточных элементов) делают реальным создание персонализированных тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра с проангиогенной активностью, низкой иммуногенно-

стью и возможностью полноценного ремоделирования и адаптивного роста.

В перспективе тканеинженерные сосудистые протезы малого диаметра могут быть успешно применимы в плановой и экстренной сердечно-сосудистой хирургии, нейро- и микрохирургии, военно-полевой сосудистой хирургии.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Л.В. Антонова — дизайн и систематизация данных, написание исходного варианта статьи; О.Л. Барбараш — разработка дизайна статьи, экспертиза финального варианта статьи; Л.С. Барбараш — разработка дизайна статьи, утверждение финального варианта статьи. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли финальную версию текста перед публикацией и одобрили направление рукописи на публикацию.

### ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(4):427–430. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21>
- Kitsuka T, Hama R, Ulziibayar A, et al. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. *Biomedicines*. 2022;10(6):1439. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061439>
- Moore MJ, Tan RP, Yang N, et al. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. *Trends Biotechnol*. 2022;40(6):693–707. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.11.003>

5. Fang S, Ellman DG, Andersen DC. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their *in vivo* Evaluation in Large Animals and Humans. *Cells*. 2021;10(3):713. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10030713>
6. Naegeli KM, Kural MH, Li Y, et al. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. *Circ Res*. 2022;131(1):109–126. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319984>
7. Stowell CET, Wang Y. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials*. 2018;173:71–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.05.006>
8. Zhu M, Wu Yi, Li W, et al. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. *Biomaterials*. 2018;183:306–318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.08.063>
9. Durán-Rey D, Crisóstomo V, Sánchez-Margallo JA, et al. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:771400. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.771400>
10. Matsuzaki Yu, Iwaki R, Reinhardt JW, et al. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. *Acta Biomater*. 2020;115:176–184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.011>
11. Zhao L, Lic X, Yang L, et al. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts *in vivo*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;118:111441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111441>
12. Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, et al. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):25–36. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
13. Hao D, Fan Y, Xiao W, et al. Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. *Acta Biomater*. 2020;108:178–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.005>
14. Maitz MF, Martins MCL, Grabow N, et al. The blood compatibility challenge. Part 4: Surface modification for hemocompatible materials: Passive and active approaches to guide blood-material interactions. *Acta Biomater*. 2019;94:33–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.019>
15. Matsuzaki Yu, Miyamoto S, Miyachi H, et al. Improvement of a Novel Small-diameter Tissue-engineered Arterial Graft with Heparin Conjugation. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1234–1241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.06.112>
16. Wang C, Li Z, Zhang L, et al. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. *Med Eng Phys*. 2020;85:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.09.007>
17. Matsuzaki Y, Ulziibayar A, Shoji T, et al. Heparin-Eluting Tissue-Engineered Bioabsorbable Vascular Grafts. *Applied Sciences*. 2021;11(10):4563. doi: <https://doi.org/10.3390/app11104563>
18. Maes C, Carmeliet P, Moermans K, et al. Impaired angiogenesis and endochondral bone formation in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Mech Dev*. 2002;111(1–2):61–73. doi: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(01\)00601-3](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(01)00601-3)
19. Takahashi H, Hattori S, Iwamoto A, et al. A novel snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF) predominantly induces vascular permeability through preferential signaling via VEGF receptor-1. *J Biol Chem*. 2004;279(44):46304–46314. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M403687200>
20. Kano MR, Morishita Y, Iwata C, et al. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B-PDGFRbeta signaling. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt16):3759–3768. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.02483>
21. Ho TK, Shiwen X, Abraham D, et al. Stromal-Cell-Derived Factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as Potential Target of Therapeutic Angiogenesis in Critical Leg Ischaemia. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:143209. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/143209>
22. Thomas LV, Lekshmi V, Nair PD. Tissue engineered vascular grafts—preclinical aspects. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1091–1100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.069>
23. Swartz DD, Andreadis ST. Animal models for vascular tissue-engineering. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(5):916–925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.05.005>
24. Ahmed M, Hamilton G, Seifalian AM. The performance of a small-calibre graft for vascular reconstructions in a senescent sheep model. *Biomaterials*. 2014;35(33):9033–9040. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.008>
25. Antonova LV, Mironov AV, Yuzhalin AE, et al. A Brief Report on an Implantation of Small-Caliber Biodegradable Vascular Grafts in a Carotid Artery of the Sheep. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(5):101. doi: <https://doi.org/10.3390/ph1305101>
26. Fukunishi T, Ong CS, Yesantharao P, et al. Different degradation rates of nanofiber vascular grafts in small and large animal models. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(2):203–214. doi: <https://doi.org/10.1002/term.2977>
27. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., и др. Биодegradуемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2019. — Т. 8. — № 2. — С. 87–97. [Antonova LV, Krivkina EO, Rezvova MA, et al. Biodegradable vascular graft reinforced with a biodegradable sheath. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(2):87–97. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97>
28. Патент РФ на изобретение № 2702239/07.10.2019, Бюл. № 28. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Резвова М.А., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Технология изготовления функционально активных биодegradуемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием. [Patent RUS №2702239/ 07.10.2019. Byul. №28. Antonova LV, Sevostianova VV, Rezvova MA, Krivkina EO, Kudryavtseva YuA, Barbarash OL, Barbarash LS. Technology of producing functionally active biodegradable small-diameter vascular prostheses with drug coating. (In Russ.)] Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2702239C1/ru> (accessed: 22.02.2023).
29. Груздева О.В., Бычкова Е.Е., Пенская Т.Ю., и др. Сравнительная характеристика гемостазиологического профиля овец и пациентов с сердечно-сосудистой патологией — основа для прогнозирования тромботических рисков в ходе пре-клинических испытаний сосудистых протезов // *Современные технологии в медицине*. — 2021. — Т. 13. — № 1. — С. 52–58. [Gruzdeva OV, Bychkova EE, Penskaya TY, et al. Comparative Analysis of the Hemostasiological Profile in Sheep and Patients with Cardiovascular Pathology as the Basis for Predicting Thrombotic Risks During Preclinical Tests of Vascular Prostheses. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(1):52–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.06>
30. Antonova LV, Krivkina EO, Sevostianova VV, et al. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model. *Polymers*. 2021;13(16):2637. doi: <https://doi.org/10.3390/polym13162637>
31. Matveeva V, Khanova M, Sardin E, et al. Endovascular interventions permit isolation of endothelial colony-forming cells from peripheral blood. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3453. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
32. Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В., и др. Фибрин — перспективный материал для тканевой сосудистой инженерии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2020. — Т. 22. — № 1. — С. 196–208. [Matveeva VG, Khanova MU, Antonova LV, et al. Fibrin — a promising material for vascular tissue engineering. *Russian Journal of Trans-*

