

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

КАРДИООНКОЛОГИЯ СЕГОДНЯ: АНАЛИЗ
ПЕРВЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ 2022 ГОДА

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО
ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

ССО ПРИ ИММУННОЙ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ
ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ
В РАЗВИТИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ
ДИСФУНКЦИИ ЛЖ

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ
В КАРДИОХИРУРГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННЫМИ
ПОРОКАМИ СЕРДЦА
И ИБС ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ
И ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

LIVER FIBROSIS SCORES
AND CORONARY ARTERY ECSTASIA

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ
ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ

COMPLICATED CATHETER ABLATION OF
PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTIONS
FROM THE LEFT SINUS OF VALSALVA
IN A YOUNG FEMALE. CASE PRESENTATION

7'2023

Том 63

Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный



Махачкала



Омск

24-25 марта



Саратов

Региональный конгресс РКО

15 апреля



Махачкала

Региональный конгресс ОССН

20-22 апреля



Санкт-Петербург

Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»

26-27 мая



Тюмень

Региональный конгресс РКО

01 июня



Казань

Региональный конгресс ОССН

15-16 сентября



Омск

Региональный конгресс РКО

21-23 сентября



Москва

Российский национальный конгресс кардиологов 2023

Ноябрь 2023



Грозный

Региональный конгресс РКО

08-09 декабря



Москва

Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

7'2023

Том 63

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Мареев Ю. В.,
Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.07.2023. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Кардиоонкология сегодня: анализ первых
европейских клинических рекомендаций 2022 года
Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Кириченко Ю. Ю., Муртузалиев Ш. М. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Клинико-лабораторные показатели у пациентов с инфарктом миокарда
без обструктивного поражения коронарных артерий
Суспицына И. Н., Сукманова И. А., Сафонова Е. А. 16
- Сердечно-сосудистые осложнения при иммунной противоопухолевой терапии
ингибиторами контрольных точек: результаты 3-месячного наблюдения
*Кушнарева Е. А., Гаврилюк Н. Д., Шугинова Т. Н., Урумова Е. Л.,
Карелкина Е. В., Симакова М. А., Моисеенко Ф. В., Моисеева О. М.* 23
- Роль эпикардального ожирения в развитии
диастолической дисфункции левого желудочка
Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. 32
- Системный воспалительный ответ в кардиохирургии:
возможности применения колхицина
*Дьякова М. Л., Шипулин В. М., Свирко Ю. С., Гусакова А. М.,
Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Козлов Б. Н.* 39
- Сравнение различных режимов антитромботической терапии
у пациентов с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью
сердца после хирургических и интервенционных вмешательств
Рузина Е. В., Бердибеков Б. Ш., Булаева Н. И., Кубова М. Ч., Голухова Е. З. 47
- Effects of coronary artery calcified plaque and stent on severity
and survival of COVID-19 patients: a decision tree model study
Burcu Akman, Ahmet Turan Kaya 54
- Liver fibrosis scores and coronary artery ectasia
Cihan Aydın, Nadir Emlek, Elif Ergül 62

ОБЗОР

- Дефицит железа у пациентов кардиохирургического профиля
и возможности его коррекции на этапе предоперационной подготовки
Гарганеева А. А., Тукиш О. В., Кужелева Е. А., Федюнина В. А., Козлов Б. Н. 68

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Complicated catheter ablation of premature ventricular contractions
from the left sinus of Valsalva in a young female. Case presentation
*Alimbayev Kaisar Serikovich, Aripov Marat Asanovich, Bakytzhanuly Abay,
Ainabekova Bayan Alkenovna, Goncharov Alexey Yurevich.* 77

Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Кириченко Ю. Ю., Муртузалиев Ш. М.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

КАРДИООНКОЛОГИЯ СЕГОДНЯ: АНАЛИЗ ПЕРВЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2022 ГОДА

За последние несколько десятилетий благодаря широкому внедрению в медицину скрининговых онкологических программ, современных методов ранней диагностики и эффективных комбинаций противоопухолевой терапии удалось значительно повысить выживаемость онкологических пациентов. С другой стороны, несмотря на эффективное лечение злокачественной патологии, большая часть пациентов сталкивается с побочными, зачастую жизнеугрожающими, эффектами специфического лечения в отношении патологии сердца и сосудов. Все это привело к активному развитию нового направления кардиологии – кардиоонкологии. В последние годы на основании опыта ведущих специалистов, данных крупных исследований и мета-анализов были сформированы и опубликованы как зарубежные, так и отечественные Консенсусы, Согласительные документы, регламентирующие основные методологические подходы к ведению, контролю за состоянием сердечно-сосудистой системы у онкопациентов. Наконец, 2022 год ознаменовался выходом первых в истории медицины официальных европейских клинических рекомендаций по кардиоонкологии. В текущей публикации будут освещены наиболее актуальные, на наш взгляд, позиции указанных рекомендаций, а также спорные и нерешенные вопросы.

Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиотоксичность; васкулотоксичность; рекомендации; рак; химиотерапия; профилактика; диагностика; лечение; мониторинг
Для цитирования	Belenkov Yu. N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):3–15. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):3–15].
Автор для переписки	Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: kataraza@yandex.ru

1. Становление кардиоонкологии

В течение нескольких последних десятилетий онкологические заболевания неизменно занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. Благодаря расширению профилактических скрининговых программ среди населения, своевременной диагностике онкопатологии, современным возможностям химиолучевой терапии и высокотехнологичной хирургической помощи удается достичь стойкой ремиссии онкологического заболевания [2]. В дальнейшем такие пациенты участвуют в формировании так называемых «групп дожития». Однако в будущем, несмотря на эффективное лечение злокачественной патологии, тяжесть состояния онкобольного нередко определяется развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые могут являться как самостоятельным исходным процессом, так и следствием кардиоваскулотоксичности специфического лечения [3]. Показано, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смерти у 30% пациентов, излечившихся от онкологического заболевания, в течение ближайших 10 лет [4]. Таким образом, наличие у одного больного и онкологии, и ССЗ с клинической позиции может являться основанием для прерывания/смены противоопухолевого лечения, а с прогностической – существенно усугубляет степень тяжести пациента, его отдаленную выживаемость,

повышает вероятность летального исхода именно от кардиальных осложнений.

Впервые термин «кардиотоксичность» появился еще в 70-е годы прошлого века. С началом широкого использования антрациклиновых антибиотиков (АА) для лечения большого спектра онкологических заболеваний были отмечены их побочные влияния на структуру и функцию сердца и сосудов [3]. С того времени опубликовано множество работ по изучению эпидемиологии, патогенетических основ, профилактики и лечения токсического влияния химиотерапии как в мире, так и в России. Согласно статистическим данным частота различных вариантов ССО варьирует в широких пределах и доказанно зависит от используемого противоопухолевого агента, его дозы, комбинации препаратов. Так, применение АА ассоциировано с развитием систолической дисфункции миокарда вплоть до 50% пациентов, тростузамаба – до 20%, ингибиторов тирозинкиназ – от 1 до 10% больных [3]. Касательно патогенеза кардиотоксического действия наиболее изученным классом являются АА, механизм побочного действия которых заключается в ингибировании фермента репарации ДНК топоизомеразы IIβ кардиомиоцита, а также в усилении активности оксидативного стресса, повышении уровня активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, что негативно воздействует и на эндотелиальные клетки [5]. Первые описания использования лучевой терапии (ЛТ) в качестве лечения

злокачественных опухолей датированы началом 20 века. Однако значимость в отношении прогресса кардиальной патологии стала понятна лишь столетие спустя, когда начали верифицировать отдаленные негативные последствия подобного лечения [3, 4]. Именно поэтому в последнее десятилетие активно развивается междисциплинарная отрасль медицины, которая направлена на оценку исходного кардиального риска, своевременное выявление, мониторинг и лечение ССО, связанных с противоопухолевой терапией – кардиоонкология. Официально термин «кардиоонкология» был введен в 2016 году после публикации соответствующего Согласительного документа Европейским обществом кардиологов (ЕОК) об организации кардиоонкологических служб [3]. В последующие годы ЕОК было опубликовано еще несколько крупных Документов, касающихся описания и использования рекомендованных биомаркеров кардиотоксичности, инструментальной диагностики кардиотоксических эффектов и оценки исходного кардиоонкологического риска [6–8]. Используя вышеуказанные публикации и опыт отечественных ученых в 2021 году эксперты Российского кардиологического общества (РКО) выпустили Согласованное мнение по сердечно-сосудистой токсичности полихимиотерапии (ПХТ), которое стало первым российским регламентирующим документом для специалистов данной области [9]. И, наконец, август 2022 года ознаменовался выходом первых в истории медицины официальных клинических рекомендаций ЕОК по кардиоонкологии, которые содержат 272 новые рекомендации [10]. Данный документ явился результатом скрупулезного, доказательно обоснованного совместного труда ведущих кардиологов/кардиоонкологов, гематологов, радиологов и онкологов мира. С 2016 года кардиоонкология приобретает все большую научную и клиническую значимость: все обновленные с того времени рекомендации по другим направлениям содержат разделы, посвященные онкологическим больным.

В зарубежных странах уже многие годы существуют самостоятельные узкоспециализированные, документально регламентированные кардиоонкологические клиники, как правило, в составе крупных многопрофильных госпиталей. С другой стороны, в РФ кардиоонкология не является самостоятельной специальностью, а лишь разделом кардиологии в целом, что требует существенной работы в данном направлении для создания нормативно-правовой и административно-финансовой базы для деятельности подобных специализированных отделений.

В данной работе будут освещены наиболее актуальные, на наш взгляд, позиции первых в новейшей истории медицины рекомендаций по кардиоонкологии, а также спорные и нерешенные вопросы.

2. Основные принципы клинических рекомендаций. Определение

Исходно под термином «кардиотоксичность» понимали лишь нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), проявляющееся бессимптомным снижением фракции выброса ЛЖ или клинически значимой сердечной недостаточностью (СН). Однако на сегодняшний день ССО противоопухолевой терапии охватывают широкий спектр патологических проявлений, не ограничиваясь только лишь изменением насосной функции сердца: нарушения ритма/проводимости сердца, миокардит/перикардит, артериальная гипертензия, ускоренное развитие атеросклероза и нестабильность бляшек, ишемические события различных артериальных бассейнов, поражение микроциркуляторного русла, клапанного аппарата, тромбоэмболические состояния и т. д.

В ранее опубликованных Документах различных научных медицинских сообществ по кардиоонкологии приводились различные термины для описания и диагностики кардиотоксических осложнений ПХТ, что, в свою очередь, порождало различные подходы к верификации и лечению данного состояния. Первой попыткой обобщить и дать унифицированные определения разным вариантам кардиоваскулотоксичности явилась публикация в 2022 году Согласительного документа Международным обществом кардиоонкологов (IC-OS – International Cardio-Oncology Society) [11]. Рабочей группой было выделено 5 основных наиболее часто описываемых в литературе сердечно-сосудистых осложнений ПХТ:

- 1) систолическая дисфункция/сердечная недостаточность;
- 2) миокардит;
- 3) васкулотоксичность;
- 4) артериальная гипертония;
- 5) аритмии/удлинение интервала QTc.

Таким образом, данная публикация послужила одной из ключевых предпосылок к разработке и выпуску первых в истории медицины рекомендаций по кардиоонкологии.

Одной из главных задач, которые попытались решить авторы рекомендаций, явилась формулировка универсального определения кардиоваскулотоксичности ПХТ. Необходимо подчеркнуть, что в данной публикации для «кардиотоксичности» учеными были даны точные определения, подходы к лабораторно-инструментальной верификации состояния. Для понятия «васкулотоксичность», с учетом большого спектра ее проявлений, ни определение, ни методы диагностики, так и не были уточнены, что влечет за собой необходимость дальнейшего поиска и изучения.

Среди других важных нововведений в рекомендациях явились:

- а) персонализация подходов ведения, профилактики и динамического контроля состояния онкопациентов

- в зависимости от их исходного кардиоонкологического риска и планирующегося режима противоопухолевой терапии;
- б) четко прописанные протоколы непосредственного ведения и лечения ССО, развившихся во время специфической терапии;
- в) новая рекомендация по тактике ведения пациентов с раком молочной железы, получающих трастузумаб, у которых развилась асимптомная умеренная дисфункция сердца (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 40–49%);
- г) четко структурированный алгоритм назначения антикоагулянтной терапии по поводу впервые развившегося пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) или эпизода венозной тромбоэмболии (ВТЭ) во время противоопухолевого лечения;
- д) впервые подчеркнута высокая значимость отдаленного мониторинга за состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов, переживших онкологическое заболевание: принципиально важным является близкий динамический контроль в течение первого года после окончания противоопухолевого лечения, а также дальнейшее пожизненное наблюдение;
- е) привлечено особое внимание к лицам, перенесшим онкологию в детском/подростковом возрасте.

Стоит отметить, что на протяжении всего руководства авторы неоднократно указывают на необходимость принятия решений по поводу прекращения/продолжения потенциально кардиоваскулотоксической терапии только на основании решения мультидисциплинарной команды (МДК), и только после оценки баланса «риск/польза» между эффективностью противоопухо-

Таблица 1. Кардиоваскулотоксические эффекты, связанные с противоопухолевой терапией, адаптировано из [10]

Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией			
Симптомная дисфункция сердца (СН) ^{a, b}			
Очень тяжелая	Тяжелая	Умеренная	Легкая
СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения вопроса о трансплантации сердца	Госпитализация по поводу СН	Требуется амбулаторное усиление лекарственной терапии СН (в том числе диуретической)	Минимальные симптомы СН, не требующие усиления терапии
Асимптомная дисфункция сердца			
Тяжелая	Умеренная	Легкая	
de novo снижение ФВЛЖ < 40%	de novo снижение ФВЛЖ ≥ 10% до ФВЛЖ 40–49% ИЛИ de novo снижение ФВЛЖ < 10% до ФВЛЖ 40–49% И либо de novo относительное снижение GLS > 15% от исходного, либо de novo повышение биомаркеров	ФВЛЖ ≥ 50% И de novo относительное снижение GLS > 15% от исходного И/ИЛИ de novo повышение биомаркеров ^c	
Миокардиты, ассоциированные с ингибиторами иммунных контрольных точек			
Гистологический диагноз (ЭМБ)			
Мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с очевидной «потерей» кардиомиоцитов при световой микроскопии			
Клинический диагноз ^d			
Повышение cTn (de novo или значительно отличающееся от исходного уровня) ^e + 1 большой или 2 малых критерия, после исключения ОКС и острого инфекционного миокардита на основании клинических данных ^f			
Большой критерий	Малые критерии		
МРТ-диагностика острого миокардита (модифицированные критерии Lake Louise) ^g	- Клинический синдром (включая любой из следующих: утомляемость, миалгии, боль в грудной клетке, диплопия, птоз, одышка, ортопноз, отеки нижних конечностей, сердцебиение, предобморочное состояние/головокружение, обмороки, мышечная слабость, кардиогенный шок) - Желудочковая аритмия (включая остановку сердца) и/или новое нарушение проводимости сердца - Снижение систолической функции ЛЖ с регионарными нарушениями движения стенки или без них у больных без КМП-Такоцубо - Другие иммуноопосредованные побочные эффекты, включая миоцит, миопатию, миоастению - Неоднозначные данные МРТ-сердца^h		
Тяжесть миокардита			

- Фульминантный: гемодинамическая нестабильность; СН, требующая неинвазивной или инвазивной поддержки кровообращения; полная или высокой степени блокада сердца и/или жизнеугрожающие желудочковые аритмии
- Нефульминантный: симптоматические, но гемодинамически и электрофизиологически стабильные пациенты; а также случаи, диагностированные одновременно с другими иммуноопосредованными побочными явлениями. Пациенты могут иметь сниженную ФВЛЖ, но без признаков декомпенсации
- Стероид-резистентный: неразрешающийся или прогрессирующий миокардит (клиническое ухудшение или стойкое повышение тропонина после исключения других причин), несмотря на высокие дозы метилпреднизолона

Таблица 1 (продолжение). Кардиоваскулотоксические эффекты, связанные с противоопухолевой терапией, адаптировано из [10]

Выздоровление после миокардита

- Полное выздоровление: пациенты с полным исчезновением острых симптомов, нормализацией уровней биомаркеров и восстановлением ФВЛЖ после прекращения иммуносупрессивной терапии. МРТ может по-прежнему выявлять позднее накопление гадолиния или усиленный T1-сигнал вследствие фиброза, но данные за острый отек обязательно отсутствуют
- Выздоровление: продолжающееся улучшение клинических симптомов, признаков, уровней биомаркеров и параметров визуализации, но без полного исчезновения, при постепенном снижении доз иммуносупрессантов

Васкулотоксичность

Асимптомная	Симптомная
ИБС, атеросклеротические заболевания периферических артерий, атеросклероз сонных артерий, венозный и артериальный тромбозы, патологическая вазореактивность (периферическая, коронарная, микроваскулярная)	ОНМК, ТИА, инфаркт миокарда, ОКС, хронический коронарный синдром, заболевания периферических артерий, вазоспастическая стенокардия, микроваскулярная стенокардия, синдром Рейно

Артериальная гипертензия

Порог инициации антигипертензивной терапии до, во время и после ПХТ

- У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском¹: систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст.
У остальных пациентов: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.

Порог прекращения использования ПХТ

Систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.

Гипертонический криз

(Очень высокое) повышение АД, ассоциированное с острым поражением органов-мишеней (сердце, сетчатка, головной мозг, почки и крупные артерии), требует экстренного снижения АД, чтобы ограничить дальнейшее их поражение

Аритмии

Удлинение QTc интервала – QTc (F) > 500 мс¹

Брадикардия

Наджелудочковая тахикардия

Желудочковые аритмии

Фибрилляция предсердий

^a На основании ФВЛЖ и диагностических биомаркеров (Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической СН, 2021, ЕОК) [12].