- plantology and Artificial Organs*. 2020;22(1):196–208. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-196-208>
33. Матвеева В.Г., Сенокосова Е.А., Ханова М.Ю., и др. Влияние способа полимеризации на свойства фибриновых матриц (пилотное исследование *in vitro*) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2022. — Т. 11. — № 4S. — С. 134–145. [Matveeva VG, Senokosova EA, Khanova MYu, et al. Influence of the polymerization method on the properties of fibrin matrices. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):134-145. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4S-134-145>
34. Matveeva VG, Senokosova EA, Sevostianova VV, et al. Advantages of Fibrin Polymerization Method without the Use of Exogenous Thrombin for Vascular Tissue Engineering Applications. *Biomedicines*. 2022;10(4):789. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040789>
35. Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., и др. Формирование монослоя эндотелиальных клеток на поверхности сосудистого протеза малого диаметра в условиях потока // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2021. — Т. 23. — № 3. — С. 101–114. [Khanova MYu, Velikanova EA, Matveeva VG, et al. Endothelial cell monolayer formation on a small-diameter vascular graft surface under pulsatile flow conditions. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021;23(3):101–114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-101-114>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Антонова Лариса Валерьевна**, д.м.н. [**Larisa V. Antonova**, MD, PhD]; адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бул., д. 6 [address: 6, Sosnoviy blvd, 650002, Kemerovo, Russia]; e-mail: antonova.la@mail.ru, SPIN-код: 8634-3286, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8874-0788>

**Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Olga L. Barbarash**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: barbol@kemcardio.ru, SPIN-код: 5373-7620, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leonid S. Barbarash**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: reception@kemcardio.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, О.Р. Эшматов,  
И.В. Степанов, Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва,  
С.А. Афанасьев, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

# Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование)

**Обоснование.** Во всем мире продолжается изучение различных факторов, которые могут влиять на успех катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП). В этом отношении влияние состояния симпатoadренальной системы организма изучено недостаточно. **Цель исследования** — оценка эффективности интервенционного лечения ФП у пациентов с миокардитом и без него в зависимости от уровня бета-адренореактивности организма. **Методы.** В исследуемую выборку включены 40 пациентов. Из них 27 (67,5%) — мужчины. Возраст в выборке составил 49 (44; 55) лет. В исследование вошли 25 (62,5%) больных с пароксизмальной формой ФП, 10 (25,0%) — с персистирующей и 5 (12,5%) — с длительно-персистирующей. Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА) или криоабляции (КБА). Для верификации диагноза у 18 больных выполняли эндомиокардиальную биопсию. Проведена оценка бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) в динамике до операции, через 3 дня после операции, 3 мес и 12 мес. Период наблюдения за пациентами составил 12 мес. **Результаты.** Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП, в 7 случаях (17,5%) выполнена КБА легочных вен, в 33 (82,5%) — РЧА. По результатам биопсии признаки миокардита выявлены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит обнаружен у 7 больных, диффузный — у 2. Эффективность катетерного лечения в общем составила 72,5%, для КБА — 71,5%, для РЧА — 73,5%. Бета-АРМ до абляции составила 19,16% [12,46; 27,46], через 3 сут после абляции — 24,43% [15,38; 33,65], через 3 мес составила 20,27% [9,90; 27,71], у 4 пациентов через 12 мес бета-АРМ наблюдалась 32,5% [20,0; 43,2]. Оценены динамика и влияние бета-АРМ на эффективность интервенционного лечения ФП у больных с ранними и поздними рецидивами, наличием миокардита. **Заключение.** Полученные результаты показали отсутствие влияния уровня бета-АРМ на эффективность РЧА и КБА у пациентов с миокардитом и без него. Бета-АРМ не показала связи с развитием ранних рецидивов аритмии после абляции. Не обнаружено статистически значимых различий при сравнении показателей уровня бета-АРМ у пациентов с выявленным миокардитом и без него.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, миокардит, бета-адренореактивность мембран

**Для цитирования:** Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Эшматов О.Р., Степанов И.В., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Попов С.В. Эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с миокардитом в зависимости от адренореактивности организма (проспективное одноцентровое исследование). *Вестник РАМН.* 2023;78(2):151–159. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8334>

## Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма сердца, которое неуклонно прогрессирует, переходя со временем из пароксизмальной в персистирующую и постоянную формы. Известно влияние ФП на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, деменции и на возникновение инсульта. Все эти факторы неблагоприятным образом сказываются на физическом состоянии и качестве жизни пациентов. В российской популяции ФП встречается у 6,7% лиц старше 55 лет и ассоциирована с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений и от всех причин. Существующие методы лечения в основном сводятся к интервенционной электрической изоляции легочных вен в левом предсердии. Однако в настоящий момент эффективность абляции устьев легочных вен далеко не всегда бывает высокой, нередко развиваются рецидивы аритмии [1]. Факторы, влияющие на успех этой процедуры, изучены недостаточно. Одним из таковых может являться состояние симпатoadренальной системы

(САС). Неотъемлемой частью САС выступают бета-адренорецепторы (бета-АР), количество и чувствительность которых могут изменяться в зависимости от длительности и интенсивности воздействия на них катехоламинов. Косвенным показателем напряженности САС и способности бета-АР адекватно отвечать на стимул может служить бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ) [2].

**Цель исследования** — оценка эффективности интервенционного лечения ФП у пациентов с миокардитом и без него в зависимости от уровня бета-адренореактивности организма.

## Методы

### Дизайн исследования

В исследование сплошным образом отбирались пациенты, проходившие обследование и лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ с февраля 2021 по январь 2022 г.



**Критерии включения:** пациенты старше 18 лет с наличием фибрилляции предсердий, которым планировалось выполнить катетерное лечение.

**Критерии исключения:** пациенты моложе 18 лет, отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

**Условия проведения**

Исследование проводилось на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

**Продолжительность исследования**

Включение пациентов в исследование проводилось с февраля 2021 по январь 2022 г. Продолжительность периода наблюдения составила 12 мес. Визиты в клинику пациентами осуществлялись через 3 и 12 мес после включения.

**Описание медицинского вмешательства**

Всем пациентам выполнено эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию проводили, используя аппарат Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка по методу Симпсона. Часть пациентов, помимо ФП, имели другие нарушения сердечного ритма: 3 пациента (7,5%) — желудочковую экстрасистолию, 1 пациент (2,5%) — наджелудочковую экстрасистолию, 2 пациента (5,0%) — атриовентрикулярную блокаду I-й степени.

Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА) или криоабляции

(КБА) по общепринятой методике. Объем вмешательства включал в себя антральную изоляцию устьев легочных вен (ЛВ) под контролем циркулярного электрода до полного блока электрического проведения из вены в предсердие и обратно. Интервенционное лечение ФП проводили в рентген-операционной под медикаментозной седацией пропофолом. По методу Сельдингера пунктировали трижды правую бедренную вену, в которую помещали три интродьюсера — 8Fr, 6Fr и Fast-Cath 8,5Fr, через которые в полость сердца проводили диагностический и абляционный электроды-катетеры NaviStar ThermoCool 3,5 mm (Boston Scientific, США) и 4-полюсный диагностический Viking (Boston Scientific, США). Выполнялась пункция межпредсердной перегородки под рентгеновской и эхокардиографической визуализацией. Через транссептальный интродьюсер, установленный в правой бедренной вене (St. Jude Medical, Fast-Cath 63 cm), под рентгенологическим и ультразвуковым контролем проводили иглу для транссептальной пункции (BRK, St. Jude Medical Transseptal Needle 71 cm). После верификации оптимального положения иглы рентгеноскопическим и ультразвуковым методами выполняли транссептальную пункцию. Под контролем активированного времени свертывания крови (АВС) внутривенно непрерывно вводили гепарин (целевое терапевтическое значение — 300–350 с). Через межпредсердную перегородку в левое предсердие проводили абляционный и циркулярный электроды. Процедуру выполняли с использованием нефлюороскопической системы навигации Carto 3 (Biosense Webster, США). Далее осуществляли поточечное формирование линий радиочастотного повреждения путем непрерывного нанесения радиочастотной энергии с использованием «индекса абляции» (параметры 350–450) под контролем

152

E.A. Archakov, R.E. Batalov, O.R. Eshmatov, I.V. Stepanov, E.F. Muslimova, T.U. Rebrova, S.A. Afanasyev, S.V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

**Efficacy of catheter treatment of atrial fibrillation in patients with myocarditis depending on the adrenoreaction of the body (a prospective single-center study)**

**Background.** Worldwide, research continues into various factors that may influence the success of catheter treatment of atrial fibrillation. In this regard, the influence of the state of the sympathoadrenal system of the body has not been studied enough. **Aims** — to evaluate the effectiveness of interventional treatment of atrial fibrillation (AF) in patients with and without myocarditis, depending on the level of beta-adrenergic responsiveness of the organism. **Materials and methods.** The study sample included 40 patients. Of these, 27 (67.5%) are men. The age in the sample was 49 (44; 55) years. The study included 25 (62.5%) patients with paroxysmal AF, 10 (25.0%) with persistent and 5 (12.5%) with long-term persistent. All patients underwent surgical treatment of AF using radiofrequency (RFA) or cryoablation (CBA). Endomyocardial biopsy was performed in 18 patients to verify the diagnosis. Beta-adrenergic responsiveness (beta-ARM) was assessed in dynamics 3 days after surgery, 3 months and 12 months. The follow-up period for patients was 12 months. **Results.** All patients underwent surgical treatment of AF, in 7 cases (17.5%) CBA of the pulmonary veins was performed, in 33 (82.5%) cases RFA was performed. According to the biopsy results, signs of myocarditis were detected in 9 patients (22.5%). Focal myocarditis was found in 7 patients, diffuse — in 2. The effectiveness of catheter treatment in general was 72.5%, for CBA — 71.5%, for RFA — 73.5%. Beta-ARM before ablation was 19.16% [12.46; 27.46], 3 days after ablation — 24.43% [15.38; 33.65], after 3 months was 20.27% [9.90; 27.71], in 4 patients after 12 months, beta-ARM was 32.5% [20.0; 43.2]. The dynamics and influence of beta-ARM on the effectiveness of interventional treatment of AF in patients with early and late relapses, the presence of myocarditis was assessed. **Conclusions.** The results obtained showed no effect of the level of beta-ARM on the effectiveness of RFA and CBA in patients with and without myocarditis. Beta-ARM showed no association with the development of early arrhythmia recurrences after ablation. No statistically significant differences were found when comparing beta-ARM levels in patients with and without diagnosed myocarditis.

**Keywords:** atrial fibrillation, myocarditis, membrane beta-adrenergic reactivity

**For citation:** Archakov EA, Batalov RE, Eshmatov OR, Stepanov IV, Muslimova EF, Rebrova TU, Afanasyev SA, Popov SV. Efficacy of catheter treatment of atrial fibrillation in patients with myocarditis depending on the adrenoreaction of the body (a prospective single-center study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;78(3):151–159. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8334>

электрода Lasso (Biosense Webster, США), который поочередно помещался в устье каждой ЛВ, для регистрации электрограммы. Абляционным электродом последовательно наносились РЧ-апликации вокруг циркулярного электрода до исчезновения локальной эндограммы и полной электрической изоляции каждой ЛВ от левого предсердия. При наличии фибрилляции предсердий после процедуры проводили электрическую кардиоверсию для восстановления синусового ритма. После чего интродьюсеры убрали, проводили гемостаз, накладывали давящую повязку на место пункции во избежание геморрагических осложнений.