^b Симптоматическая ДССПТ отражает СН – клинический синдром, состоящий из симптомов (одышка, отеки нижних конечностей, слабость), которые могут сопровождаться признаками (например, повышенное давление в яремных венах, хрипы в легких и периферические отеки), и традиционно подразделяется на отдельные типы на основе измерения ФВЛЖ: $\leq 40\%$ = СНнФВ; 41–49% = СНусФВ; $\geq 50\%$ = СНсФВ.

^c cTnI / cTnT > 99 -го перцентиля, BNP ≥ 35 пг / мл, NT-proBNP ≥ 125 пг / мл или новое значительное повышение по сравнению с исходным уровнем.

^d Клинический диагноз должен быть подтвержден с помощью МРТ сердца или ЭМБ, если это возможно и если это не препятствует лечению. Следует незамедлительно начать иммуносупрессивную терапию, ожидая результатов подтверждающих тестов у симптомных пациентов.

^e Можно использовать как тропонин I, так и тропонин T, однако клинические наблюдения позволяют предположить, что тропонин T может быть ложно повышен у пациентов с сопутствующим миоцитом и без миокардита.

^f Согласно местным протоколам.

^g МРТ диагностика: основана на обновленных критериях Lake Louise: T2-картирование + T1-картирование $\pm$ дополнительные критерии (T2-картирование: очаговое или диффузное усиление нативного T2-сигнала, или усиленный T2-сигнал; T1-картирование: очаговое или глобальное усиление нативного T1-сигнала, или очаговое или глобальное увеличение во внеклеточном объеме, или наличие позднего накопления гадолиния; дополнительные критерии: перикардит и/или очаговая или глобальная систолическая дисфункция левого желудочка).

^h Неоднозначные данные МРТ: соответствие некоторым, но не всем модифицированным критериям Lake Louise. Наличие критериев на основе T2 или T1 может подтвердить диагноз острого воспаления миокарда в соответствующем клиническом сценарии.

ⁱ SCORE2 (< 70 лет), SCORE2-OP (≥ 70 лет) или эквивалент. Стратификация сердечно-сосудистого риска: < 50 лет: низкий риск $< 2,5\%$, умеренный риск от $2,5\%$ до $< 7,5\%$, высокий риск $\geq 7,5\%$; 50–69 лет: низкий риск $< 5\%$; умеренный риск от 5% до $< 10\%$; высокий риск $\geq 10\%$; ≥ 70 лет: низкий риск $< 7,5\%$, умеренный риск от $7,5\%$ до $< 15\%$, высокий риск $\geq 15\%$.

^j QTc (F) 480–500 мс: устранить обратимые причины, свести к минимуму другие лекарства, удлиняющие интервал QT, тщательный мониторинг QTc (F). Рекомендуется коррекция по формуле Фредерика (QTcF = QT / $3\sqrt{RR}$).

АД – артериальное давление; ДССПТ – дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ПХТ – полихимиотерапия; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНусФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭМБ – эндомикардиальная биопсия, BNP (B-type natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид; cTn – cardiac troponin (сердечный тропонин); GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация); NT-proBNP – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид; QTc (F) – скорректированный интервал QT по формуле Фредерика.

левого лечения и степени тяжести, типом кардиоваскулотоксического влияния.

Определение

Для широкого спектра неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений ПХТ авторы предлагают использовать несколько основных терминов:

1. В более широком понимании – «кардиоваскулотоксические эффекты, связанные с противоопухолевой терапией», включающие кардиомиопатию и СН, миокардит, сосудистые осложнения, артериальную гипертензию, аритмии, удлинение QT интервала, болезни перикарда и патологию клапанов сердца.
2. Непосредственно для признаков повреждения сердца, кардиомиопатии и СН рекомендовано использовать понятие «дисфункция сердца, связанная/ассоциированная с противоопухолевой терапией», поскольку оно охватывает широкий спектр возможных проявлений и указывает на этиологическую связь с онкологическим лечением, включающим ПХТ, таргетную и иммунную терапию, ЛТ (табл. 1).

3. Стратификация исходного кардиоонкологического риска

Для более точного прогнозирования вероятности развития ССО каждому онкологическому больному перед началом потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ рекомендована стратификация сердечно-сосудистого риска (Класс IC) с определением исходного кардиоонкологического риска посредством использования специальных шкал (Класс IIaC). Авторы рекомендаций считают, что первичную оценку риска должен проводить лечащий врач-онколог/химиотерапевт с целью определения показаний/необходимости для специализированной консультации кардиоонколога. Однако в РФ на сегодняшний день оценка риска является прерогативой кардиологов, так как нет четких регламентирующих данный процесс документов.

На сегодняшний день наиболее распространенными, простыми и удобными в использовании являются шкалы оценки базового риска, разработанные HFA-ICOS (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society) [8]. На данный момент созданы оценочные шкалы для 6 групп противоопухолевых препаратов: антрациклины, HER2-ингибиторы, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (iVEGF), ингибиторы тирозинкиназы Абельсона 2-го, 3-го поколений (BCR-ABL TKI), ингибиторы протеасом/иммунномодуляторы, RAF и MEK ингибиторы. В каждую из шкал включена следующая опорная информация: наличие предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (СН, кардиомиопатия, доказанная в прошлом кардиоваскулотоксичность, перенесенный инфаркт миокарда, патология клапанов, тромбозы/эм-

болии, аритмия), данные визуализации сердца (исходная ФВЛЖ), уровни биомаркеров (сTn I/T, BNP/NT-proBNP), наличие основных сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), дислипидемия, курение, ожирение), а также предшествующая химиолучевая терапия (АА, ЛТ на область средостения или левую половину грудной клетки). На основании суммы имеющихся у пациента параметров он распределяется в одну из четырех групп риска развития ССО: низкий риск, умеренный риск, высокий и очень высокий риски.

Для других 7 групп противоопухолевой терапии (фторпиримидины, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы контрольных иммунных точек (ИИКТ), ингибиторы EGFR (Epidermal growth factor receptor), ЛТ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T терапия с целью оценки исходного сердечно-сосудистого риска, помимо выявления традиционных СС факторов риска, показано использование невалидизированных для онкологических пациентов калькуляторов (шкалы SMART [Second manifestations of arterial disease], ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation], SCORE2 [Systematic Coronary Risk Estimation 2], SCORE2-OP [Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons], ASCVD [Atherosclerotic Cardiovascular Disease], U-Prevent) [10].

Обобщенный подход к стратификации исходного кардиоонкологического риска и ведению онкологических больных представлен на рисунке 1.

Электрокардиография

Проведение исходно ЭКГ рекомендовано всем онкологическим пациентам до начала противоопухолевой терапии, а также непосредственно во время и после окончания лечения (Класс IC). Более частый контроль показан при использовании препаратов, удлиняющих QTc интервал, провоцирующих нарушения ритма и проводимости сердца (BCR-ABL TKI, MEK- и RAF-ингибиторы, ИИКТ) [13].

Биомаркеры

В актуальных рекомендациях существенно возросла значимость необходимости определения уровня доказанных биомаркеров кардиотоксичности (сTn I/T, BNP/NT-proBNP). Если в предыдущих Документах их рекомендовали оценивать опционально, у избранных групп пациентов, то сейчас – «исходная оценка показана всем онкологическим больным при условии, что динамика уровней биомаркеров будет отслежена и в ходе лечения для верификации дисфункции сердца, связанной с терапией рака». Повышение уровней биомаркеров на-

прямую влияет на тактику назначения кардиопротективной терапии (старт препаратов при высоких уровнях сTn и/или BNP/NT-proBNP, даже при нормальной ФВЛЖ) (Класс IIa) [10, 14].

Визуализирующие методы

Одним из главных инструментов диагностики кардиотоксических осложнений, с учетом стандартизированного определения «дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией», является классическая трансторакальная Эхокардиография (Класс IC). Следует учитывать, что стандартная ЭхоКГ с 2D оценкой систолической функции левого желудочка обладает низкой чувствительностью. «Золотым стандартом» в настоящее время считается 3D ЭхоКГ с оценкой ФВЛЖ (Класс IB), а также speckle-tracking с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) (Класс IC). При невозможности и/или неинформативности ЭхоКГ в качестве метода диагностики следует рассмотреть МРТ сердца (Класс IIaC).

Рекомендации строго указывают на необходимость проведения ЭхоКГ всем онкопациентам групп высокого и очень высокого риска развития кардиоваскулотоксических осложнений до, во время и после окончания лечения.

4. Стратегии профилактики и мониторинга кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевой терапии

В отношении кардиоонкологического риска важно отметить, что данный суммарный параметр не является постоянным и может меняться в зависимости от типа и стадии рака, комбинации противоопухолевых препаратов, их суммарной введенной дозы, сопутствующих заболеваний. Эксперты рекомендуют оценивать риск не только исходно, но и повторно в динамике, особенно если запланировано изменение схемы противоопухолевого лечения.

Как известно, патогенетически сердечно-сосудистые и онкологические заболевания во многом объединены общими модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска [3, 15]. Строгая их коррекция, а также поддержание адекватного уровня физической активности (согласно толерантности пациента) показаны до, во время и после специфического лечения (Класс IC). Всем онкопациентам показано применение первичной либо вторичной стратегий профилактики сердечно-сосудистых осложнений ПХТ (рис. 2). В рамках первичной профилактики назначение нейрогуморальных модуляторов (иАПФ или БРА, β-адреноблокаторов (БАБ), АМКР), а также статинов может быть рекомендовано пациентам групп высокого и очень высокого риска, запланированных к получению АА и/или HER2-ингибитор (Класс IIaB), таргетной терапии и другой ПХТ (Класс IIaC). С целью

Рисунок 1. Обобщенный подход к стратификации исходного риска и ведению онкологических пациентов, адаптировано из [10]

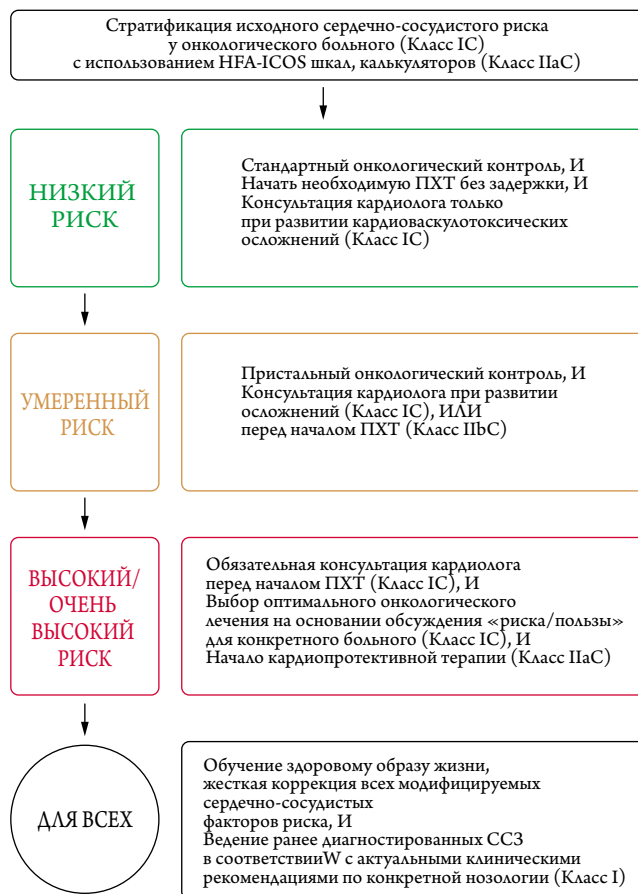


Рисунок 2. Стратегии профилактики и коррекции кардиоваскулотоксичности, адаптировано из [10]



ББ – бета-блокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина 2; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ЕОК – Европейское общество кардиологов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

снижения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности обоснованы редукция дозы и времени инфузии, использование дексразоксана и липосомальных форм препарата, только лишь у взрослых больных высокого и очень высокого риска. На сегодняшний день в России доступен лишь липосомальный доксорубин. Ведение онкопациентов в рамках вторичной профилактики ССО ПХТ сводится к управлению известными сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе соответствующих актуальных клинических рекомендаций по конкретной нозологии до, во время и после специфического лечения (Класс IC).

В новых рекомендациях впервые четко определено, какие лабораторно-инструментальные параметры и с какой периодичностью должны быть проконтролированы в зависимости от исходного кардиоонкологического риска и варианта/режима противоопухолевой терапии. Авторами предложены соответствующие протоколы мониторинга сердечно-сосудистого статуса во время лечения для следующих групп препаратов: АА, HER2-ингибиторы, фторпиримидины, iVEGF (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ), ингибиторы тирозинкиназ 2-го и 3-го поколений BCR-ABL, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы протеасом (+ другие препараты для лечения множественной миеломы – алкилирующие агенты, иммуномодуляторы, моноклональные антитела), RAF- и MEK-ингибиторы, ИИКТ, андроген-депривационная терапия рака простаты, гормональная терапия рака молочных желез, ингибиторы CDK 4/6 (Cyclin-dependent kinase 4/6), ингибиторы киназы анапластической лимфомы, ингибиторы EGFR, CAR-T терапия, ЛТ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, а также другие противоопухолевые препараты (циклофосфамид, группа платины, ифосфамид, таксаны).

Например, при антрациклинсодержащей терапии всем больным исходно показано проведение ЭКГ + ЭхоКГ + уровень биомаркеров. В процессе терапии пациентам низкого и среднего риска контроль биомаркеров показан каждые 2 цикла, Эхо-КГ через 4 курса и спустя 12 месяцев после окончания лечения; пациентам высокого и очень высокого риска – биомаркеры перед каждым очередным введением, ЭхоКГ через 2, 4, 6 курсов и 3, 12 месяцев после завершения терапии.

Больным всех групп риска, планирующим HER2-терапию, рекомендован тщательный контроль за состоянием ССС (ЭКГ, биомаркеры, ЭхоКГ) исходно и далее каждые 3 месяца в течение года приема препарата, в том числе и через 12 месяцев после окончания терапии.

Перед назначением препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, капецитабин) в группах больных высокого и очень высокого риска (на основе результатов шкал SCORE2/SCORE2-OP) необходимо провести

скрининг на наличие коронарной патологии (нагрузочные тесты, стресс-ЭХО, КТ-коронарография).

На фоне терапии iVEGF всем пациентам показан строгий постоянный контроль артериального давления, продолжительности интервала QTc по данным ЭКГ; в группах среднего кардиоонкологического риска биомаркеры и ЭхоКГ оцениваются каждые 4 месяца лечения в течение первого года, высокого/очень высокого риска – каждые 3 месяца, и далее – каждые 6–12 месяцев у всех больных.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, которым планируется проведение ЛТ, захватывающей область сердца (рак левой молочной железы, рак легкого, Ходжкинская и неходжкинские лимфомы). Согласно мнениям экспертов и данным исследований, «безопасной» для сердца дозы облучения не существует. Также как и не существует специфических профилактических мер (например, кардиопротективных препаратов) для снижения риска развития неблагоприятных событий. С учетом доказанного влияния традиционных сердечно-сосудистых факторов риска на частоту развития побочных эффектов ЛТ показана строгая коррекция всех модифицируемых факторов риска у всех пациентов до и после терапии, а также пожизненное наблюдение с учетом высокой частоты развития отдаленных последствий через многие годы.

5. Верификация и ведение кардиоваскулотоксических осложнений на фоне противоопухолевой терапии

При развитии любого варианта сердечно-сосудистой токсичности ПХТ показано обсуждение больного МДК с целью определения дальнейшей тактики ведения, лечения и возможности продолжения специфического противоопухолевого лечения.

5.1. Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией

5.1.1. Антрациклин-индуцированная дисфункция сердца

Известно, что препараты из группы АА часто приводят к развитию кардиоваскулотоксичности – до 48% случаев [3]. Наиболее характерным является развитие асимптомной систолической дисфункции и симптоматической СН (табл. 1). Диагноз устанавливают на основе жалоб, клинической картины, данных визуализации сердца и/или повышения уровня биомаркеров кардиотоксичности. В случае развития очень тяжелой/тяжелой симптомной СН рекомендуется прекратить использование АА; умеренная СН требует временного прекращения курса (Класс IC). У пациентов с легкими симптомами СН МДК может принять решение о продолжении использования АА (Класс IC).

Таблица 2. Противоопухолевая терапия, высоко ассоциированная с развитием острых форм ИБС. Адаптировано из [10]

Ускоренное развитие атеросклероза, нестабильность атеросклеротической бляшки, разрыв	Андрогенная депривационная терапия, ИИКТ, нилотиниб, понатиниб, ЛТ, iVEGF
Вазоспазм	Блеомицин, фторпиримидины, таксаны, iVEGF, алкалоиды винки
Коронарный тромбоз	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), эрлотиниб, ИИКТ, леналидомид, талидомид, моноклональные антитела (iVEGF, анти-CD20), нилотиниб, препараты платины, ингибиторы протеасом, понатиниб и др.

iVEGF (Vascular endothelial growth factor inhibitors) – блокаторы фактора роста эндотелия сосудов;
ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек.

При умеренной и тяжелой асимптоматической дисфункции также рекомендовано временное приостановление курсов ПХТ (Класс IC). Больные с легкой асимптомной дисфункцией продолжают химиотерапию с частым контролем за состоянием CCC (биомаркеры, GLS) (Класс IC).

Всем пациентам с подтвержденной симптомной СН и умеренной/тяжелой асимптомной дисфункцией миокарда абсолютно показано проведение полноценного лечения согласно соответствующим актуальным рекомендациям ЕОК по сердечной недостаточности 2021 (иАПФ/БРА, сакубитрил/валсартан, БАБ, АМКР, iSGLT2 с титрованием доз до максимально переносимых (Класс IB)) [10, 12, 16].

5.1.2. HER2-индуцированная дисфункция сердца

Химиотерапия таргетными анти-HER2-препаратами также может способствовать развитию симптоматической и асимптоматической дисфункции сердца у 15–20% пациентов. Рекомендуется прерывание ПХТ у пациентов с развившейся симптомной СН от умеренной до очень тяжелой и тяжелой асимптомной (Класс IC). Во всех указанных случаях необходимо проведение соответствующей терапии СН согласно актуальным клиническим рекомендациями (Класс IB).

Впервые авторами была дана новая стратегия ведения больного при асимптомном умеренном снижении ФВЖ до уровня 40–49%: разрешено продолжение анти-HER2-терапии при тщательном кардиомониторинге и на фоне максимальной кардиопротективной терапии (Класс IIaB).

5.1.3. Миокардит, ассоциированный с ингибиторами иммунных контрольных точек и невоспалительная систолическая дисфункция

Наиболее частыми осложнениями использования ИИКТ являются миокардит (отношение шансов (ОШ) 4,42), дислипидемия (ОШ 3,68), острый коронарный синдром (ОКС), васкулит, перикардит/гидроперикард, инсульт и др. [17]. ИИКТ-индуцированный миокардит следует заподозрить при развитии у пациентов клинических симптомов, повышении уровня тропонина и новых изменений на ЭКГ (нарушения ритма и проводимости

сердца). Для верификации диагноза «ИИКТ-индуцированный миокардит» необходимо исключить другие возможные причины развития состояния/жалоб (табл. 1).

При подтверждении миокардита введение иммунотерапии прекращают, пациента госпитализируют в стационар (Класс IC). Лечение осложнения сводится к раннему началу высоких доз метилпреднизолона (500–1000 мг внутривенно) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в периоде восстановления (Класс IC; IIaC). Если клинические проявления сохраняются в течение трех дней и более, состояние расценивается как стероид-устойчивый миокардит, показан переход ко второй линии иммуносупрессивной терапии (мофетил микофенолат, анти-CD3, иммуноглобулины, плазмаферез, тоцилизумаб, абатацепт, алемтузумаб и тофацитиниб).

Лечение перикардита, ассоциированного с иммунотерапией, следует проводить преднизолоном в комбинации с колхицином (Класс IC).

5.2 Ишемическая болезнь сердца

5.2.1. Острый коронарный синдром

Онкобольные входят в группу высокого риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Это объясняется сходными факторами риска, наличием провоспалительной и протромбогенной активности основного заболевания, использованием препаратов определенных групп (табл. 2). Диагностика ИБС у таких пациентов зачастую затруднена вследствие атипичной или маскированной клинической симптоматики.

В случае развития ОКС рекомендовано временное прекращение ПХТ, рассмотрение индивидуальной тактики ведения пациента МДК с учетом онкологического статуса, включая изменения периферической крови (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), прогноза и предпочтений пациента.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) рассматривается как безопасная манипуляция у онкологических пациентов [18, 19]. Инвазивная стратегия лечения ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST высокого риска (кардиогенный шок, отек легких, желудочковые аритмии) рекомендована при ожидаемой продолжительности жизни ≥ 6 месяцев (Класс IB), пред-

почтение следует отдавать покрытым стентам третьего поколения из-за меньшего риска внутривенного тромбоза. После стентирования предпочтительной антитромбоцитарной стратегией является двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) продолжительностью 1–3 месяца. При этом аспирин не рекомендован только при снижении уровня тромбоцитов ниже 10000, клопидогрел – менее 30000, прасутрел и тикагрелор – менее 50000. У онкобольных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни (<6 мес.) и/или очень высоким риском кровотечения показано предпочтительно консервативное ведение (Класс IIaC).

После ОКС рекомендуется пересмотреть схемы противоопухолевого лечения, прекратить прием любых препаратов, ассоциированных с развитием тромбозов и острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противоопухолевая терапия, не ассоциированная с развитием ОИМ, может быть возобновлена после стабилизации состояния пациента и завершения реваскуляризации, но не ранее, чем через 1 месяц после события [10].

5.2.2. Хронические формы ИБС

Использование некоторых групп противоопухолевых препаратов способствует ускоренному развитию атеросклероза, хронических форм ИБС (например, стабильной стенокардии). Среди подобных препаратов: 5-фторурацил, капецитабин, препараты платины, iVEGF моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназ, нилотиниб, понатиниб, иммунотерапия. У больных, развивших клинику стенокардии без лабораторно-инструментальных признаков повреждения миокарда, рекомендован тщательный кардиомониторинг, строгая модификация сердечно-сосудистых факторов риска, ведение в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических форм ИБС [20, 21].

5.3. Нарушения ритма сердца

5.3.1. Фибрилляция предсердий

Наличие злокачественного новообразования значительно ассоциировано с риском развития ФП, степень риска варьирует в зависимости от типа, локализации и распространенности опухолевого процесса. С другой стороны, большинство групп химиотерапевтических препаратов увеличивают вероятность развития ФП (АА, антиметаболиты, ИИКТ, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы протеасом и др.). Онкологические пациенты имеют в 2 раза большую вероятность развития ФП, чем лица общей популяции. В процессе ПХТ нарушение ритма сердца встречается от 2 до 16% случаев в зависимости от совокупности факторов риска [3]. В основе механизмов-провокаторов аритмии у онкобольных обсуждаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов

(интерлейкины 1, 6, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей α и др.), вазоактивных пептидов, а также активация РААС и симпатической нервной системы [22], что может способствовать развитию/усугублению миопатии левого предсердия (ЛП).

ФП de novo или увеличение частоты пароксизмов у онкологических пациентов, в том числе на фоне специфической терапии, ассоциировано с повышением риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), инсульта, СН, а также увеличением риска смерти от всех причин, при этом в большей степени, чем в популяции, вследствие активного протромбогенного статуса онкопатологии. Ведение таких больных должно проходить под строгим контролем МДК согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП [23, 24]. У онкопациентов предпочтительнее стратегия контроля частоты с помощью БАБ, в сравнении со стратегией контроля ритма (Класс IIaC). При принятии решения о назначении антикоагулянтов пациентам с активным раком следует учитывать повышенный риск тромбоза и/или кровотечения, а также другие показатели прогнозирования риска, используемые для общей популяции пациентов с ФП без онкопроцесса. Для оценки риска кровотечения может быть использована шкала HAS-BLED, для оценки риска ТЭО – CHA2DS2-VASc (Класс IIaC). Стоит отметить, что обе шкалы официально не валидизированы для пациентов с онкозаболеванием. Длительная антикоагулянтная терапия рекомендована онкологическим пациентом с ФП, имеющим ≥ 2 баллов (мужчины) и ≥ 3 баллов (женщины) по шкале CHA2DS2-VASc. Для профилактики ТЭО у пациентов без высокого риска кровотечения и тяжелой почечной дисфункции предпочтительнее использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), а не низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и антагонистов витамина К (кроме пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени) (Класс IIaB). В случае невозможности назначения антикоагулянтной терапии и ожидаемой продолжительности жизни больного >12 месяцев показано проведение окклюзии ушка ЛП (Класс IIbC).

Необходимо принимать во внимание, что ни наличие, ни риск развития ФП не являются противопоказанием к началу/продолжению противоопухолевого лечения.

5.3.2. Удлинение интервала QTc и желудочковые аритмии

Удлинение QTc свыше ≥ 500 мс связано с 3-кратным повышением риска развития тахикардии Torsade de pointes. Ведение таких больных должно проходить под строгим контролем МДК согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению желудочковых аритмий [25, 26]. Удлинение QTc до указанного уровня на фоне противоопухолевой терапии на-

блюдается редко, чаще встречаются значения интервала ≥ 480 мс, что требует более тщательного мониторинга за состоянием пациента.

Прекращение ПХТ рекомендуется при развитии пируэтной тахикардии, устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с бессимптомным удлинением интервала QTc ≥ 500 мс. При продолжительности QTc 480–500 мс в ряде случаев возможно продолжение прежних схем лечения, но только на фоне еженедельного контроля ЭКГ, электролитов крови. Целевые значения электролитов у таких больных: калий более 4 ммоль/л, магний более 1,1 ммоль/л, нормальные значения скорректированного по альбумину кальция. Окончательное решение о прекращении/продолжении/возобновлении противоопухолевой терапии, ассоциированной с удлинением QTc, выборе альтернативной схемы лечения принимает команда специалистов (Класс IC).

5.4. Артериальная гипертензия

Причиной развития артериальной гипертензии (АГ) de novo или выраженной дестабилизации уже существующей АГ может послужить ряд противоопухолевых препаратов: iVEGF, ингибиторы тирозинкиназ 2-го, 3-го поколений BCR-ABL, бригатиноб, ибрутиноб, фторпиримидины, цисплатин, абиратерон, бикалутамид, энзалутамид и др.), а также глюкокортикостероиды, нестероидные анальгетики. Дополнительно риск развития АГ увеличивается при наличии у пациента других факторов риска, включающих стресс, болевой синдром, чрезмерное употребление алкоголя, нарушение функции почек, апноэ во сне, ожирение и снижение физической активности.

Показанием к временному прекращению специфической противоопухолевой терапии является развитие тяжелой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.). В дальнейшем МДК должна рассмотреть и оценить соотношение баланса «риск/польза» между онкозаболеванием и СС-патологией, принять решение о возможности продолжения лечения, снижения доз проводимой противоопухолевой терапии. Возобновление терапии возможно при достижении контролируемой АГ до значений САД < 160 мм рт. ст. и ДАД < 100 мм рт. ст. С целью коррекции АГ рекомендована стартовая комбинированная терапия, включающая иАПФ/БРА и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов (Класс IC). При недостижении целевых значений АД добавляют БАБ, спиронолактон, нитраты, гидралазин. Целевые значения АД во время ПХТ составляют: для большинства лиц < 140 и < 90 мм рт. ст. для САД и ДАД, соответственно (Класс IC); у отдельных бессимптомных пациентов с метастатическим раком – САД 140–160 мм рт. ст. и ДАД 90–100 мм рт. ст. (Класс IIbC). Применение дилтиазе-

ма и верапамила у онкобольных не рекомендовано ввиду большого количества неблагоприятных межлекарственных взаимодействий (Класс IIIС) [10].

5.5. Тромбозы и тромбоэмболия

Онкоассоциированные тромбозы (связанные со злокачественным новообразованием и его лечением) включают в себя венозную и артериальную тромбоэмболию. Онкологические больные имеют 5-кратно повышенный риск развития ВТЭ, а онкоассоциированные тромбозы составляют до 30% случаев от всех ВТЭ [27]. Основными причинами их развития служат протромботический статус опухоли, выраженные протромботические свойства некоторых противоопухолевых методов лечения, а также известные пациент-ассоциированные факторы риска (возраст, женский пол, генетическая предрасположенность, заместительная гормональная терапия, сопутствующие заболевания). Пациенты с симптомами или признаками ВТЭ должны быть обследованы в срочном порядке согласно стандартному протоколу для верификации тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [28–30].

Для прогнозирования риска вероятности будущего развития ВТЭ у онкологических пациентов возможно использование шкалы Khorana, которую целесообразно применять у больных при солидных опухолях и лимфомах перед началом курса ПХТ с целью определения показаний для профилактической антикоагулянтной терапии [31]. Более обобщенной/расширенной шкалой оценки рисков ВТЭ и кровотечений в актуальных рекомендациях представлена шкала TVIP (тромбоэмболический риск, риск кровотечений, лекарственные взаимодействия, пожелания пациента) [32].

Согласно данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов НМГ снижают риск рецидива онкоассоциированных ВТЭ на 40% по сравнению с антагонистами витамина К [33, 34]. По данным других исследований показано, что ПО-АК не уступают НМГ (далтепарину) в снижении риска рецидива ВТЭ у онкопациентов [35–37]. С учетом полученных результатов апиксабан, эдоксабан и ривароксабан рекомендованы в качестве лечения ВТЭ (ТГВ, ТЭЛА) у онкологических больных при отсутствии противопоказаний (неоперабельные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или мочеполовой системы, недавние кровотечения в анамнезе или менее 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50000 /мкл, ХБП 5ст (клиренс креатинина < 15 мл/мин/1,73 м²) (Класс IA). С тем же уровнем доказательности рекомендованы НМГ в качестве лечения ВТЭ у пациентов с онкологией, только при уровне тромбоцитов более 50000/мкл. В случае тромбоцито-

пении 25–50 тыс./мкл возможно применение половинных доз НМГ. Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии составляет 6 мес. и может быть пролонгирована у избранных групп пациентов [10].

В других подразделах актуальных рекомендаций авторы также представляют стратегию ведения пациентов при развитии у них таких кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевого лечения, как значимой патологии клапанного аппарата сердца, кровотечений, заболеваний периферических артерий/патологической гиперреактивности сосудов, легочной гипертензии, болезней перикарда (перикардит, гидроперикард) [10].

6. Окончание противоопухолевого лечения и отдаленный мониторинг

Сердечно-сосудистый мониторинг после окончания потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ при отсутствии развития ССО во время лечения включает наблюдение за больным в течение 12 месяцев после последнего введения препарата, обязательное их обучение [10]. У асимптомных пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском параметры ЭхоКГ и уровень биомаркеров следует оценивать в динамике через 3 и 12 месяцев после окончания лечения (Класс IB), у лиц умеренного/низкого риска – через 12 месяцев (Класс IIaB; IIbC, соответственно). В дальнейшем визуализацию сердца рекомендовано проводить через 3 года и далее каждые 5 лет. Таким образом, наблюдение за данной когортой пациентов должно быть пожизненным. Ряду пациентов с плохой переносимостью физических нагрузок в течение 12 месяцев после завершения терапии онкопатологии при отсутствии изменений на ЭКГ и нормальных уровнях биомаркеров показано выполнение стресс-ЭхоКГ или эргоспирометрии (Класс IIbC).

В новых рекомендациях отдельная глава посвящена аспектам отдаленного мониторинга за взрослыми пациентами, перенесшими онкологическое заболевание в детстве и подростковом возрасте, и коррекции хронических ССО у этих лиц. Наиболее часто эти больные были лечены курсами АА, митоксантиона, АТ (в случае нахождения сердца в зоне лучевой нагрузки) и, как следствие, имеют повышенный риск развития СН, патологии клапанов, перикарда, ИБС, аритмий [38, 39].

Всем взрослым пациентам рекомендована ежегодная клиническая оценка сердечно-сосудистого статуса, включая проведение ЭКГ, определение уровней натрийуретических пептидов, риска ССО (калькуляторы SCORE2, SCORE2-OP), модификация факторов риска и коррекция ССЗ. Лицам, перенесшим АТ, показаны дополнительные методы обследования. Так, следует рассмотреть неинвазивный скрининг на наличие патологии

коронарных артерий (стресс-ЭхоКГ, КТ-ангиография, МРТ сердца и др.) каждые 5–10 лет у асимптомных пациентов, которые подверглись лучевой нагрузке >15 Гр, начиная с 5-го года после завершения лечения. Если лучевой нагрузке были подвержены области головы/шеи, следует проводить УЗИ брахиоцефальных артерий каждые 5–10 лет, начиная с 5-го года. Подобный подход следует рассмотреть и в отношении вовлечения почечных артерий, если АТ проводилась на область брюшной полости и малого таза [10].

Впервые также в рекомендациях утверждены протоколы контроля за состоянием ССС у беременных женщин, как у переживших рак, так и с активным онкопроцессом и лечением во время беременности.

Заключение

Кардиоонкология – активно развивающаяся субспециальность кардиологии и клинической медицины в целом, привлекающая внимание мирового научного сообщества, что отражается в формировании национальных и международных рабочих групп, сообществ, ассоциаций. Предыдущие годы стали прорывными для данного направления, проводятся многочисленные рандомизированные клинические исследования с участием больших выборок пациентов, опубликован ряд определяющих нормативных Документов. Все это стало важной предпосылкой для представления осенью 2022 года первых в мире официальных клинических рекомендаций ЕОК по кардиоонкологии. В текущем 2023 году планируется публикация адаптации данных рекомендаций для специалистов РФ под эгидой Совета по кардиоонкологии Российского общества кардиологов. В России очевидным сегодня является высокая потребность не только в создании клинических рекомендаций, но также ряда правовых нормативных документов, которые позволили бы:

- выделить «кардиоонкологию» как самостоятельную специальность с соответствующими программами повышения квалификации и аккредитации;
- повысить информированность врачей онкологического профиля о возможностях «кардиоонкологии» посредством организации образовательных узкопрофильных школ;
- регламентировать работу кардиоонкологических служб в условиях стационаров на основе взаимодействия мультидисциплинарной команды для улучшения оказания медицинской помощи данным пациентам на всех этапах противоопухолевого лечения;
- создавать кардиоонкологические кабинеты на этапе амбулаторной помощи населению;
- определять каналы финансирования пациентов по профилю «кардиоонкология», их маршрутизацию, преемственность между различными лечебными учреждениями;

- повысить информированность населения в рамках создания обучающих школ для пациентов, профилактических и мониторинговых программ;
- проводить клинические исследования, создавать эпидемиологические регистры, единые цифровые базы данных с общероссийским доступом.

Для реализации вышеуказанных задач и становления кардиоонкологии в России, как самостоятельной клинической специальности, необходимо слаженное

и долгосрочное взаимодействие специализированных медицинских сообществ, государственных структур, органов управления с целью улучшения качества жизни и выживаемости данной полиморбидной, зачастую прогностически неблагоприятной когорты пациентов.

Конфликтов интересов не заявлен.