Криобаллонная абляция ФП проводилась также в условиях рентген-операционной под местной инфильтрационной анестезией новокаином. По методу Сельдингера дважды пунктировалась правая бедренная вена, в которую помещались катетер FlexCath Advance (Medtronic, США) и диагностический электрод 6 Fr Viking (Boston Scientific, США). Под контролем чреспищеводного ЭхоКГ выполнялась пункция межпредсердной перегородки, через которую проводился FlexCath Advance в полость левого предсердия. Для криоабляции использовался баллон Arctic Front ADV (Medtronic, США). Степень окклюзии вены баллоном и плотность его контакта с предверием легочных вен оценивались при контрастировании ЛВ. Только после достижения полной окклюзии ЛВ выполнялась криоабляция. Поочередно проводилась криоизоляция устьев ЛВ длительностью 240 с. Для достижения изоляции одной ЛВ потребовались в среднем 1–2 криоапликации. В ходе процедуры абляции с целью предотвращения тромбоэмболических осложнений непрерывно осуществлялась инфузия гепарина под контролем АВС, значение которого должно превышать 300 с. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Achieve (Medtronic, США). При изоляции правых ЛВ проводилась стимуляция с помощью диагностического катетера, расположенного в правой подключичной вене, и мониторинг признаков повреждения диафрагмального нерва. В случае прекращения сокращения диафрагмы криоапликации немедленно прекращались. При наличии фибрилляции предсердий после процедуры проводили электрическую кардиоверсию для восстановления синусового ритма.

Для верификации диагноза у 18 больных по общепринятой методике выполняли эндомикардиальную биопсию. Образцы эндомикарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине не более 24 ч. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном, толуидиновым синим, у пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Исследовали гистологические препараты на светооптическом уровне с использованием микроскопа AxioImager M2 Zeiss. Морфологическую верификацию миокардита проводили в соответствии с модифицированными Всемирной федерацией сердца Далласскими критериями [2]. Степень активности воспаления (Grading) и выраженности фиброза (Staging) оценивали с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных С. Basso и соавт. для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии с учетом консенсуса Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению миокардитов [3–5]. Площадь интерстициального фиброза по отношению к площади

среза миокарда оценивали с помощью программы обработки и анализа изображения Zeiss Efficient Navigation — ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Несмотря на то, что забор биопсийного материала проводится из структур правого желудочка, исследование Л.Б. Митрофановой и соавт. позволяет экстраполировать данные, полученные при заборе тканей из правого желудочка, на предсердные структуры сердца [6].

### *Исходы исследования*

**Основной исход исследования.** Всем пациентам была проведена оценка бета-АРМ в динамике с использованием коммерческого набора «Бета-АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия) в соответствии с протоколом производителя.

**Дополнительные исходы исследования.** Период наблюдения за пациентами составил 12 мес. За это время дважды проведены визиты (через 3 и 12 мес после операции). Развившийся в послеоперационном периоде устойчивый пароксизм ФП считался рецидивом. Ранними считались рецидивы аритмии, возникшие до 3 мес после операции, а поздними — рецидивы ФП, документированные от 3 до 12 мес после вмешательства [7].

### *Анализ в подгруппах*

В ходе исследования выполнялось сравнение между собой по уровню бета-АРМ групп больных с наличием рецидива аритмии и без наличия рецидива аритмии. Сравнивали между собой по уровню бета-АРМ группы больных с наличием ранних и поздних рецидивов ФП. Сравнивались подгруппы с выявленным миокардитом и без него.

### *Методы регистрации исходов*

Для определения бета-АРМ у пациентов забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА перед оперативным вмешательством, через 3 дня после операции, 3 мес и 12 мес. Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипосмотическую среду, в присутствии бета-адреноблокатора. Величину бета-АРМ рассчитывали по формуле:

$$(Eo1 + Eo2) / (Ek1 + Ek2) \times 100\%$$

где бета-АРМ — величина показателя адренореактивности; Eo1 и Eo2 — оптические плотности опытных проб; Ek1 и Ek2 — оптические плотности контрольных проб.

Для оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства во время визитов были выполнены сбор анамнеза, запись ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, был взят анализ крови для оценки бета-АРМ.

### *Этическая экспертиза*

Все процедуры, выполненные с участием пациентов, соответствуют этическим стандартам Комитета по биоэтической этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии ТНИМЦ, протокол заседания № 208 от 20 января 2021 г.

### *Статистический анализ*

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 10. Количественные данные были предварительно

проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде  $Me [Q_1; Q_3]$ . Так как большая часть исследуемых параметров не соответствовала нормальному закону распределения, то дальнейший анализ проводили с помощью критерия Манна – Уитни или теста Краскела – Уоллиса. Анализ зависимых данных проводили с помощью критерия Уилкоксона. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Также оценивали силу линейной взаимосвязи между количественными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния уровня бета-АРМ на развитие рецидива ФП использовали регрессионный анализ. Связь между качественными данными определяли с помощью  $\chi^2$  Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости различий принимали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Расчет выборки не проводился, исследование является пилотным. В исследуемую выборку включены 40 пациентов, поступивших в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Из них 27 (67,5%) — мужчины. Возраст в выборке составил 49 (44; 55) лет.

У всех пациентов была диагностирована симптомная ФП на основании результатов ЭКГ и суточного мониторинга. В исследование вошли 25 (62,5%) больных с пароксизмальной формой ФП, 10 (25,0%) — с персистирующей и 5 (12,5%) — с длительно-персистирующей.