Статья поступила 26.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ritchie H, Spooner F, Roser M. Causes of death. Our World in Data. 2018; [Av. at: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>]
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
4. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
5. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(5):1159–73. DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2
6. Pudit R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1966–83. DOI: 10.1002/ehjhf.2017
7. Čelutkienė J, Pudit R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(9):1504–24. DOI: 10.1002/ehjhf.1957
8. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehjhf.1920
9. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 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). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
11. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(4):280–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
13. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *European Heart Journal*. 2021;42(38):3915–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab362
14. Zaha VG, Hayek SS, Alexander KM, Beckie TM, Hundley WG, Kondapalli L et al. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(25):e551–63. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032
15. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):879–87. DOI: 10.1002/ehjhf.1165
16. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
17. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Domp Martin A, Ezine E, Sassi M et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *European Heart Journal*. 2021;42(48):4964–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab618
18. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(8):829–39. DOI: 10.1093/ehjacc/zaaa032
19. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document

- of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology—Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(8):947–59. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab056
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 21. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Каштап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
 22. Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Lyapidevskaya O.V., Zhdanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I. et al. Left Atrium Involvement in Lymphoma Patients: Single Center Observational Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(4):385–92. [Russian: Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Ляпидевская О.В., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И. и др. Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(4):385–92]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-02
 23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of 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. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
 24. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):190–260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
 25. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
 26. Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Neminschiy N.M., Golukhova E.Z., Babokin V.E., Bereznitskaya V.V. et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):128–89. [Russian: Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., Голухова Е.З., Бабочкин В.Е., Березницкая В.В. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):128–89]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600
 27. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Maggioni JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thrombosis Research*. 2016;145:27–33. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.06.033
 28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
 29. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodman M et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(8):1248–63. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab088
 30. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V., Gromova E.G., Dolgushin B.I., Elizanova A.L. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-2):145–55. [Russian: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоземболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):145–55]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47
 31. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(17):2189–204. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.1118
 32. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(6):608–10. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa087
 33. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcier B, Gruel Y, Solal-Celigny P et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: A Randomized Controlled Study. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(15):1729–35. DOI: 10.1001/archinte.162.15.1729
 34. Lee AF, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MY et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677–86. DOI: 10.1001/jama.2015.9243
 35. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Low-Molecular-Weight Heparin, and Warfarin among Venous Thromboembolism Patients with Active Cancer: a US Claims Data Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(3):383–95. DOI: 10.1055/s-0040-1718728
 36. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin A-C et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(7):1128–36. DOI: 10.1055/s-0040-1712098
 37. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(3):428–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.001
 38. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(21):2135–44. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3920
 39. Van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *European Journal of Cancer*. 2021;156:127–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.021

Суспицына И. Н., Сукманова И. А., Сафонова Е. А.
КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Цель	Оценка клинико-anamnestических и лабораторных показателей, частоты развития осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без обструктивного поражения коронарных артерий (КА).
Материал и методы	В исследование включены 158 пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА (основная группа) и 150 пациентов с ИМ и обструктивным поражением (группа сравнения), 55 пациентов без доказанной ишемической болезни сердца (ИБС), которые вошли в группу контроля. У всех пациентов оценивались клинико-anamnestические данные, показатели углеводного, липидного обмена, уровень высокочувствительного тропонина, С-реактивного белка (СРБ), проводились электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, коронарная ангиография.
Результаты	Частота развития ИМ без обструктивного поражения КА в целом соответствует общемировым данным и составляет 1,9%. Пациенты с ИМ без обструктивного поражения КА оказались несколько моложе пациентов группы сравнения. Традиционные факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет (СД) и ожирение, чаще встречались у пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА, но средний индекс массы тела у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА был статистически значимо выше. На основании полученных данных многофакторного регрессионного анализа установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием ИМ, в группе пациентов без обструктивного поражения КА: нарушение липидного обмена, АГ, СД, мужской пол, курение и отягощенная по ИБС наследственность. У пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА оказался более низкий уровень тропонина, но более высокий уровень СРБ. Пациенты с ИМ без обструктивного поражения КА имели более высокую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а наиболее частыми осложнениями у пациентов данной группы были острая сердечная недостаточность (ОСН), острая аневризма ЛЖ и нарушения ритма сердца.
Заключение	Пациенты с ИМ без обструктивного поражения КА имели более высокую ФВ ЛЖ, а наиболее частыми осложнениями у них были ОСН, острая аневризма ЛЖ и нарушения ритма сердца.
Ключевые слова	Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарного русла; факторы риска инфаркта миокарда; клинико-лабораторная характеристика
Для цитирования	Suspitsyna I.N., Sukmanova I.A., Safonova E.A. Clinical and Laboratory Parameters and Complication Rates In Patients With Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease. Kardiologiia. 2023;63(7):16–22. [Russian: Суспицына И.Н., Сукманова И.А., Сафонова Е.А. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. Кардиология. 2023;63(7):16–22].
Автор для переписки	Суспицына Ирина Николаевна. E-mail: jeivan@yadex.ru

Введение

Причиной развития острого инфаркта миокарда (ИМ) у большинства пациентов является повреждение атеросклеротической бляшки, атеротромбоз при окклюзионном поражении коронарного русла, однако у ряда пациентов с подтвержденным ИМ, по данным коронарографии (КГ), обструктивное поражение коронарных артерий (КА) отсутствует (КА без патологических изменений или стенозы менее 50%) [1]. Гетерогенность механизмов развития ИМ без обструктивного поражения КА будет способствовать и вариативности подходов к лечению таких больных. В настоящее время распространен-

ность ИМ без обструктивного поражения КА, по данным S. Pasupathy и соавт., G. Niccoli и соавт., SM. Yoo. и соавт., варьирует от 1 до 14% [2, 3–5]. В крупном мета-анализе, включавшем 27 исследований (176502 пациента), у 6% больных ИМ, по данным КГ, обструктивное поражение КА не выявлено [6]. По данным регистров Российской Федерации, частота развития ИМ типа MINOCA в разных исследованиях составляла от 4,1 до 14,5%. Вариация распространенности данного заболевания может быть обусловлена использованием различных определений, например, включением в эту группу пациентов с синдромом такоцубо или миокардитом [7–9]. Согласно данным

мета-анализа, проведенного S. Pasupathy и соавт. [2], ИМ без обструктивного поражения КА чаще встречается у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (67%) и у более молодых пациентов. В настоящее время установлено, что среди пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА женщин больше, чем в популяции пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА (43 и 24%, соответственно; $p < 0,001$) [10–12]. Характерных клинических черт для ИМ без обструктивного поражения КА не выявлено – чаще пациентов беспокоят боль за грудиной и признаки сердечной недостаточности. Несмотря на наличие общих клинических признаков, традиционные факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА, по данным литературы, регистрируются несколько реже, чем у больных «классическим» ИМ [9]. Критерии диагноза ИМ без обструктивного поражения КА (MINOCA), которые были впервые предложены Европейским обществом кардиологов в 2017 г., включают верифицированный ИМ в отсутствие стеноза КА $\geq 50\%$ и отсутствие других явных причин развития ИМ [13]. Обязательное условие для установления диагноза ИМ без обструктивного поражения КА – исключение явных экстракардиальных причин повышения уровня маркеров некроза миокарда (например, сепсис, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА); исключение поражения эпикардиальных сосудов малого диаметра (например, полная окклюзия небольшого сегмента или наличие значимого стеноза дистальной ветви КА); а также исключение неишемических механизмов повреждения миокарда (миокардит, синдром такоцубо). Основные патофизиологические механизмы развития ИМ без обструктивного поражения КА: поражение эпикардиальных КА (нарушение целостности атеросклеротической бляшки, диссекция КА), тромбоз или эмболия в отсутствие изменений стенки КА, дисфункция эндотелия (спазм крупных или мелких сосудов) [14, 15]. Особенности развития, течения ИМ, частота развития осложнений у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА до настоящего времени остаются недостаточно изученным и, соответственно, актуальным разделом современной кардиологии.

Цель

Оценка клиничко-anamnestических и лабораторных показателей, частоты развития осложнений у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА.

Материал и методы

Ретроспективно за период с 2014 г. по 2018 г. проанализировано 7 930 историй болезни пациентов с подтвержденным ИМ, госпитализированных в Алтайский краевой

кардиологический диспансер (АККД). Выявлено, что у 158 (1,99%) пациентов с ИМ КА, по данным КГ, были без патологических изменений или со стенозами менее 50%. Среди пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА было 92 (58,2%) мужчины и 66 (41,8%) женщин в возрасте от 17 до 82 лет (средний возраст $55,2 \pm 1,1$ года).

Критериями включения в исследование были наличие ИМ, подтвержденного результатами клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: острые или обострения хронических воспалительных заболеваний, сепсис, ТЭЛА, перикардит, миокардит и другие причины вторичного повреждения миокарда, отказ от КГ, противопоказания к проведению КГ.

Группу сравнения составили 150 пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА (стенозы одной и более КА более 50%) в возрасте от 43 до 78 лет (средний возраст $58,9 \pm 0,63$ года), среди которых 91 (60,7%) мужчина и 59 (39,3%) женщины.

Контрольную группу составили пациенты, у которых не было доказанной ишемической болезни сердца – ИБС ($n=55$), среди них 34 мужчины и 21 женщина в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст $59,1 \pm 1,2$ года).

Всем пациентам, кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса, проводились общепринятые лабораторные и инструментальные методы исследования. Диагноз ИМ устанавливали на основании четвертого универсального определения ИМ: сочетанных данных клинической картины, повышения уровня высокочувствительного тропонина в динамике, доказанной ишемии миокарда, данных ЭКГ в динамике, ЭхоКГ, с учетом отсутствия обструктивного поражения КА по данным КГ [16]. Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали с использованием классификации по Killip. У всех пациентов основной группы, группы сравнения и контрольной группы оценивали показатели углеводного, липидного обмена, С-реактивного белка (СРБ), проводили ЭхоКГ, КГ. Кратность забора высокочувствительного тропонина составила не менее 2 раз с интервалом 3–6 ч. У всех пациентов неоднократно регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ проводили в 12 отведениях в течение 24 ч.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям: двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и ингибитор P2Y₁₂, антикоагулянты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы (при наличии показаний и в отсутствие противопоказаний).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом АККД. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

При статистической обработке полученных данных для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Результаты анализа непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали критерий t Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический критерий хи-квадрат. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0.

С целью определения факторов риска проведен многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ. В результате статистической обработки получены параметры линейного уравнения регрессии: $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots$, где y – значение функции логистической регрессии; b_0 – свободный член уравнения; $b_1, b_2 \dots$ – весовые коэффициенты регрессии, отражающие вклад каждого фактора в результат классификации объектов. Результаты анализа по методу Розенбрука и квазиньютоновскому методу показали, что в совокупности исследуемые факторы оказывают статистически значимое влияние ($\chi^2 = 46,1$; $p < 0,001$) на итоги классификации.

Результаты

По результатам проведенного анализа выявлено, что соотношение женщин и мужчин в группах пациентов было практически равным (58% мужчин и 42% женщин в основной группе и 61% мужчин и 39% женщин в группе сравнения; $p = 0,439$). Пациенты с ИМ и обструктивным поражением коронарного русла были старше (табл. 1) пациентов с ИМ без обструктивного поражения ($p = 0,003$). Выявлено, что у 107 (67,7%) больных основной группы патологических изменений в КА не обнаружено, тогда как у 51 (32,3%) пациента выявлено необструктивное поражение с наличием атеросклеротических бляшек, сужающих просвет КА менее 50%. ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) диагностирован чаще у пациентов с обструктивным поражением КА ($p = 0,009$). При оценке ФР выявлено, что отягощенную по ИБС наследственность чаще имели пациенты с ИМ и обструктивным поражением КА ($p = 0,000$; см. табл. 1). Курящих пациентов также было статистически значимо больше в группе сравне-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=158), n (%)	Группа сравнения (n=150), n (%)	p
Возраст, годы	55,2 $\pm$ 1,1	58,9 $\pm$ 0,63	0,003
Отягощенная по ИБС наследственность	16 (10,1)	49 (32,6)	0,000
Курение	73 (46,2)	99 (66)	0,000
СД 2-го типа	24 (15,1)	40 (26,7)	0,003
ФП/ТП	20 (12,6)	45 (30)	0,000
ХСН	19 (12)	32 (21,3)	0,065
ОНМК	13 (8,2)	27 (18)	0,011
Ожирение	56 (35,4)	68 (45,3)	0,127
АГ	120 (76)	112 (74,7)	0,794
ИМпST	96 (60,8)	112 (74,7)	0,009
Q-инфаркт миокарда	53 (33,5)	103 (68,7)	0,000

ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

ния ($p = 0,000$). При анализе сопутствующей патологии определено, что артериальная гипертензия (АГ) у пациентов обеих групп определялась практически с одинаково высокой частотой ($p = 0,794$). Сахарный диабет (СД) 2-го типа в анамнезе был у значительно большего числа пациентов с ИМ и обструктивным атеросклерозом КА ($p = 0,003$). Фибрилляция и трепетание предсердий чаще наблюдались у пациентов с ИМ и обструктивным атеросклерозом КА ($p = 0,000$). По частоте развития ожирения статистически значимых различий у пациентов сравниваемых групп не было ($p = 0,127$). Однако средний индекс массы тела (ИМТ) у пациентов основной группы был 29,2 $\pm$ 0,4 кг/м², а у пациентов группы сравнения – 27,8 $\pm$ 0,4 кг/м² ($p = 0,018$). По числу пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($p = 0,065$). Перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА (табл. 1) отмечалось чаще, чем у пациентов основной группы ($p = 0,011$).

У 112 (70,9%) пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА по данным КГ не выявлено атеросклеротических бляшек, 24 (15,2%) пациента имели гемодинамически незначимое (менее 50%) сужение передней межжелудочковой артерии, 4 (2,5%) – огибающей артерии, 6 (3,8%) – правой КА, у 9 (5,7%) пациентов выявлено поражение двух КА. В группе сравнения многососудистое поражение выявлено у 81 (54%) пациента, у 17 (11,3%) лиц – поражение ствола левой КА. Поражение двух КА диагностировано у 46 (30,7%) пациентов с ИМ и обструктивным поражением, однососудистое поражение – у 23 (15,3%). ИМ с формированием зубца Q диагностирован у большинства пациентов с обструк-

Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=158)	Группа сравнения (n=150)	p
Тропонин, нг/мл			
• При поступлении (норма – менее 0,05 нг/мл)	0,88±0,14	2,95±0,36	0,000
• Через 6 ч	5,67±0,9	17,7±1,6	0,000
ОХС, ммоль/л	4,5±0,1	4,6±0,1	0,820
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,08	2,6±0,1	0,820
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,03	1,0±0,03	0,012
ТГ, ммоль/л	1,8±0,09	1,91±0,08	0,258
СРБ, нг/л	42,4±6,9	26,2±2,6	0,030

тивным поражением КА – 103 (69%), тогда как в группе без обструктивного коронарного атеросклероза ИМ завершился формированием зубца Q только у 53 (33,5%) пациентов ($p=0,000$).

Кроме того, важно отметить, что уровень тропонина I при поступлении (табл. 2) у пациентов основной группы составил $0,88\pm0,14$ нг/мл, в динамике через 6 ч – $5,67\pm0,9$ нг/мл, что статистически значимо меньше показателей группы сравнения: уровень тропонина I при поступлении составил $2,95\pm0,36$ нг/мл ($p=0,000$), в динамике – $17,7\pm1,6$ нг/мл ($p=0,000$). При анализе показателей липидного обмена дислипидемия выявлена у большинства пациентов обеих групп с преобладающей частотой в группе с ИМ без обструктивного поражения КА – 134 (84,8%) и 108 (72%) соответственно ($p=0,006$). Уровень общего холестерина был повышен у 104 (65,8%) пациентов основной группы и 98 (65,3%) пациентов группы сравнения ($p=0,928$). Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) выявлено у 132 (83,5%) пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА и у 104 (69,3%) пациентов группы сравнения ($p=0,003$). Гипертриглицеридемия констатирована у 58 (36,7%) пациентов основной группы и у 66 (44%) группы сравнения ($p=0,192$). Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между абсолютными значениями большинства показателей липидограммы, можно отменить большее число пациентов с дислипидемией, в частности с повышенным уровнем ХС ЛНП в основной группе, тогда как гипертриглицеридемия несколько чаще наблюдалась в группе без обструктивного поражения КА. Это может быть обусловлено частотой назначения липидснижающей терапии. Уровень СРБ у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА составил $42,4\pm6,9$ нг/л, что выше аналогичного показателя у пациентов группы сравнения – $26,2\pm2,6$ нг/л ($p=0,030$) (табл. 2).

При анализе данных ЭхоКГ выявлено, что ФВ ЛЖ у пациентов основной группы была в пределах нормы и со-

ставляла $61,1\pm0,8\%$; у 14 (8,9%) пациентов выявлена одна зона гипокинезии ЛЖ, у 39 (24,7%) – 2, у 26 (16,4%) – 3 зоны и более. ФВ ЛЖ у пациентов с обструктивным поражением КА была меньше, чем в основной группе, и составила $56,2\pm0,7\%$ ($p=0,000$). У 25 (16,7%) пациентов группы сравнения выявлена одна зона гипокинезии, у 43 (28,7%) – 2 зоны; у статистически значимого большинства пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА – 58 (38,7%) выявлено 3 зоны гипокинезии ЛЖ и более ($p=0,000$).

У 32 (20,3%) пациентов основной группы и 47 (31,3%; $p=0,026$) группы сравнения течение заболевания осложнилось нарушениями ритма сердца. При этом угрожающие жизни аритмии диагностированы у статистически значимо большего числа пациентов с обструктивным поражением коронарного русла по сравнению с основной группой – 18 (12%) и 7 (4,4%) соответственно ($p=0,015$). ОСН диагностирована у 20 (12,7%) пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА, тогда как в группе сравнения признаки ОСН имели 57 (38%) пациентов ($p<0,001$). При сравнении частоты развития ОСН выявлено, что ОСН (класс II по классификации Killip) выявлена у 14 (9%) пациентов основной группы, ОСН (Killip III) – у 5 (3%), кардиогенный шок (ОСН Killip IV) – у 1 (0,6%) больного. В группе сравнения значительно больше было пациентов с ОСН: кардиогенный шок выявлен у 8 (5,3%) ($p=0,042$), отек легких (Killip III) – у 15 (10%; $p=0,037$), ОСН (Killip II) – у 34 (22,7%; $p=0,0003$).

Постинфарктная стенокардия чаще определялась у пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА – у 40 (26,7%) и 9 (5,7%) соответственно ($p<0,001$). Течение заболевания осложнилось формированием острой аневризмы ЛЖ у 11 (7%) пациентов основной группы и у 28 (18,7%) пациентов с ИМ и обструктивным поражением КА ($p=0,002$).