На момент поступления в стационар по основному диагнозу преобладали пациенты с гипертонической болезнью, в меньшей степени встречались пациенты с ИБС (ФК менее 2) и идиопатической ФП. В ходе госпитализации после проведения эндомиокардиальной биопсии у 9 больных диагноз идиопатического нарушения ритма сердца был изменен на хронический миокардит. 21 пациент (52,5%) не имел признаков хронической сердечной недостаточности. Остальные показатели клинической характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

#### Основные результаты исследования

Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП, в 7 случаях (17,5%) выполнена КБА ЛВ, в 33 (82,5%) — РЧА. У всех больных все ЛВ были изолированы. Медиана времени операции РЧА составила 87,5 [70,0; 95,0] мин, КБА — 77,5 [70,0; 85,0] мин. Медиана времени рентгеноскопии при РЧА была 7,0 [5,5; 9,0] мин, при КБА — 8,5 [8,0; 9,0] мин. В 15 случаях (37,5%) в конце операции потребовалось проведение электрической кардиоверсии для восстановления синусового ритма. Для уточнения диагноза у 18 пациентов (45%) взята эндомиокардиальная биопсия. По результатам биопсии признаки миокардита выявлены у 9 больных (22,5%). Очаговый миокардит обнаружен у 7 больных, диффузный — у 2. Остальные полученные показатели представлены в табл. 2.

Эффективность катетерного лечения в общем составила 72,5% (рис. 1), для КБА — 71,5%, для РЧА — 73,5%. При этом ранние рецидивы наблюдались чаще после КБА (в 28,5% случаях) и 16,3% — после РЧА. У пациентов

**Таблица 1.** Общая клиническая характеристика пациентов на момент поступления в стационар

Показатель	Значение
Количество пациентов	40
Мужчины	27 (67,5)
Средний возраст, лет, $Me (Q_1; Q_3)$	49 (44,0; 55,0)
Основное заболевание:	
• ИБС	7 (17,5)
• ГБ	24 (60,0)
• Идиопатическая ФП	9 (22,5)
ФК ХСН:	
• I	11 (27,5)
• II	5 (12,5)
• III	3 (7,5)
ОНМК в анамнезе	1 (2,5)
СД	1 (2,5)
Некардиальная сопутствующая патология:	
• Патология органов пищеварения	16 (40,0)
• Патология органов дыхания	3 (7,5)
• Патология щитовидной железы	7 (17,5)
Ожирение	14 (35,0)
CHA2DS2VASc:	
• 0–1	23 (57,5)
• 2–3	13 (32,5)
• Более 4	4 (10)
HAS-BLED:	
• 0	30 (75)
• 1	9 (22,5)
• 2	1 (2,5)
Класс EHRA:	
• I	6 (15,0)
• II	33 (82,5)
• III	1 (2,5)
Размер ЛП	41,6 ± 5,1
ФВ ЛЖ, % $Me (Q_1; Q_3)$	65 (57,5; 69,0)
ПЖ, мм $Me (Q_1; Q_3)$	24 (22,0; 25,5)
ЛП, мм $Me (Q_1; Q_3)$	42 (39,0; 44,5)
МЖП, мм $Me (Q_1; Q_3)$	10 (9,2; 10,9)
ЗСЛЖ, мм $Me (Q_1; Q_3)$	10 (9,0; 10,0)
КСО, мл $Me (Q_1; Q_3)$	36 (29,0; 49,0)
КДО, мл $Me (Q_1; Q_3)$	105 (90,5; 120,5)
КДР, мм $Me (Q_1; Q_3)$	49 (46,0; 54,0)
КСР, мм $Me (Q_1; Q_3)$	31 (29,0; 36,5)
ИС_ЛЖ, $Me (Q_1; Q_3)$	0,56 (0,52; 0,58)
Пик_Е, см/с $Me (Q_1; Q_3)$	78 (61,5; 95,5)
Пациентов с ГЛЖ, n (%)	2 (5,0)

Таблица 1. Окончание

Показатель	Значение
Антиаритмическая терапия во время госпитализации:	
• Амиодарон	13 (32,5)
• Соталол	12 (30,0)
• Пропафенон	8 (20,0)
• Бета-блокаторы	16 (40,0)
Антикоагулянты	40 (100)

*Примечание.* ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ФП — фибрилляция предсердий; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ПЖ — правый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ИС\_ЛЖ — индекс сферичности левого желудочка; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЕНРА — European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация сердечного ритма).

с наличием выявленного миокардита эффективность операции составила 88,9%, без миокардита — 67,5%. Группа «без миокардита» сформирована за счет больных, у которых не брали эндомикардиальную биопсию, и больных, у которых взята биопсия, но не подтверждено наличие миокардита.

Бета-АРМ до аблации оценена у 37 пациентов, она составила 19,16% [12,46; 27,46]. Через 3 сут после аблации бета-АРМ — 24,43% [15,38; 33,65]. Через 3 мес бета-АРМ составила 20,27% [9,90; 27,71], через 12 мес бета-АРМ была 32,5% [20,0; 43,2]. Увеличение бета-АРМ через 3 сут по сравнению с бета-АРМ до лечения (рис. 2) не достигло статистической значимости ( $p = 0,06$ ), через 3 мес значения бета-АРМ вернулись к исходному уровню ( $p = 0,75$ ). Через 12 мес уровень бета-АРМ повысился по сравнению со значением до лечения, различия также не показали статистической значимости ( $p = 0,46$ ). В ходе исследования регрессионный анализ не выявил влияния исходного уровня бета-АРМ и его уровня через 3 дня и 3 мес на годовую эффективность проведенного катетерного вмешательства ( $p = 0,66$ ,  $p = 0,40$ ,  $p = 0,73$ ). Исследуемые

Таблица 2. Результаты эндомикардиальной биопсии миокарда

Показатель	Значение
Очаговый, $n$ (%)	7 (38,9)
Диффузный, $n$ (%)	2 (11,1)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (верхушка правого желудочка), $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	10 (9; 16)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (межжелудочковая перегородка), $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	25 (17; 28)
Общее число активированных Т-лимфоцитов (выводной отдел правого желудочка), $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	19 (16; 23)
Активность воспаления (G), верхушка правого желудочка, баллы, $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	1 (1; 2)
Активность воспаления (G), межжелудочковая перегородка, баллы, $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	2 (2; 2)
Активность воспаления (G), выводной отдел правого желудочка, баллы, $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	2 (2; 2)
Выраженность фиброза (S), верхушка правого желудочка, баллы, $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	1 (1; 1)
Выраженность фиброза (S), межжелудочковая перегородка, баллы, $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	0 (0; 1)
Выраженность фиброза (S), выводной отдел правого желудочка, баллы, $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	1 (1; 1)

показатели бета-АРМ не показали связи с развитием ранних рецидивов аритмии после аблации ( $p = 0,35$ ,  $p = 0,27$ ,  $p = 0,18$ ). В исследуемой выборке отсутствовала ассоциация между наличием у пациентов миокардита и уровнем бета-АРМ на момент первичного обследования ( $p = 0,54$ ,  $p = 0,65$ ,  $p = 0,14$ ).