При анализе исходов заболевания выявлено, что в группе без обструктивного поражения КА умерших не было, все выписаны для дальнейшего наблюдения на амбулаторном этапе. В группе сравнения (ИМ с обструктивным поражением КА) умерли 2 пациента (один на 9-е сутки стационарного лечения, второй – на 11-е сутки; причиной смерти в обоих случаях была фибрилляция желудочков).

С целью определения ФР, ассоциированных с развитием ИМ в группе пациентов без обструктивного поражения КА, проведен многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ, в результате которого отобраны наиболее сильные факторы, вошедшие в итоговое уравнение регрессии (рис. 1; табл. 3).

Линейное уравнение регрессии имело следующий окончательный вид:

Таблица 3. Модель логистической регрессии

Параметры уравнения регрессии	Кон-станта	Возраст	СКФ	ОХС	ТГ	ЛНП	ЛВП	СРБ	ИМТ	Пол	Курение	Наслед-ственность	ГБ	СД
Коэффициент регрессии	-0,308	-0,0258	0,0456	2,763	0,3748	-4,147	-1,1516	0,1299	-0,008	0,3789	0,4272	0,6336	2,127	0,620
Отношение шансов	10,057	1,0262	0,9555	0,063	0,6874	64,9874	1,1637	0,8782	1,0088	1,4607	1,5329	1,8844	8,386	1,860

Таблица 4. Результаты адекватности модели классификации с помощью регрессионной модели

Наблюдаемый результат	ССО	Нет ССО	Число правильных прогнозов, %	Общее число правильных прогнозов, %	ОШ (95% ДИ)
ССО	58	7	89,2	80,2	11,3 (3,7–34,1)
Отсутствие ССО	11	15	57,7		

ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

$$y = -2,308 - 0,0258 \times \text{Возраст} + 0,0456 \times \text{СКФ} + 2,763 \times \text{ОХС} + 0,3748 \times \text{ТГ} - 4,174 \times \text{ЛНП} - 0,1516 \times \text{ЛВП} + 0,1299 \times \text{СРБ} - 0,0088 \times \text{ИМТ} + 0,3789 \times \text{ПолМ} + 0,4272 \times \text{Курение} + 0,6336 \times \text{Наследственность} + 2,127 \times \text{ГБ} + 0,620 \times \text{СД}$$

Анализ адекватности полученной регрессионной модели выявил ее высокую чувствительность – 89,2% (табл. 4).

Остаточные вероятности в среднем незначительно отличаются от ожидаемого нормального отклонения, что свидетельствует о высоком качестве регрессионной модели (рис. 1).

На основании полученных данных выявлено, что в группе пациентов с ИМ без обструктивного поражения коронарного русла наиболее ассоциированными с раз-

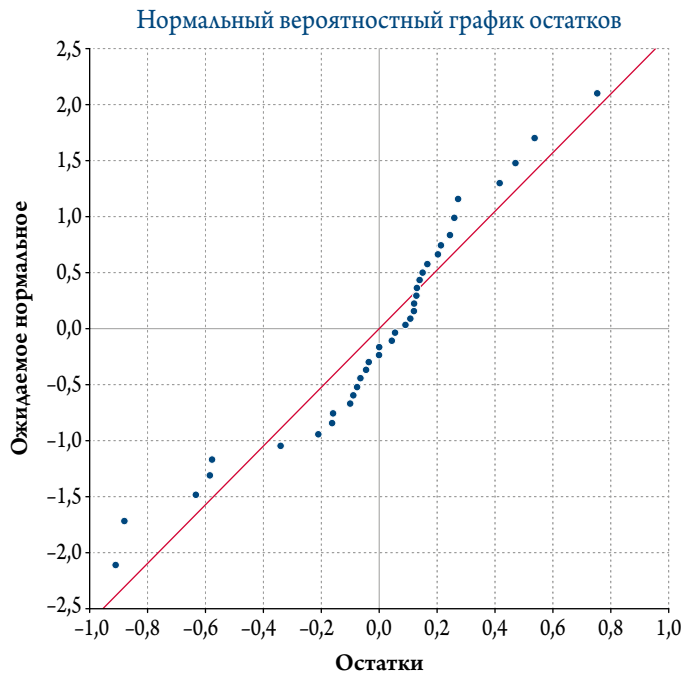
витием ИМ оказались такие факторы, как нарушение липидного обмена, мужской пол, курение, отягощенная по ИБС наследственность, наличие АГ и СД.

Обсуждение

Таким образом, частота развития ИМ без обструктивного поражения КА составляет 1,9%, что соответствует современным данным литературы, хотя исследования по представленному варианту ИМ в нашей стране немногочисленны. В результате исследования получены данные о том, что пациенты с ИМ без обструктивного поражения КА оказались моложе, чем с ИМ и стенозирующим атеросклерозом (p=0,003), в данной группе реже был диагностирован ИМпСТ (p=0,009). Традиционные ФР, такие как курение (p=0,000), отягощенная по ИБС наследственность (p=0,000), АГ, ожирение, ОНМК в анамнезе и СД 2-го типа, реже встречались у пациентов без обструктивного поражения КА. У пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА выявлен более низкий уровень тропонина, что определяется меньшей площадью повреждения миокарда, преобладанием не-Q-инфаркта. Более высокий уровень СРБ в рассматриваемой группе пациентов (p=0,030) свидетельствует о ведущей роли воспалительных и провоспалительных механизмов в развитии заболевания. Кроме того, пациенты основной группы имели более высокую ФВ ЛЖ (p=0,000), что служит проявлением гемодинамически значимого ремоделирования ЛЖ в связи с большей площадью ишемии миокарда в группе с обструктивным атеросклерозом КА. Тем не менее у пациентов с ИМ без обструктивного поражения КА наиболее частыми осложнениями ИМ были ОСН (12,7%), острая аневризма ЛЖ (6,69%) и нарушения ритма сердца (20,3%), хотя данные осложнения были более редкими, чем в группе с обструктивным поражением КА.

На основании данных многофакторного регрессионного анализа определены наиболее значимые факторы,

Рисунок 1. Графический результат логистического анализа (график остатков)



ассоциированные с развитием ИМ в группе без обструктивного поражения КА. Это нарушение липидного обмена, АГ, СД 2-го типа, мужской пол, а также курение и отягощенная по ИБС наследственность.

Полученные в ходе исследований данные представляют научный интерес для современной кардиологии и будут способствовать продолжению дальнейших исследований в этой области, а именно детального изучения механизмов развития, особенностей течения заболевания с целью оптимизации подходов к лечению ИМ без обструктивного поражения КА. Кроме того, очевидно, что необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с ИМ без обструктивного поражения КА, лечение таких пациентов должно базироваться на верифицированной причине каждого отдельного случая, а программы вторичной профилактики также должны быть персонализированы.

Выводы

1. Частота развития инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий составила 1,9%, что в целом соответствует данным литературы.
2. Пациенты с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий были более молодого возраста, с меньшей встречаемостью курения, отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сахарному диабету. Тем не менее частота развития ожирения

и артериальной гипертензии была сопоставима с таковой в группе имеющих обструктивный атеросклероз.

3. Наиболее значимой совокупностью факторов, ассоциированных с развитием инфаркта миокарда у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий, являются дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, мужской пол, а также курение и отягощенная по ишемической болезни сердца наследственность.
4. У пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий выявлен более высокий уровень С-реактивного белка, что определяет ведущую роль воспалительных и провоспалительных механизмов в развитии заболевания.
5. Наиболее частыми осложнениями у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий были острая сердечная недостаточность (12,7%), аневризма левого желудочка (6,69%) и нарушения ритма сердца (20,3%).

Финансирование статьи отсутствует.

Ограничения исследования отсутствуют.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.02.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(2):182–5. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x
2. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
3. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *European Heart Journal*. 2015;36(8):475–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu469
4. Safonova E.A., Sukmanova I.A. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINORCA). *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(2):89–97. [Russian: Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINORCA). *Клиническая медицина*. 2020;98(2):89–97]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97
5. Yoo SM, Jang S, Kim JA, Chun EJ. Troponin-Positive Non-Obstructive Coronary Arteries and Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Definition, Etiologies, and Role of CT and MR Imaging. *Korean Journal of Radiology*. 2020;21(12):1305–16. DOI: 10.3348/kjr.2020.0064
6. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, Wang Y, Pasupathy S, Messenger J et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *European Heart Journal*. 2020;41(7):870–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz403
7. Yakushin S.S. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):765–73. [Russian: Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):765–73]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773
8. Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Porkhanov V.A. Comparative analysis of demographic, anamnestic, clinical-laboratory and instrumental data in patients with myocardial infarction with and without obstructive lesion of coronary arteries. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33(4):69–75. [Russian: Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. *Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск)*. 2018;33(4):69–75]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-69-75
9. Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V., Markov V.A., Erlikh A.D. ST elevation acute coronary syndrome in non-obstructive lesion of coronary st elevation acute coronary syndrome in non-obstructive lesion of coronary arteries: data from the registry RE-CORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):15–21. [Russian: Рябов В.В., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Марков В.А., Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):15–21]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-15-21

10. Hoang T.H., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Meray I.A., Kobalava Zh.D. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Contemporary Diagnostic and Management Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;15(6):881–91. [Russian: Хонг Т.Х., Лазарев П.В., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):881-91]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891
11. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17(11):e875–87. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00426
12. Gasior P, Desperak A, Gierlotka M, Milewski K, Wita K, Kalarus Z et al. Clinical Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results from a Multicenter National Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2779. DOI: 10.3390/jcm9092779
13. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
14. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–908. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000670
15. Kafle RC, Jha GS, Sharma D, Alurkar VM. Prevalence of Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries in Western Nepal. *Nepalese Heart Journal*. 2020;17(2):39–42. DOI: 10.3126/njh.v17i2.32677
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038

Кушнарева Е. А.¹, Гаврилюк Н. Д.², Шугинова Т. Н.^{1,3}, Урумова Е. Л.¹,
Карелкина Е. В.², Симакова М. А.¹, Моисеенко Ф. В.³, Моисеева О. М.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,
НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов
медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИММУННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК: РЕЗУЛЬТАТЫ 3-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Цель	Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, на основании лабораторных и инструментальных методов обследования по данным 3-месячного наблюдения.
Материал и методы	В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включены 49 пациентов (25 мужчин и 24 женщины, средний возраст 65,6±8,7 и 64,3±9,6 года соответственно). Всем пациентам выполнен лабораторный скрининг (С-реактивный белок, тропонин I, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида), ЭхоКГ и УЗИ сонных артерий; 27 пациентов обследованы в динамике через 3 мес от начала противоопухолевой терапии. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus 8.0.3.
Результаты	Частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 16,3%. Выявлены достоверные изменения ЭхоКГ-параметров: ФВ ЛЖ; (p=0,017), увеличение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ (p=0,023) и увеличение индекса производительности ЛЖ (LIMP; p=0,016). Установлена зависимость степени изменения КСО (ΔКСО) от наличия в анамнезе хронической сердечной недостаточности (p=0,03), а также степени изменения ФВ (ΔФВ) от возраста на момент начала противоопухолевой терапии (p=0,006). Выявлено увеличение степени максимального стеноза в бассейне общей сонной артерии по данным УЗИ (p=0,018).
Заключение	Установлена высокая частота развития впервые возникших сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ИКТ, а также наличие изменений ряда ЭхоКГ-параметров и данных УЗИ сонных артерий.
Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиотоксичность; ингибиторы контрольных точек; систолическая дисфункция; атеросклероз
Для цитирования	Kushnareva E.A., Gavrilyuk N.D., Shuginova T.N., Urumova E.L., Karelkina E.V., Simakova M.A., Moiseenko F.V., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitors related cardiovascular toxicity: 3-month follow-up. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):23–31. [Russian: Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Урумова Е.Л., Карелкина Е.В., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Моисеева О.М. Сердечно-сосудистые осложнения при иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек: результаты 3-месячного наблюдения. <i>Кардиология</i> . 23;63(7):23–31].
Автор для переписки	Кушнарева Екатерина Алексеевна, E-mail: Kushnareva.cardio@gmail.com

Введение

На протяжении последнего десятилетия активно исследуются и внедряются в клиническую онкологическую практику препараты иммунной противоопухолевой терапии из группы ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа. Данные моноклональные антитела, связываясь со специфическими белками – цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном-4 (CTLA-4), белком, программирующим гибель клеток (PD-1), и лигандом к рецепторам PD-1 (PD-L1), – приводят к активации иммун-

ного противоопухолевого ответа. Подробный механизм действия ИКТ описан в предыдущих публикациях [1].

Благодаря внедрению этого вида современной противоопухолевой терапии удалось значительно повысить выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса, а также общую выживаемость пациентов с ранее малоперспективными в плане излечения злокачественными новообразованиями [2, 3].

В настоящее время Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов

США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировано 8 препаратов из группы ИКТ (ипилимумаб, тремелимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб); 1 отечественный препарат (пролголимаб) прошел регистрацию Минздрава России. Показания к применению ИКТ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами ежегодно расширяются. Только за 2022 г. FDA на основании результатов последних исследований одобрило 4 новых показания к ИКТ, в том числе новый анти-CTLA4 ингибитор тремелимумаб [4–7].

В последние годы, благодаря исследованиям в области кардиоонкологии, понимание ИКТ-ассоциированных сердечно-сосудистых побочных эффектов выходит за рамки воспалительных заболеваний сердца (миокардита, перикардита, миоперикардита), на которых было сконцентрировано основное внимание на протяжении многих лет [8–10]. Так, на фоне терапии ИКТ могут развиваться инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца, синдром такоцубо, ишемический инсульт. Поздние последствия иммунной противоопухолевой терапии изучены в меньшей степени. К ним относят сердечную недостаточность (СН) невоспалительного генеза, прогрессирование атеросклероза и артериальную гипертензию. Все перечисленные осложнения в большом проценте случаев приводят к отмене высокоэффективной противоопухолевой терапии и нередко становятся причинами летальных исходов [11–13].

В настоящее время нет единого понимания механизмов развития осложнений иммунной противоопухолевой терапии ИКТ. Предположительно активация иммунного ответа, которая лежит в основе большинства иммуноопосредованных побочных эффектов, может быть сопряжена с реализацией непосредственно противоопухолевого эффекта иммунной терапии. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований, демонстрирующих воспроизводимую положительную корреляцию между противоопухолевым ответом на терапию и развитием иммуноопосредованных побочных эффектов [14]. Дополнительное косвенное подтверждение этой гипотезы заключается в наличии идентичных участков Т-клеточных рецепторов и/или функциональных транскриптов в опухолевых клетках и незлокачественных тканях, пораженных токсичностью [15]. Что касается механизмов развития непосредственно сердечно-сосудистых осложнений (ССО), то в недавнем исследовании была подтверждена ведущая роль Т-клеток CD8+ в развитии воспаления миокарда на фоне ИКТ и продемонстрировано наличие в периферической крови пациентов с ИКТ-ассоциированными миокардитами Т-клеток, скомпрометированных специфическим для ткани сердца белком α -миозином [16]. Кроме того, существует ряд экспери-

ментальных работ, демонстрирующих наличие экспрессии белка PD-L1 на поверхности поврежденных кардиомиоцитов, который реализует защитную функцию в отношении развития воспалительных заболеваний миокарда [17, 18]. Таким образом, активация в миокарде передачи сигнала PD-1/PD-L1 в ответ на механическое повреждение может быть частью системного процесса, препятствующего элиминации функционально активных, но поврежденных кардиомиоцитов, сохраняющих возможность выполнять основные функции. В то же время при проведении иммунной противоопухолевой терапии ИКТ данный механизм создает дополнительные мишени в миокарде для моноклональных антител. Тем не менее клиническое значение наличия исходной сердечно-сосудистой патологии и ее влияние на степень риска развития осложнений ИКТ до конца не ясны.

Согласно последним совместным Европейским рекомендациям (ESC/EHA/ESTRO/IC-OS) по кардиоонкологии для ИКТ, в отличие от ряда других потенциально кардиотоксичных препаратов, не представлена индивидуальная шкала оценки риска развития ССО. При этом деление пациентов группы низкого и высокого риска осуществляется исходя из наличия в анамнезе двойной блокады контрольных точек иммунного ответа, применения ИКТ с другой кардиотоксичной терапией, а также наличия ИКТ-ассоциированных не-ССО, предшествующих дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевого лечения или предшествующих ССЗ [19]. Данные заключения сделаны преимущественно на основании результатов ретроспективных, обсервационных исследований, которые были сконцентрированы на поиске факторов риска (ФР) развития ИКТ-ассоциированных миокардитов. Как отмечалось ранее, речь может идти о более широком спектре угрожающих жизни осложнений иммунной противоопухолевой терапии. Кроме того, имеются доказательства, что предшествующая сердечно-сосудистая патология, ожирение и сахарный диабет могут повышать вероятность развития осложнений. Однако эти данные противоречивы и нуждаются в подтверждении проспективных исследований [20, 21].

Цель

Анализ состояния сердечно-сосудистой системы у онкологических пациентов, получающих иммунную противоопухолевую терапию ИКТ иммунного ответа, на основании лабораторных и инструментальных методов обследования по данным 3-месячного наблюдения.

Материал и методы

В данной статье мы представляем промежуточные результаты первого многоцентрового проспективного наблюдательного исследования с комплексной оценкой сер-

дечно-сосудистой системы у пациентов, получающих терапию ИКТ.

В исследование включены 49 пациентов (25 мужчин и 24 женщины, средний возраст составил $65,6 \pm 8,7$ и $64,3 \pm 9,6$ года соответственно).

В исследование включали пациентов, имеющих следующие критерии: верифицированный диагноз злокачественной опухоли, требующей терапии ИКТ; возраст старше 18 лет; общее состояние пациента по шкале ECOG 0–2; наличие подписанного информированного согласия на обследование сердечно-сосудистой системы на протяжении курса терапии моноклональными антителами.