### Дополнительные результаты исследования

Исследован уровень бета-АРМ у больных с рецидивом аритмии и без (табл. 3). Обращает на себя внимание показатель бета-АРМ до аблации у пациентов с будущим рецидивом аритмии, который оказался меньше, чем у пациентов без рецидива. Через 3 дня после аблации уровень бета-АРМ вырос и у больных с рецидивом ( $p = 0,46$ ), и без ( $p = 0,52$ ), а через 3 мес вернулся к исходному ( $p = 0,69$ ). Все показатели у пациентов с эффективной и неэффективной аблацией оказались сопоставимы.

Выполнена оценка показателей бета-АРМ у больных с ранними и поздними рецидивами. Полученные данные статистически не отличались у этих групп (табл. 4). Показатели бета-АРМ до аблации у пациентов с поздними рецидивами аритмии были выше, чем у пациентов с ранними, однако также статистически не отличались (0,21). Такая же тенденция сохранилась и в дальнейшем — через 3 сут и 3 мес.

Учитывая сниженный исходный уровень бета-АРМ у больных с ранними рецидивами, проведен анализ ROC-кривых (рис. 3). На графиках виден достаточно большой показатель площади под кривой, что может свидетельствовать о высокой потенциальной значимости этих факторов при увеличении выборки.

Кроме того, проведено сравнение показателей бета-АРМ у пациентов с выявленным миокардитом и без (табл. 5).

### Нежелательные явления

В качестве осложнений после операции выявлены артериовенозная фистула — у одного (2,5%) пациента, гемоперикард — у одного (2,5%) пациента.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

В работе впервые проанализировано влияние состояния САС на эффективность и прогрессирование ФП у больных, в том числе с наличием миокардита по результатам эндомикардиальной биопсии. Полученные дан-

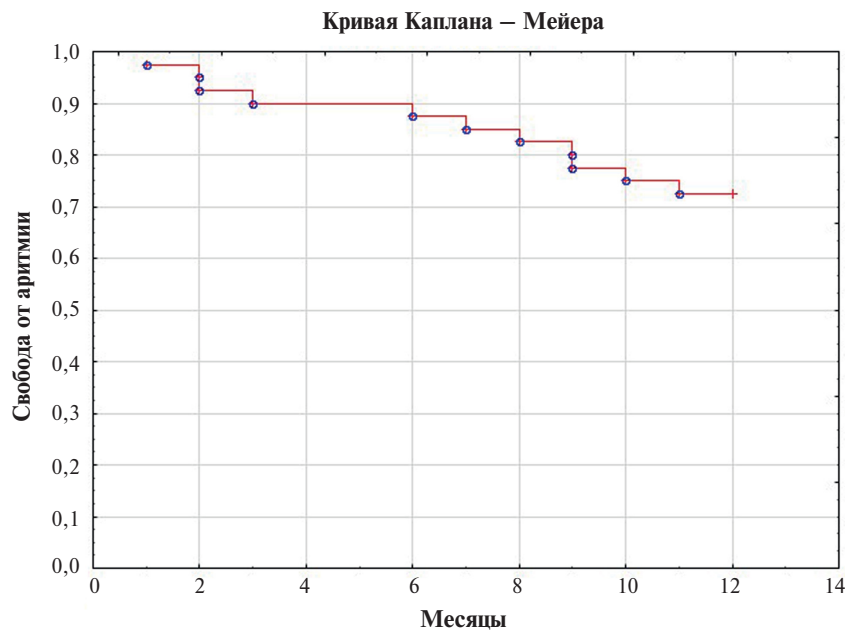


Рис. 1. Свобода от аритмии у пациентов с ФП после катетерного лечения

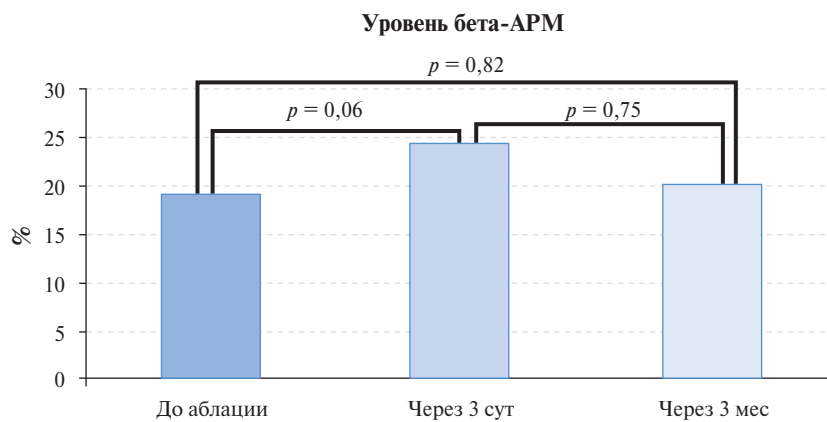


Рис. 2. Уровень бета-АРМ у пациентов, включенных в исследование до аблации, через 3 сут и 3 мес после аблации

Таблица 3. Динамика показателя бета-АРМ у пациентов с рецидивом аритмии и без

Временная точка относительно вмешательства	Все пациенты (n = 40)	Без рецидива аритмии (n = 29)	С рецидивом аритмии (n = 11)	p
До аблации, %	19,16 [12,46; 27,46]	19,73 [12,12; 24,90]	18,59 [12,81; 30,07]	0,64
3 дня после аблации, %	24,43 [15,38; 33,65]	24,36 [15,63; 32,50]	25,21 [14,61; 42,15]	0,95
Δ 3 дня, %	2,01 [-1,55; 6,35]	1,95 [-1,50; 7,09]	2,39 [-3,49; 3,67]	0,69
3 мес после аблации, %	20,27 [9,90; 27,71]	20,64 [8,78; 27,71]	20,27 [11,89; 30,90]	0,96
Δ 3 мес, %	-0,32 [-9,01; 6,73]	-0,26 [-6,00; 6,73]	-3,15 [-13,00; 8,29]	0,73