Критериями отказа от включения являлись наличие текущей неконтролируемой инфекции; отсутствие возможности выполнения регулярных визитов к кардиологу для оценки текущего состояния.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Все пациенты, включенные в исследование, получали противоопухолевую терапию в городских онкологических диспансерах Санкт-Петербурга, обследование сердечно-сосудистой системы проводилось на базе НМИЦ

им. В. А. Алмазова до начала противоопухолевой терапии (n=49) и через 3 мес (n=27) после ее начала.

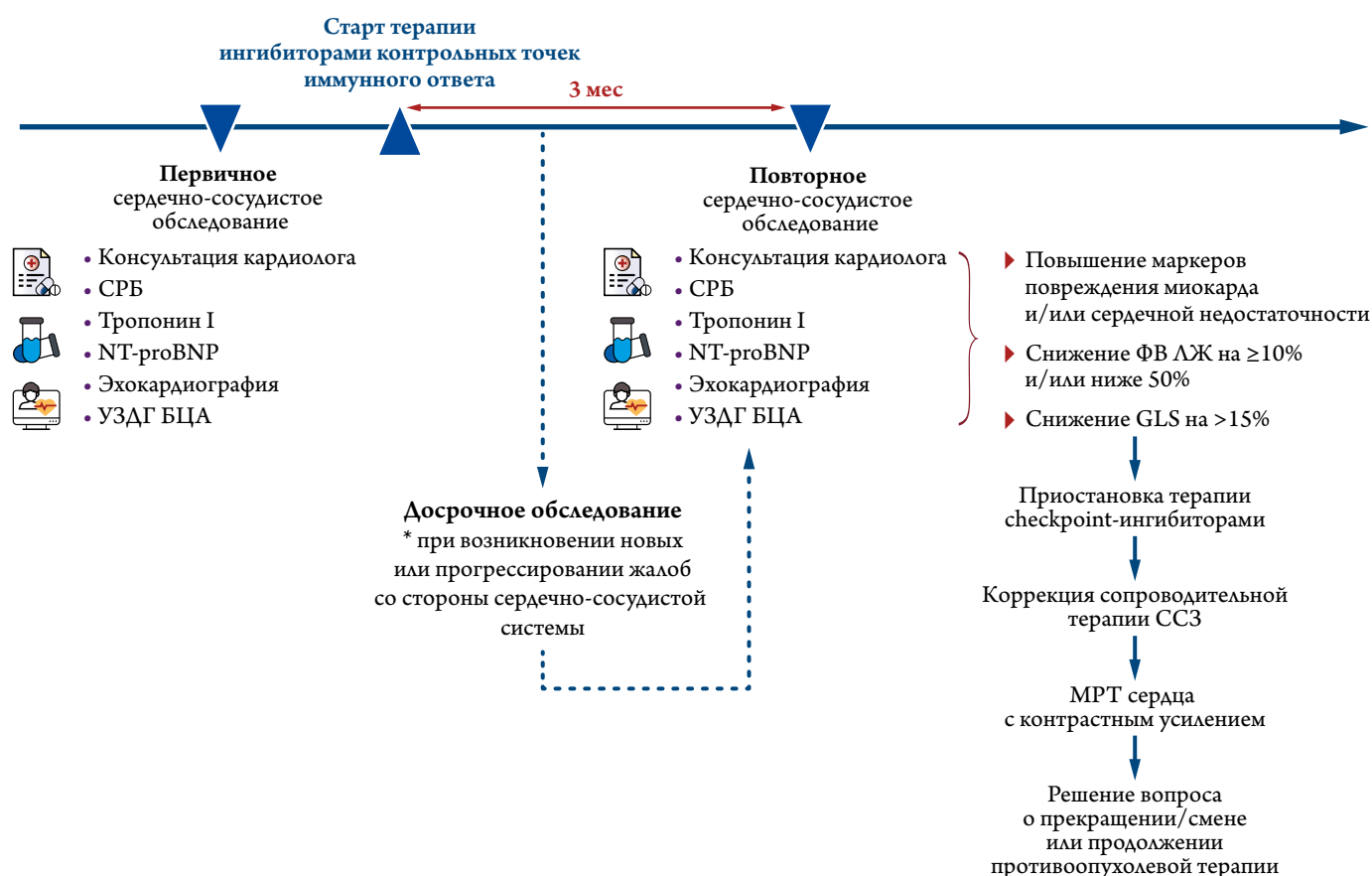
Обязательный объем обследования согласно дизайну исследования (рис. 1) включал оценку лабораторных показателей (С-реактивный белок – СРБ, тропонин I, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP), ЭхоКГ и УЗИ сонных артерий (СА).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 12032020 от 16 марта 2020 г.).

Лабораторные методы исследования

Уровень СРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе CobasIntegra 400+ турбидиметрическим методом (C-Reactive Proteine Latex). Оценку сывороточной концентрации NT-proBNP выполняли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys. Оценку уровня высокочувствительного тропонина I осуществляли при помощи тест-систем Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I на автоматическом анализаторе Abbott Architect i2000.

Рисунок 1. Дизайн исследования



СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; БЦА – брахиоцефальные артерии; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ.

Таблица 1. Основные клинические характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Мужчины (n=25)	Женщины (n=24)	p
Возраст, годы	65,6±8,7	64,3±9,6	0,610
Рост, см	176,0 [170,0; 178,0]	159,0 [153,5; 164]	0,001
Масса тела, кг	75,3±11,4	65,4±14,4	0,009
Индекс массы тела, кг/м ²	24,8±4,0	25,9±5,9	0,469
Первичная опухолевая локализация, n (%)			
Меланома	2 (8)	7 (29,1)	0,074
Легкие	11 (44)	10 (41,7)	0,906
Мочевыделительная система	4 (16)	3 (12,5)	1,000
Голова и шея	4 (16)	1 (4,2)	0,349
Иные локализации	5 (20)	3 (12,5)	0,702
Характер противоопухолевой терапии (группы препаратов), n (%)			
АнтиCTLA4	1 (4)	0	1,000
АнтиCTLA4 + антиPD-1	5 (20)	3 (12,5)	0,702
АнтиPD-1	13 (52)	16 (66,7)	0,296
АнтиPD-L1	6 (24)	5 (20,8)	1,000
Исходные сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
Нет исходных ССЗ	7 (28)	5 (20,8)	0,559
Гипертоническая болезнь	13 (52)	16 (66,7)	0,296
Ишемическая болезнь сердца	4 (16)	3 (12,5)	0,726
ПИКС	2 (8)	2 (8,3)	0,966
Хроническая сердечная недостаточность	5 (20)	6 (25)	0,675
Фибрилляция предсердий	1 (4)	1 (4,2)	0,977
Сахарный диабет 2-го типа/нарушение толерантности к глюкозе	4 (16)	3 (12,5)	0,726
Ожирение	3 (12)	7 (29,1)	0,136

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Инструментальные методы исследования

Серии ЭхоКГ выполнялись одним врачом-исследователем на аппарате Vivid 7 по стандартному эхокардиографическому протоколу согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы. Оценку линейных размеров левого желудочка проводили из парастернальной проекции по длинной оси. Измерение объемных показателей левого желудочка выполняли в В-режиме из апикальной двух- и четырехкамерной проекций. ФВ ЛЖ оценивалась по модифицированному методу Симпсона. Кроме того, оценивали глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS), которую определяли как относительное изменение длины миокарда ЛЖ между концом диастолы и концом систолы с применением технологии спекл-трекинг, и индекс производительности ЛЖ (LIMP), для определения которого замеряли время изоволюмического сокращения, изоволюмического расслабления и интерва-

лы времени выброса по одному и тому же сердечному циклу с применением импульснoво-лнoвого спектрального доплера.

Согласно дизайну настоящего исследования, факт развития кардиотоксичности констатировали при наличии абсолютного снижения ФВ на более чем 10% до уровня ниже 50% или относительного снижения GLS на 15% от исходного уровня.

УЗИ СА выполняли на аппарате высокого разрешения Vivid 7 с использованием линейного датчика (7 МГц). Толщину интимы-медиа (ТИМ) измеряли на расстоянии 1 см от бифуркации общей СА в бассейне правой и левой общей СА. ТИМ определяли как расстояние между первой и второй эхогенными линиями артерии. При наличии атеросклеротического поражения учитывали участок максимального стеноза в бассейне правой и левой СА, доступный для визуализации.

Статистический анализ данных

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программного обеспечения StatPlus 8.0.3. Количественные показатели при объеме выборки менее 50 оценивали на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественных показателей описание выполняли с помощью среднего арифметического значения (М) и стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала (ДИ). В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, описание выполняли с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей – Ме [Q1; Q3]. Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение, при условии равенства дисперсий применяли критерий t Стьюдента. При сравнении нормально распределенных количественных переменных для двух попарно связанных выборок использовали парный критерий t Стьюдента. Сравнение количественных переменных с распределением, отличным от нормального, осуществляли с применением критерия U Манна-Уитни. Для сравнения количественных переменных с распределением, отличным от нормального, для двух попарно связанных выборок был использован критерий Вилкоксона. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и их процентных долей в общей выборке. Сравнение бинарных переменных для двух связанных совокупностей проводили при помощи теста МакНемара. Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика исследуемых лабораторно-инструментальных параметров

Показатель	Исходно	n	Через 3 мес	n	p*
Лабораторные данные					
СРБ, мг/л	8,55 [2,8; 51,2]	49	4,7 [2,2; 15,2]	27	0,263
Тропонин I, нг/мл	0,003 [0,001; 0,007]	49	0,003 [0,001; 0,006]	27	0,209
NT-proBNP, пг/мл	208,9 [104,3; 512,1]	49	197,95 [106,2; 275,5]	27	0,458
Эхокардиографические данные					
Аорта, мм	35 [33; 37]	49	35 [33; 38]	27	0,085
Левое предсердие, мм	40,0 [35,0; 44,0]	49	37,5 [34,6; 43,3]	27	0,763
ИОЛП, мл/м ²	31,1 [25,0; 38,9]	46	33,3 [29,1; 40,5]	27	0,252
МЖП, мм	10 [9; 12]	49	10 [10; 11]	27	0,375
ЗС, мм	9 [9; 10]	49	9 [9; 9]	27	0,161
Масса миокарда, г	156 [132,8; 175,2]	49	173,2 [148,1; 181,9]	26	0,861
ИММ, г/м ²	89,3 [77,8; 102,4]	49	92,4 [84,3; 100,6]	26	0,900
ОТС, отн.ед.	0,42 [0,38; 0,44]	49	0,39 [0,37; 0,42]	26	0,079
КДО, мл	105 [84; 117]	49	105 [92; 118]	27	0,387
КСО, мл	39 [30; 46]	49	41 [35; 46]	27	0,023
ФВ, %	63 [59; 66]	49	62 [58; 65]	27	0,017
TAPSE	2,2 [2,1; 2,5]	49	2,3 [1,9; 2,4]	27	0,567
TAVs, см/с	12,0 [11,0; 13,5]	45	12,0 [11,0; 14,1]	27	0,851
рСДЛА, мм рт. ст.	30 [25; 32]	41	29 [25; 35]	23	0,379
Максимальная скорость на АК, м/с	1,3 [1,2; 1,5]	49	1,3 [1,09; 1,5]	27	0,880
Максимальный градиент на АК, мм рт. ст.	7,0 [5,7; 9,0]	49	6,1 [4,9; 8,7]	27	0,737
Ve/Va, отн.ед.	0,85 [0,60; 1,27]	47	0,92 [0,82; 1,17]	25	0,696
Tdec, мс	207,0 [148,3; 246,0]	49	225,0 [159,5; 267,0]	27	0,946
GLS, %	-18,5 [-20,3; -15,0]	37	-18,0 [-20,3; -16,0]	23	0,961
LIMP	0,47 [0,43; 0,54]	35	0,54 [0,48; 0,64]	22	0,016

p* – сравнение попарно связанных выборок. АК – аортальный клапан; ЗС – задняя стенка; ИММ – индекс массы миокарда; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; МЖП – межжелудочковая перегородка; ОТС – относительная толщина сердца; рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; СРБ – С-реактивный белок; GLS – глобальная продольная деформация; Ve/Va – соотношение скоростей потоков Е и А трансмитрального кровотока; Tdec – время полураспада пика Е митрального кровотока; LIMP – индекс производительности левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Результаты

За период 3-месячного наблюдения из исследования выбыл 21 пациент: 8 – по причине смерти (в том числе от сердечно-сосудистых причин: острая тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, острая СН), 4 – по причине прогрессирования основного заболевания, 2 – из-за развития не-ССО, потребовавших остановки терапии, 6 – по иным (бытовым) причинам. У одной пациентки после первичного обследования отложена иммунотерапия вследствие выявленного тяжелого аортального стеноза, требующего хирургической коррекции. Продолжили терапию и обследованы повторно в полном объеме 27 пациентов.

У 8 (16,3%) пациентов в течение 3 мес отмечены впервые возникшие ССО: острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК (n=4), ТЭЛА (n=2), фибрилляция предсердий – ФП (n=1) и смерть по причине острой СН (n=1). У 2 (4,1%) пациентов развилась бессимптомная кардиотоксичность по данным ЭхоКГ, соответствующая описанным критериям.

Анализ изучаемых параметров в динамике (табл. 2) не выявил статистически значимых различий в лабораторных показателях (уровни СРБ, тропонина I, NT-proBNP).

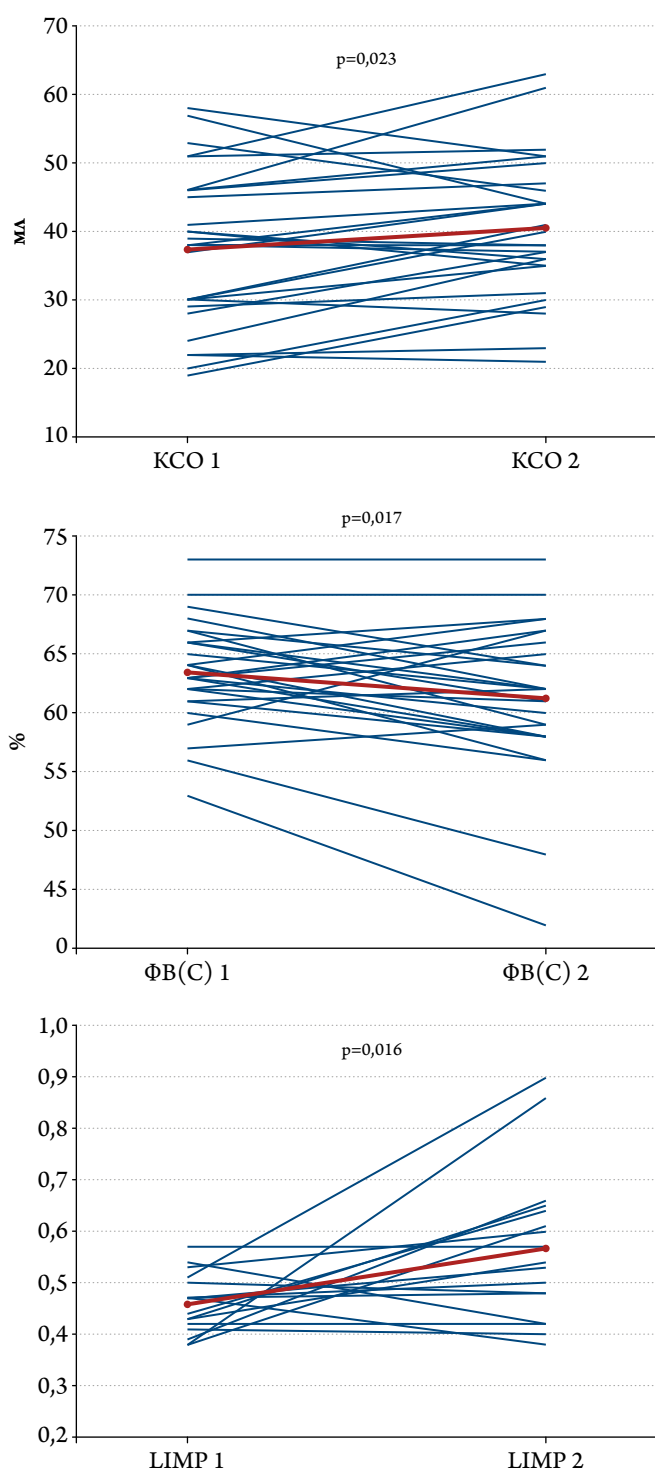
При оценке изменений параметров ЭхоКГ анализ попарно связанных выборок выявил достоверное снижение ФВ ЛЖ с 63,5 [53; 73] до 61,3 [42; 73] % (p=0,017), увеличение КСО ЛЖ с 37,3 [19; 58] до 40,5 [21; 63] мл (p=0,023) и увеличение LIMP с 0,46 [0,38; 0,57] до 0,57 [0,38; 0,90] (p=0,016; рис. 2).

Проведен анализ зависимости степени изменения (дельта, Δ) параметров ЭхоКГ (ΔКСО, ΔФВ и ΔLIMP) от пола, возраста, характера противоопухолевой терапии и отдельных ССЗ.

При сравнении двух групп по количественному показателю выявлена зависимость ΔКСО от наличия в анамнезе хронической СН на момент начала терапии со значениями ΔКСО 5±5 в группе пациентов без СН и -2±8 в группе пациентов с СН (p=0,03).

По результатам линейного регрессионного анализа для ΔФВ выявлена статистически значимая зависимость

Рисунок 2. Графики пар ЭхоКГ-параметров со статистически значимыми изменениями в динамике

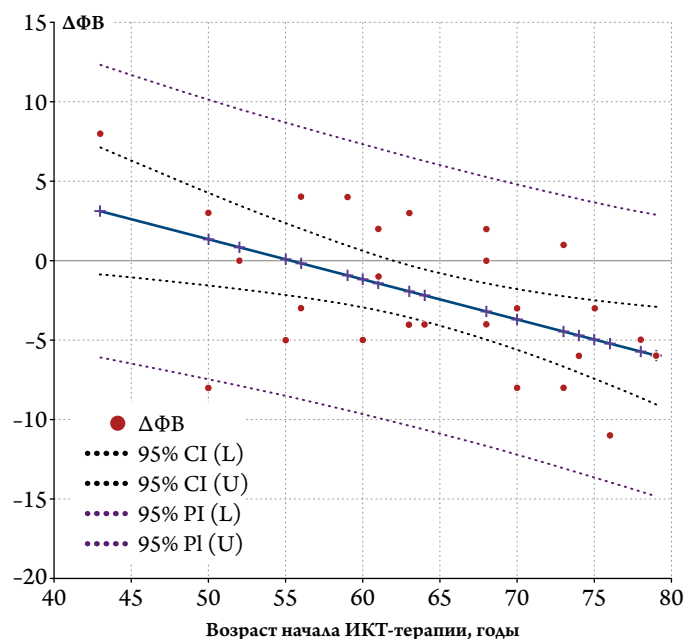


КСО – конечный систолический объем; КСО 1 – исходно; КСО 2 – через 3 мес; ФВ (С) – фракция выброса левого желудочка по Симпсону; ФВ 1 – исходно; ФВ 2 – через 3 мес; LIMP – индекс производительности миокарда левого желудочка; LIMP 1 – исходно; LIMP 2 – через 3 мес.

от возраста пациентов на момент начала противоопухолевой терапии (рис. 3), которая выражается следующей формулой:

$$\Delta\text{ФВ} = 13,92982 - 0,25176 \times \text{возраст} \quad (p=0,006).$$

Рисунок 3. Зависимость $\Delta\text{ФВ}$ от возраста на момент начала ИКТ-терапии



CI – 95% доверительный интервал; PI – 95% интервал прогнозирования; ИКТ – ингибиторы контрольных точек.

Чем старше исходный возраст пациента, тем больше отрицательное значение $\Delta\text{ФВ}$, что отображает большее снижение ФВ ЛЖ в динамике.

По результатам анализа УЗИ СА через 3 мес наблюдения не выявлено статистически значимого увеличения ТИМ, которая составила справа $0,82 \pm 0,34$ мм исходно и $0,68 \pm 0,17$ мм в динамике ($p=0,634$), слева – $0,76 \pm 0,23$ мм исходно и $0,66 \pm 0,13$ мм в динамике ($p=0,776$). Нами получено статистически значимое увеличение степени стеноза в бассейне общей СА справа преимущественно за счет появления новых атеросклеротических бляшек – АСБ ($p=0,018$). При этом отмечена тенденция к появлению новых АСБ с обеих сторон: доля пациентов с атеросклеротическим поражением в бассейне общей СА составила 42,9% исходно и 57,1% через 3 мес ($p=0,083$).

Обсуждение

В настоящее время представлены единичные проспективные исследования, оценивающие динамику лабораторных и эхокардиографических параметров у онкологических пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии.

По результатам проведенного нами исследования, частота развития ССО, впервые возникших на фоне терапии ИКТ иммунного ответа, составила 16,3%. Без учета тромбозомболических осложнений, связь которых с назначением иммунотерапии ранее не установлена, частота событий составила 12,3% [22]. Полученные данные кор-

релируют с результатами крупного ретроспективного исследования, в котором общая частота нетромбоэмболических ССО составила 12,9% с преобладанием ОНМК (4,6%), СН (3,5%) и ФП (2,1%) [12].

Согласно совместным Европейским рекомендациям ESC/EHA/ESTRO/IC-OS 2022 г. [19] и согласованному мнению российских экспертов по токсичности противоопухолевой терапии 2021 г. [23], определение исходного уровня тропонина I и NT-proBNP является обязательной стратегией определения риска развития ССО и рекомендовано для динамического контроля на фоне терапии ИКТ. Статистически значимая динамика изучаемых лабораторных показателей (СРБ, тропонин I, NT-proBNP) в течение 3-месячного наблюдения не выявлена, а также не продемонстрирована их прогностическая значимость в отношении вероятности развития ССО. Тем не менее в недавно опубликованном ретроспективном исследовании у пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, повышенные уровни тропонина I до начала иммунотерапии были независимым предиктором развития тяжелых ССО, которые включали миокардиты, острый коронарный синдром, СН, венозные тромбозы, госпитализацию и смерть от ССЗ [24]. В нашем же исследовании у всех включенных пациентов исходно имелся нормальный уровень тропонина I, что не позволило оценить прогностическую ценность повышенного уровня маркера повреждения миокарда у пациентов до начала терапии ИКТ.

Нами продемонстрировано наличие бессимптомного статистически значимого снижения ФВ, а также увеличения КСО и LIMP. Изменение этих показателей свидетельствует о прогрессирующей систолической дисфункции ЛЖ в процессе лечения. Однако прогностическая ценность перечисленных параметров может быть определена только при более длительном наблюдении. Отдельного внимания заслуживает отсутствие статистически значимого изменения GLS на фоне иммунотерапии в рамках данного исследования, несмотря на более высокую чувствительность метода в отношении определения кардиотоксичности на фоне других противоопухолевых препаратов [25]. Ввиду ограничений метода доля пациентов, подвергшихся исходному и динамическому определению GLS, была меньше, что, вероятно, не дало возможности получить статистически значимые различия. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении на большей выборке.

Нами получены парадоксальные данные зависимости динамического изменения КСО от наличия в анамнезе хронической СН на момент начала противоопухолевой терапии. Для пациентов без анамнеза СН Δ КСО была статистически значимо меньше, чем у пациентов с диагностированной СН, т.е. в группе пациентов без анамнеза СН наблюдался более выраженный прирост КСО.

В ряде ретроспективных исследований и систематических анализов показана роль предшествующих ССЗ, в том числе хронической СН, в повышении риска развития иммунных осложнений терапии ИКТ [11, 18]. В том числе представлена шкала оценки риска развития ИКТ-ассоциированного миокардита, в которой анамнез СН является одним из трех оцениваемых параметров, влияющих на вероятность развития события [11]. Однако указанные работы оценивали ФР только воспалительных осложнений противоопухолевого лечения. В то же время ретроспективный анализ развития ССО, в том числе невоспалительного генеза, показал, что наличие у пациентов хронической СН в анамнезе не влияло на вероятность развития любых ССО (отношение шансов 0,88; 95% ДИ 0,72–1,08) [12]. Выявление парадоксальной зависимости по данным проведенного нами исследования можно объяснить тем, что до начала иммунной терапии все пациенты были консультированы кардиологом по итогам комплексного обследования сердечно-сосудистой системы с соответствующей коррекцией медикаментозной терапии, включая назначение по показаниям ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, которые в ряде исследований неоднократно демонстрировали кардиопротективный эффект на фоне различных противоопухолевых препаратов [26, 27]. Однако исследований, подтверждающих кардиопротективные свойства перечисленных препаратов у пациентов на фоне противоопухолевой иммунотерапии, нет.

Выявленная нами зависимость степени изменения ФВ (Δ ФВ ЛЖ) от возраста пациентов на момент начала терапии ИКТ находит подтверждение в ряде ранее опубликованных ретроспективных исследований. Ранее показано, что более старший возраст на момент лечения может быть фактором, повышающим вероятность развития как воспалительных, так и невоспалительных ССО, таких как СН и ФП [11, 12]. Однако в ряде других работ аналогичную закономерность получить не удалось [28, 29]. Различия полученных результатов могут быть обусловлены особенностями дизайна исследований и включенных выборок. Так, в описанном ранее исследовании, которое на основании полученных результатов представило шкалу оценки риска развития ИКТ-ассоциированных миокардитов, возраст включенных пациентов был старше, чем в аналогичных работах, получивших отрицательные результаты. При этом возрастным порогом, влияющим на риск развития события, был возраст старше 80 лет [11]. В то же время в другом ретроспективном исследовании оценивалась прогностическая ценность возрастного порога старше 65 лет, который не проявился как независимый ФР развития кардиотоксичности [29].

В ряде исследований LIMP оценивался в контексте развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

Подтверждено, что данный эхокардиографический параметр может превосходить значение ФВ в выявлении ранней субклинической кардиотоксичности. Так, статистически значимое повышение ЛМР наблюдалось в процессе наблюдения и было ассоциировано с развитием субклинической систолической дисфункции ЛЖ [30]. По результатам нашего исследования, наравне со снижением ФВ было установлено статистически значимое увеличение ЛМР после 3 мес иммунной противоопухолевой терапии. Это также свидетельствует в пользу развития у пациентов систолической дисфункции ЛЖ.

В последние годы все больше внимания уделяется вопросам прогрессирования атеросклероза и развития ишемических ССО у пациентов на фоне иммунной противоопухолевой терапии ИКТ. По результатам серии УЗИ нами получены данные об увеличении степени максимального стеноза в бассейне общей СА справа и тенденции к появлению новых АСБ с обеих сторон. В крупнейшем ретроспективном исследовании, посвященном изучению связи иммунотерапии с течением атеросклероза, получены данные о большей частоте развития инфаркта миокарда и ишемических инсультов у пациентов, получавших ИКТ, по сравнению с пациентами, получающими другие виды противоопухолевой терапии [13]. Помимо этого, представлены результаты анализа серий компьютерной томографии пациентов с меланомами с оценкой объема АСБ. Показано, что темпы прироста АСБ до начала терапии ИКТ были в 3 раза ниже, чем после ее инициации: 2,1%/год против 6,7%/год.

Основным ограничением представленного исследования является малая выборка пациентов, подвергшихся динамическому контролю, из-за высоких показателей прогрессирования онкопатологии и летальности, несмотря на получаемую высокоэффективную противоопухолевую терапию.

В последние годы на основании анализов серий клинических случаев и экспериментальных исследований выдвигаются предположения о различной степени ри-

ска развития ССО иммунной противоопухолевой терапии в зависимости от групп ИКТ. Так, имеются данные о более тяжелом течении и худшем прогнозе ИКТ-ассоциированных миокардитов у пациентов на фоне двойной блокады (анти-CTLA-4 + анти-PD-1) [31]. Кроме того, в рамках эксперимента показано, что последовательная или одновременная блокада анти-PD-1 и анти-PD-L1 приводит к значительному увеличению количества клеток воспаления в миокарде [32].

Заключение

Промежуточные результаты проспективного наблюдения за онкологическими пациентами на фоне иммунной противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек демонстрируют высокую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и наличие бессимптомных изменений по данным эхокардиографии и ультразвукового исследования сонных артерий. Полученные результаты свидетельствуют о наличии скрытых ранних изменений сердечно-сосудистой системы, которые при дальнейшем наблюдении могут иметь прогностическую ценность в отношении риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее проспективное наблюдение с включением большего числа пациентов для сравнения клинических изменений в динамике, в том числе между группами противоопухолевой терапии, актуально и может дополнить и расширить представление о группах повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.01.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kushnareva E.A., Gavrilyuk N.D., Shuginova T.N., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):35–43. [Russian: Кушнарева Е.А., Гаврилюк Н.Д., Шугинова Т.Н., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с иммунной противоопухолевой терапией Checkpoint-ингибиторами. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):35–43]. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-35-43
2. Orlova K.V., Fedyanin M.Yu., Simanenko K.E., Dergunov A.S., Goldshmidt P.R., Saydullaeva A.F. et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prololigimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):413–25. [Russian: Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф. и др. Эффективность 1-й линии терапии прололимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA "FORteca Real practice Assessment". Современная Онкология. 2022;24(4):413–25]. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202035
3. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEY-NOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2019;20(9):1239–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2
4. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surgery and Nutrition. 2022;11(4):592–6. DOI: 10.21037/hbsn-22-143
5. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab

- in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(1):24–34. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970
6. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability–High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
7. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1973–85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
8. Kushnareva E.A., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitor myo- carditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiol- ogy*. 2020;25(11):185–91. [Russian: Кушнарева Е.А., Моисее- ва О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибитора- ми контрольных точек: систематический анализ клинических слу- чаев. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):185-91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3910
9. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systemat- ic review of case reports. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2021;70(10):3041–53. DOI: 10.1007/s00262-021-02938-z
10. Salem J-E, Manouchiehi A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmaco- vigilance study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
11. Oren O, Yang EH, Molina JR, Bailey KR, Blumenthal RS, Kopecky SL. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(12):1920–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.016
12. Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, Jain C, Patil N, Shen T et al. Car- diovascular adverse events are associated with usage of immune check- point inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ES- MO Open*. 2021;6(5):100252. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100252
13. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascu- lar Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299– 311. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981
14. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, At- kinson V et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Mel- anoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Sec- ondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6(4):519–27. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5570
15. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S et al. Associa- tion of Checkpoint Inhibitor–Induced Toxic Effects With Shared Can- cer and Tissue Antigens in Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA On- cology*. 2019;5(7):1043–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402
16. Axelrod ML, Meijers WC, Screver EM, Qin J, Carroll MG, Sun X et al. T cells specific for α -myosin drive immunotherapy-related myocar- ditis. *Nature*. 2022;611(7937):818–26. DOI: 10.1038/s41586-022- 05432-3
17. Lucas JA, Menke J, Rabacal WA, Schoen FJ, Sharpe AH, Kelley VR. Programmed Death Ligand 1 Regulates a Critical Checkpoint for Au- toimmune Myocarditis and Pneumonitis in MRL Mice. *The Jour- nal of Immunology*. 2008;181(4):2513–21. DOI: 10.4049/jimmu- nol.181.4.2513
18. Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A, Mitrofanova L, Moisee- va O. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8:759972. DOI: 10.3389/fcvm.2021.759972
19. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology de- veloped in collaboration with the European Hematology Associa- tion (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Soci- ety (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
20. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(16):1755–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037
21. Nosedà R, Ruinelli L, Van Der Gaag LC, Ceschi A. Pre-Existing Car- diovascular Conditions as Clinical Predictors of Myocarditis Report- ing with Immune Checkpoint Inhibitors: A VigiBase Study. *Cancers*. 2020;12(11):3480. DOI: 10.3390/cancers12113480
22. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial throm- boembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systemat- ic review. *Thrombosis Research*. 2020;196:444–53. DOI: 10.1016/j. thromres.2020.09.038
23. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Bally- uzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti- cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллазек М.Ф., Баринаова И.В. и др. Согласованное мнение Рос- сийских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сер- дечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Рос- сийский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152-233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
24. Waissengein B, Abu Ata B, Merimsky O, Shamai S, Wolf I, Arnold JH et al. The predictive value of high sensitivity troponin measurements in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clinical Re- search in Cardiology*. 2023;112(3):409–18. DOI: 10.1007/s00392- 022-02118-8
25. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Fursov S.A., Shkol- nik L.D., Gendlin G.E. et al. Possibilities of modern echocardiograph- ic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of che- motherapy drugs anthracycline series in cancer patients. *Kardiolo- giia*. 2017;57(S4):31–7. [Russian: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Фурсов С.А., Школьник Л.Д., Гендлин Г.Е. и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотера- певтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. *Кардиология*. 2017;57(S4):31-7]. DOI: 10.18087/car- dio.2417
26. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, De Barros Wanderley MR, Das Does Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2281–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
27. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemo- therapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
28. Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, Seals A, Shapiro MD, Vasu S. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Car- dio-Oncology*. 2022;8(1):3. DOI: 10.1186/s40959-022-00130-5
29. Chen X, Jiang A, Zhang R, Fu X, Liu N, Shi C et al. Immune Check- point Inhibitor-Associated Cardiotoxicity in Solid Tumors: Re- al-World Incidence, Risk Factors, and Prognostic Analysis. *Front- iers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:882167. DOI: 10.3389/ fcvm.2022.882167
30. Ayhan SS, Özdemir K, Kayrak M, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Eren Ö et al. The evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Com- parison of Doppler and tissue Doppler-derived myocardial perfor- mance index. *Cardiology Journal*. 2012;19(4):363–8. DOI: 10.5603/ CJ.2012.0066
31. Moslehi JJ, Salem J-E, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. In- creased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associat- ed myocarditis. *The Lancet*. 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/ S0140-6736(18)30533-6
32. Liu S-Y, Huang W-C, Yeh H-I, Ko C-C, Shieh H-R, Hung C-L et al. Sequential Blockade of PD-1 and PD-L1 Causes Fulminant Cardio- toxicity – From Case Report to Mouse Model Validation. *Cancers*. 2019;11(4):580. DOI: 10.3390/cancers11040580

Гриценко О. В.¹, Чумакова Г. А.², Трубина Е. В.¹¹ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Роль эпикардального ожирения в развитии диастолической дисфункции левого желудочка

Цель	Изучить влияние эпикардальной жировой ткани на риск развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с висцеральным ожирением.
Материал и методы	Ожирение приводит к развитию ДД ЛЖ и служит одной из основных причин сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ. Однако вклад эпикардальной жировой ткани в развитие ДД изучен недостаточно. В исследование был включен 101 мужчина с общим ожирением (средний индекс массы тела $32,9 \pm 3,6$ кг/м ²). В зависимости от степени выраженности эпикардального ожирения (ЭО) выделены 2 группы: 1-я группа – пациенты с толщиной эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) 7 мм и более (n=70), 2-я группа – пациенты с тЭЖТ менее 7 мм (n=31). При этом артериальная гипертензия, сахарный диабет, коронарный атеросклероз и наличие нарушений диастолической функции ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) служили критериями исключения. В начале исследования у всех пациентов оценивалась диастолическая функция, а также механика ЛЖ с помощью метода спекл-трекинг ЭхоКГ. Через $4,7 \pm 0,3$ года изучаемые параметры ЭхоКГ были оценены повторно.
Результаты	Исходно у пациентов в обеих изучаемых группах не выявлено статистически значимых различий показателей ЭхоКГ, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ (индекс объема левого предсердия, скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле, максимальная скорость трикуспидальной регургитации и отношение скорости Е трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана Е/е'). Однако наблюдалось статистически значимое повышение скорости раскручивания ЛЖ до $-122,11$ [$-142,0$; $-116,0$ град/с ⁻¹] и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ до 472,3 мс. При проведении ЭхоКГ в динамике наблюдалось увеличение индекса объема левого предсердия в 1-й группе до 35,04 [33,0; 39,7] мл/м ² . При оценке показателей механики ЛЖ в динамике выявлено увеличение времени до пиков раскручивания и скручивания ЛЖ и снижение скоростей скручивания и раскручивания ЛЖ. С помощью логистической регрессии показано, что тЭЖТ является фактором риска развития ДД ЛЖ при ожирении. Кроме того, с помощью ROC-анализа был определен оптимальный порог отсечения для тЭЖТ ≥ 9 мм как предиктора развития ДД ЛЖ.
Заключение	Таким образом, ЭО способствует развитию ДД ЛЖ и, следовательно, служит одной из ведущих причин СНсФВ. Значение тЭЖТ ≥ 9 мм может рассматриваться как фактор риска развития ДД ЛЖ у пациентов с ЭО.
Ключевые слова	Эпикардальное ожирение; диастолическая дисфункция; фиброз миокарда
Для цитирования	Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Trubina E.V. The role of epicardial obesity in the development of left ventricular diastolic dysfunction. Kardiologiya. 2023;63(7):32–38. [Russian: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Роль эпикардального ожирения в развитии диастолической дисфункции левого желудочка. Кардиология. 2023;63(7):32–38].
Автор для переписки	Гриценко Олеся Валерьевна. E-mail: gritzenko.olesia@mail.ru