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], бета-АРМ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

Таблица 4. Динамика показателя бета-АРМ у пациентов с наличием ранних и поздних рецидивов аритмии

Временная точка относительно вмешательства	Все пациенты (n = 40)	Ранние рецидивы (n = 4)	Поздние рецидивы (n = 7)	p
До аблации, %	19,16 [12,46; 27,46]	14,28 [12,39; 22,55]	24,68 [16,20; 39,26]	0,21
3 дня после аблации, %	24,43 [15,38; 33,65]	16,7 [15,32; 21,62]	28,35 [8,80; 58,69]	0,39
Δ 3 дня, %	2,01 [-1,55; 6,35]	1,45 [-1,60; 3,59]	2,39 [-4,86; 3,67]	0,92
3 мес после аблации, %	20,27 [9,90; 27,71]	13,95 [6,74; 20,27]	26,21 [16,71; 35,62]	0,21
Δ 3 мес, %	-0,32 [-9,01; 6,73]	1,14 [-9,01; 8,29]	-8,07 [-16,12; 4,58]	0,59

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; бета-АРМ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

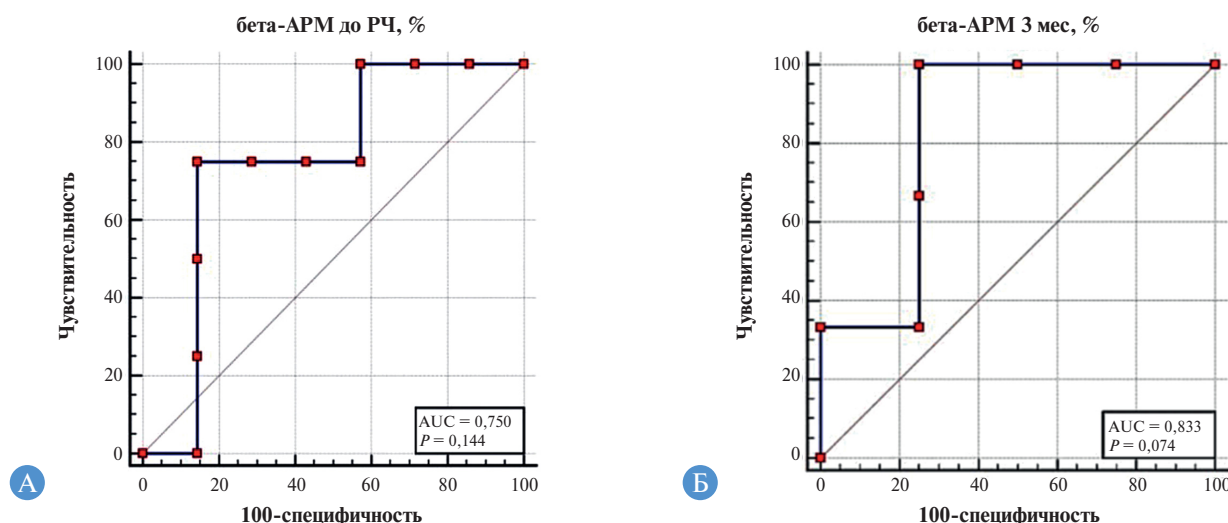


Рис. 3. ROC-анализ показателей уровня бета-АРМ до аблации (А) и через 3 мес после аблации (Б)

Примечание. AUC — площадь под кривой; p — уровень статистической значимости.

Таблица 5. Динамика показателя бета-АРМ у пациентов с наличием миокардита и без

Временная точка относительно вмешательства	Все пациенты (n = 40)	Без миокардита (n = 31)	С миокардитом (n = 9)	p
До аблации, %	19,16 [12,46; 27,46]	18,59 [12,81; 26,89]	19,73 [12,12; 28,03]	0,84
3 дня после аблации, %	24,43 [15,38; 33,65]	24,51 [16,03; 32,50]	17,48 [10,62; 34,80]	0,58
Δ 3 дня, %	2,01 [−1,55; 6,35]	2,39 [−1,01; 7,09]	0,18 [−5,78; 5,93]	0,24
3 мес после аблации, %	20,27 [9,90; 27,71]	21,53 [13,95; 30,90]	10,335 [8,52; 19,80]	0,28
Δ 3 мес, %	−0,32 [−9,01; 6,73]	1,14 [−6,00; 8,29]	−8,43 [−14,05; −2,09]	0,15

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; бета-АРМ — бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

ные показали, что динамика уровня бета-АРМ меняется незначительно. У всех больных после проведенной аблации этот уровень повышается через 3 дня и возвращается к исходным значениям через 3 мес после интервенционной процедуры, что в целом соответствует адекватной реакции организма в ответ на стрессовое воздействие.

**Обсуждение основного результата исследования**

Симпатическая активация сердца, опосредованная бета-АР, обычно усиливает сокращение и расслабление сердца. Выполнение этой задачи требует физиологической согласованной передачи сигналов Ca<sup>2+</sup>, способной увеличивать высвобождение Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматического ретикулума в систолу и ускорять повторное поглощение Ca<sup>2+</sup> в диастолу [8]. Таким образом, десенсibilизация / понижающая регуляция бета-АР может быть адаптивным процессом (действующим как внутренний блокатор бета-АР), защищающим сердце от развития летальных желудочковых аритмий в условиях повышенного симпатического влияния и уровня катехоламинов [9]. Если этот механизм сердечной регуляции правомерен при желудочковых тахикардиях, то относительно предсердных тахикардий это влияние не столь очевидно или по крайней мере изучено значительно хуже [8, 9].

В представленной работе выявлялась взаимосвязь между уровнем бета-АРМ и различными факторами у больных с наличием ФП и миокардита. Известно, что уровень бета-АРМ зависит от состояния САС и опосредованно отражает функциональную состоятельность бета-АР. В исследовании выявлено, что уровень бета-АРМ до аблации у больных с рецидивами аритмии был ниже уровня бета-АРМ до аблации у пациентов без реци-

дивов (статистически недостоверно). При этом уровень бета-АРМ до аблации у больных с ранними рецидивами также заметно ниже, чем с поздними рецидивами. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, прослеживается тенденция, которая указывает, что исходный низкий уровень бета-АРМ является негативным предиктором в отношении прогноза эффективности катетерного вмешательства в течение года. Уровень бета-АРМ в пределах до 20% [9] говорит о функциональной состоятельности бета-АР, соответственно, они чувствительны к воздействию катехоламинов. Как следствие, миокард более восприимчив к действию симпатической активации и более «готов» к возникновению тахикардий. При увеличении выборки и улучшении статистических показателей полученные данные могут оказаться полезны в будущем для оценки возможного успеха и прогноза катетерного лечения ФП.

Влияние воспалительных изменений в миокарде на активность САС в настоящий момент изучено недостаточно. Исходы миокардита в виде рубцовых изменений приводят к повреждению/потере миокарда, нарушая сердечную функцию. В ответ активируется нейрогуморальная система, особенно симпатическая нервная система. Симпатическая активация, опосредованная сигнальным каскадом бета-АР (в основном β1-АР), увеличивает сократимость сердца, релаксацию и сердечный выброс. Таким образом, симпатическая активация остро (или кратковременно) является полезным компенсаторным процессом. Однако устойчивая длительная симпатическая активация может привести к патологическому ремоделированию бета-АР, проявляющемуся в разобщении передачи сигналов бета-АР (десенсibilизация)

и уменьшении количества бета-АР (в основном  $\beta$ 1-АР) на клеточной мембране [8, 9]. В биоптатах, полученных при эндокардиальной биопсии у больных в исследуемой выборке, выраженность фиброза составила в среднем 1 балл (при максимальном количестве в классификаторе 5 баллов) с документированным наличием субэндокардиального фиброза и фиброэластоза эндокарда. Вероятно, из-за небольшого объема фиброзирования миокарда мы и получили отсутствие разницы в показателях уровня бета-АРМ у пациентов с миокардитом и без.

### Ограничения исследования

Основные ограничения связаны с тем, что исследование является открытым одноцентровым нерандомизированным, включено небольшое количество пациентов.

### Заключение

Полученные результаты показали отсутствие влияния уровня бета-АРМ на эффективность РЧА и КБА у пациентов с миокардитом и без него. Бета-АРМ не показала связи с развитием ранних рецидивов аритмии после абляции. Не обнаружено статистически значимых различий при сравнении показателей уровня бета-АРМ у пациентов с выявленным миокардитом и без него.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания по теме фундаментальные научные исследования ФНИ № 122020300183-4.

**Участие авторов.** Е.А. Арчаков — разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; Р.Е. Баталов — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; О.Р. Эшматов — анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания; И.В. Степанов — сбор, анализ и интерпретация данных; Э.Ф. Муслимова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; Т.Ю. Реброва — сбор, анализ и интерпретация данных; С.А. Афанасьев — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; С.В. Попов — окончательное утверждение рукописи для публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2019. — Т. 34. — № 3. — С. 13–20. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20> [Kirgizova MA, Batalov RE, Tatarsky BA, Popov SV. Atrial fibrillation and arterial hypertension: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):13–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20>
2. Muslimova E, Rebrova T, Kondratieva D, et al. Expression of the  $\beta$ 1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and  $\beta$ -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infraction. *Gene*. 2022;844:146820. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146820>
3. Maisch V, Bültman B, Factor S, et al. World Heart Federation consensus conferences definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat*. 1999;4:3–4.
4. Basso C, Calabrese F, Angelini A, et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):673–681. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9355-6>
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>
6. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(Suppl 4):iv156–iv162. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw361>
7. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. — М.: Новая редакция; 2017. — 701 с. [Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi abylyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv. Moscow: Novaya redaktsiya; 2017. 701 p. (In Russ.)]
8. Pflieger J, Gresham K, Koch WJ. G protein-coupled receptor kinases as therapeutic targets in the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(10):612–622. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0220-3>
9. Mahmood A, Ahmed K, Zhang Y.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Desensitization/Down-Regulation in Heart Failure: A Friend or Foe? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925692. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925692>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Арчаков Евгений Александрович**, к.м.н. [Evgenii A. Archakov, MD, PhD]; **адрес:** Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a, Kievskaya str., 634012, Tomsk, Russia]; **e-mail:** aea\_cardio@mail.ru, **SPIN-код:** 9724-3013, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2530-361X>

**Баталов Роман Ефимович**, д.м.н. [Roman E. Batalov, MD, PhD]; **e-mail:** romancer@cardio-tomsk.ru, **SPIN-код:** 1371-4429, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

**Эшматов Отабек Рахимжанович** [*Otabek R. Eshmatov*, MD]; e-mail: atabek\_eshmatov@mail.ru, SPIN-код: 2662-8130, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-052X>

**Степанов Иван Вадимович**, к.м.н. [*Ivan V. Stepanov*, MD, PhD]; e-mail: i\_v\_stepanov@mail.ru, SPIN-код: 5930-3160, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8543-6027>

**Муслимова Эльвира Фаритовна**, к.м.н. [*Elvira F. Muslimova*, MD, PhD]; e-mail: muslimovef@yandex.ru, SPIN-код: 4121-4198, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

**Реброва Татьяна Юрьевна**, к.м.н. [*Tatyana U. Rebrova*, MD, PhD]; e-mail: rebrova@yandex.ru, SPIN-код: 4726-3927, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

**Афанасьев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор [*Sergey A. Afanasyev*, MD, PhD, Professor]; e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru, SPIN-код: 7625-0960, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

**Попов Сергей Валентинович**, д.м.н., профессор, академик РАН, [*Sergey V. Popov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: psv@cardio-tomsk.ru, SPIN-код: 6853-7180, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>