За последние 20 лет отмечен достоверный рост распространенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) в странах Европы и в США на 10–20% по сравнению с систолической сердечной недостаточностью (СН) [1]. Такое прогрессирующее увеличение числа пациентов с СН обусловлено рядом причин, к которым можно отнести старение населения, высокую распространенность сопутствующих заболеваний, способствующих развитию и прогрессированию СН, а также совершенствование методов диагностики СН [2]. В связи с этим в настоящее

время крайне актуальным является изучение нарушения диастолической функции (ДФ) ЛЖ, которая является основой СНсФВЛЖ. Однако существуют определенные трудности доклинической диагностики диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, так как на ранней стадии отсутствуют патогномичные симптомы, и пациенты обращаются ко врачу при развитии тяжелой клинической картины [3]. Безусловно, распространение в популяции такого фактора риска (ФР), как ожирение, не может не влиять на распространение СНсФВ [4]. Так, в одном из последних документов, носящих рекомендательный характер,

по определению и классификации СН ожирение указано как один из важных этиологических ФР развития СН [5]. Особую роль в развитии заболеваний, ассоциированных с ожирением, играет висцеральное ожирение (ВО). Одним из главных механизмов формирования дисфункции миокарда при ожирении является апоптоз кардиомиоцитов с последующим развитием фиброза миокарда, который считается ведущим морфологическим механизмом развития СН и ее прогрессирования [6]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что степень фиброза миокарда связана со степенью нарушения ДФ ЛЖ [7]. Однако с помощью двумерной ЭхоКГ получить информацию о наличии фиброза миокарда не представляется возможным, так как принятые в настоящее время алгоритмы диагностики косвенных показателей увеличения жесткости миокарда вследствие фиброза ЛЖ имеют «слепые зоны», не позволяющие четко определить ДД ЛЖ [8, 9]. В связи с этим проводится поиск неинвазивных методов диагностики ДД ЛЖ на доклиническом этапе. К таковым методам можно отнести метод спекл-трекинг ЭхоКГ, позволяющий изучать механику ЛЖ. В настоящее время остается недостаточно изученным влияние ожирения (в том числе ВО) на риск развития СН, а также является актуальным поиск диагностических неинвазивных методов для выявления ДД ЛЖ на доклинической стадии с целью предотвращения прогрессирования СН.

Цель

Оценка влияния эпикардиальной жировой ткани на риск развития ДД ЛЖ у пациентов с ВО.

Материал и методы

В исследование в период с 2016 г. по 2017 г. был включен 101 мужчина. Пациенты обратились в Алтайский краевой кардиологический диспансер с жалобами на боли в грудной клетке, при детальном обследовании у всех пациентов не было выявлено сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $53,6 \pm 7,9$ года.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Алтайском краевом кардиологическом диспансере. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие.

Основной критерий включения в исследование: наличие общего ожирения I–III степени. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост² (м). Средний ИМТ у пациентов составил $32,9 \pm 3,6$ кг/м². Общее ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Критериями исключения были: наличие артериальной гипертензии (АГ), коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, а также наличие ДД ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ. С целью исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) пациентам по показаниям проводили либо мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) КА, либо коронарографию. МСКТ КА выполняли с использованием 64-срезового томографа с обработкой данных на рабочей станции VITREA и КАГ Integris 3000. С целью исключения АГ, в том числе маскированных форм, проводили суточное мониторирование артериального давления (аппарат МД-01М, Россия).

Рисунок 1. Дизайн исследования



ИМТ – индекс массы тела; тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани.

В зависимости от степени выраженности эпикардального ожирения (ЭО), которое определяли по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), было выделено 2 группы: 1-я группа – пациенты с тЭЖТ 7 мм и более ($n=70$), 2-я группа – пациенты с тЭЖТ менее 7 мм ($n=31$). В ранее проведенных исследованиях тЭЖТ 7 мм и более показала связь с риском развития метаболических нарушений [10].

В 2021 г. проведена ЭхоКГ с целью оценки ДФ и механики ЛЖ. Длительность наблюдения в среднем составила $4,7 \pm 0,3$ года. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

ЭхоКГ выполняли по стандартной методике на ультразвуковом аппарате VIVID E95 секторным датчиком M5Sc с частотой 1,5–4,5 МГц. Толщину ЭЖТ измеряли в систолу в проекции свободной стенки правого желудочка (ПЖ) по длинной оси. Ориентиром служила перпендикулярная линия, проведенная к фиброзному кольцу аортального клапана (АК) [11].

Для оценки ДД ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ использовали критерии Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016 г. Для этого определяли следующие показатели: в импульсно-волновом режиме тканевого доплера регистрировали диастолическую скорость смещения латеральной и медиальной (перегородочной) части фиброзного кольца митрального клапана – МК (e' , м/с), скорость пика раннего диастолического наполнения ЛЖ в режиме импульсно-волнового доплера (пик Е трансмитрального потока, м/с), отношение E/e' , индекс объема левого предсердия – ЛП (мл/м²), максимальную скорость регургитации на трикуспидальном клапане (м/с) [4].

Для оценки механики ЛЖ получали изображение ЛЖ в парастернальной позиции по короткой оси на уровне МК и верхушки ЛЖ не менее чем в трех сердечных циклах.

Обработку полученных данных проводили на рабочей станции EchorasPC с помощью технологии «отслеживания пятна» (speckle-tracking, спекл-трекинг) ЭхоКГ. Для оценки вращения ЛЖ получали кривые ротации на уровне МК (RotMV) и верхушечных сегментов (Rotapex) в конце систолы в градусах. Скручивание ЛЖ (twist) рассчитывали в градусах как разницу между ротацией верхушки и ротацией базальных сегментов (Rotapex–RotMV) [12].

Регистрировали скорость раскручивания (в период ранней диастолы, град/с⁻¹) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия АК, мс), скорость скручивания ЛЖ (град/с⁻¹), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мс) [11].

Исходно средний показатель тЭЖТ в 1-й группе был в 1,8 раза больше, чем во 2-й группе: $8,66 [7,0; 9,0]$ и $5,02 [4,0; 6,0]$ мм соответственно ($p < 0,001$).

Статистический анализ данных проведен в «НЦ Биостатистика». Были использованы прикладные статистические программы SAS 9.3, STATISTICA 13.0 и SPSS 26.0. Проверку распределения переменных производили с использованием методов Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона–Дарлинга для каждого признака. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с распределением, отличным от нормального, приведены медиана (Me) и межквартильный интервал [$Q1$; $Q3$]. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков проводили с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Всего получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых осуществляли отбор уравнений, имеющих самые высокие значения (более 80%) этого показателя. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной проводили путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для интерпретации структуры уравнений использовали результаты анализа таблиц сопряженности и результаты сравнения центральных мер для групп зависимого признака. Данный анализ является одним из основных статистических инструментов, который позволяет определить наличие и характер связи между зависимой переменной или откликом (в нашем случае зависимой переменной было наличие или отсутствие ДД) и независимыми переменными или предикторами (в качестве предиктора в нашем анализе выступало каждое значение тЭЖТ), также с помощью данного анализа возможно прогнозировать значения отклика с помощью значений предиктора. Относительный вклад предиктора выражали величиной статистики Вальда хи-квадрат.

Уравнение, отражающее зависимость вероятности развития ДД от значения тЭЖТ, имело следующий вид:

$$P = \frac{\exp(-10,3692 + 0,9805 \cdot X)}{1 + \exp(-10,3692 + 0,9805 \cdot X)},$$

где p – теоретическая вероятность развития ДД, при $p \geq 0,5$ констатировали наличие риска развития ДД, при $p < 0,5$ – отсутствие риска, X – значение тЭЖТ; $-10,3692$ – свободный член уравнения.

Результаты

Всем пациентам, включенным в исследование, исходно проводили оценку ДФ ЛЖ в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016 г., а также определение параметров механики ЛЖ. Результаты данного анализа представлены в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, сравниваемые группы не имели статистически значимых различий

по ЭхоКГ-параметрам ДФ ЛЖ, тогда как в 1-й группе выявлено статистически значимое изменение показателей механики ЛЖ (скорости раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ).

Затем в динамике через $4,7 \pm 0,3$ года всем пациентам ($n=101$) была проведена ЭхоКГ для повторной оценки ДФ ЛЖ и механики ЛЖ. Выявлено, что у 20 (19,8%) пациентов имеется нарушение ДФ ЛЖ, из них у 18 (90% от числа выявленных пациентов с ДД ЛЖ) в 1-й группе и у 2 пациентов (10% от числа выявленных пациентов с ДД) в 2-й группе. У некоторых пациентов появились изменения признаков ДД ЛЖ в различных комбинациях. Однако, как видно из табл. 2, наблюдалось статистически значимое увеличение только индекса объема ЛП до $35,04 \text{ мл/м}^2$ ($p=0,0003$), тогда как по таким показателям, как e' , E/e' и максимальная скорость трикуспидальной регургитации статистически значимых разли-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у пациентов с эпикардиальным ожирением и без него

Показатель	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=31)	p
E, м/с	0,89 [1,18; 0,35]	0,87 [1,03; 0,58]	0,426
e' , см/с	0,09 [0,14; 0,07]	0,10 [0,12; 0,08]	0,251
E/e' ср, усл. ед.	7,74 [8,89; 6,42]	8,51 [9,70; 7,12]	0,078
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	28,52 [31,25; 24,17]	28,01 [30,21; 26,24]	0,549
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,71 [2,9; 2,41]	2,67 [2,87; 2,41]	0,134
Скручивание, град	19,89 [22,0; 18,01]	16,89 [21,0; 12,47]	0,158
Скорость скручивания, град/с ⁻¹	119,25 [126,3; 101,70]	99,25 [118,0; 85,0]	0,182
Время до пика скручивания, мс	192,41 [226,0; 142,0]	184,30 [216,0; 140,0]	0,850
Скорость раскручивания, град/с ⁻¹	-122,11 [-142,0; -116,0]	-82,14 [-89,0; -74,1]	0,001
Время до пика раскручивания, мс	472,3 [510,0; 421,0]	410,0 [375,0; 415,0]	0,016
E/A , усл. ед.	1,25 [1,58; 1,01]	1,26 [1,52; 1,01]	0,934

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3]. E – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; e' – скорость смещения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана; E/e' – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к средней скорости движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана; E/A – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости наполнения во время предсердной систолы.

Таблица 2. Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей ДД ЛЖ и механики ЛЖ в динамике у пациентов с эпикардиальным ожирением и без него

Показатель	1-я группа (n=70)	2-я группа (n=31)	p
E, м/с	0,89 [0,98; 0,84]	0,89 [0,99; 0,85]	0,201
e' , см/с	0,09 [0,09; 0,11]	0,10 [0,11; 0,09]	0,669
E/e' ср, усл. ед.	9,19 [10,0; 8,18]	7,74 [8,89; 6,42]	0,911
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	35,04 [33,0; 39,7]	28,52 [31,25; 24,17]	<0,001
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,66 [2,35; 2,88]	2,71 [2,89; 2,54]	0,376
Скручивание, град	14,79 [8,70; 18,50]	19,89 [22,0; 18,01]	0,188
Скорость скручивания, град/с ⁻¹	92,85 [66,70; 102,80]	114,71 [124,70; 98,70]	0,011
Время до пика скручивания, мс	223,0 [165,0; 269,0]	192,41 [226,0; 142,0]	0,013
Скорость раскручивания, град/с ⁻¹	-83,88 [-94,0; -63,0]	-112,79 [-135,0; -87,0]	<0,001
Время до пика раскручивания, мс	499,0 [512,0; 427,0]	459,0 [489,0; 419,0]	0,049

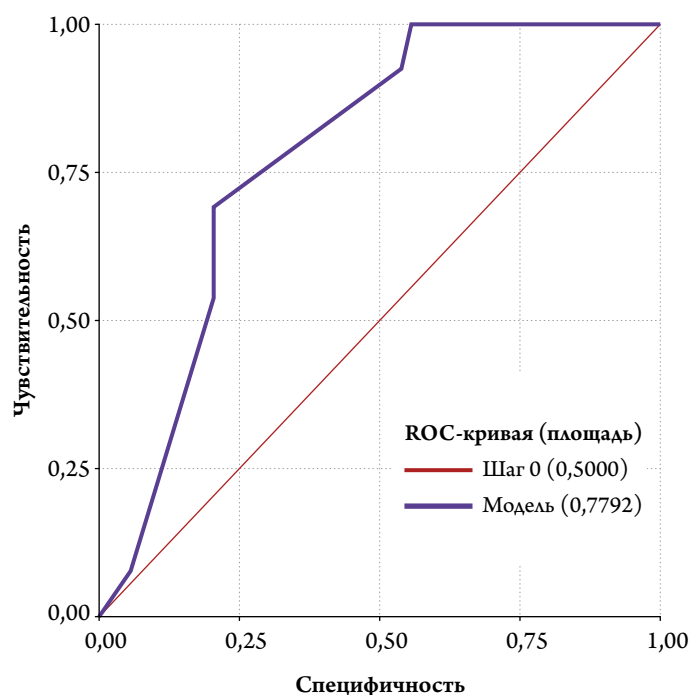
Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3]. ДД – диастолическая дисфункция; ЛЖ – левый желудочек; E – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; e' – скорость смещения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана; E/e' – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к средней скорости движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана; E/A – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости наполнения во время предсердной систолы.

чий не выявлено. В динамике у пациентов с ЭО выявлены снижение скорости скручивания и раскручивания ЛЖ и повышение времени до пиков скручивания и раскручивания ЛЖ.

С целью изучения прогностического влияния тЭЖТ на риск возникновения ДД был проведен логистический регрессионный анализ (табл. 3).

Показатель конкордации (процент верного прогнозирования, percent concordant), полученный при проведении анализа, равен 70,4%. Это свидетельствует, что уравнение точно описывает частотные распределения пациентов по группам в зависимости от комбинации значений признака, вошедшего в уравнение. Таким образом, в 70,4% случаев данное уравнение логит-регрессии верно прогнозировало наличие ДД. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака и прогноза на основе уравнения логистической регрессии, т. е. силы связи факта наличия ДД и прогноза, использовали коэффициент D Зомера (Somers' D). Данный коэффициент изменяется от 0, что соответствует полному несовпадению, до 1 – полное совпадение. Для уравнения логит-регрессии с одним предиктором тЭЖТ, полученного нами, коэффициент равен 0,558. Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 0,7792, коэффициент Джини – 55,8%, что указывает на хорошее качество модели (рис. 2).

Рисунок 2. ROC-кривая для модели прогнозирования ДД для тЭЖТ



ДД – диастолическая дисфункция;
тЭЖТ – толщина эпикардиальной жировой ткани.

Кроме того, в ходе данного анализа был определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) для тЭЖТ ≥ 9 мм как предиктора развития ДД. В таком случае доля истинно положительных результатов классификации (чувствительность), т. е. наличие ДД, составляет 81%, доля истинно отрицательных результатов классификации (специфичность), т. е. отсутствие ДД, составляет 85%.

Обсуждение

ДД ЛЖ формируется на ранних этапах течения ССЗ. Все чаще обсуждается необходимость своевременного доклинического выявления ДД ЛЖ, а также факторов риска развития СН. С целью выявления ДД ЛЖ эксперты предлагают определять по ЭхоКГ такие параметры, как e' , E/e' , индекс объема ЛП, максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Нами были оценены данные показатели, и статистически значимых различий в изучаемых группах не получено. При проведении ЭхоКГ с оценкой параметров, характеризующих ДФ, в динамике через $4,7 \pm 0,3$ года ДД ЛЖ была выявлена в 20% случаев. Наши данные согласуются с имеющимися данными литературы. Так, в одном из проспективных исследований при обследовании 588 пациентов ДД ЛЖ у пациентов с ожирением была выявлена в 19% случаев. В другом исследовании, в котором оценивалась ДФ ЛЖ при ожирении через 20 лет наблюдения, ДД ЛЖ развилась у 26,2% пациентов [13].

Кроме того, в нашем исследовании была предпринята попытка изучить влияние тЭЖТ на риск развития ДД ЛЖ. И было выявлено, что тЭЖТ можно рассматривать как ФР развития ДД ЛЖ. Известно, что пандемия ожирения оказывает существенное влияние на распространение СН, поскольку в настоящее время эти два состояния часто сочетаются. Лечение СН в контексте ожирения становится серьезной клинической проблемой. При этом большинство пациентов с ожирением имеют сохраненную ФВ ЛЖ, и только довольно выраженное нарушение ДФ является причиной наличия симптомов [14]. В настоящее время пришло понимание, что ВО сопровождается липотоксическим повреждением органов и тканей, в том числе миокарда. При липотоксическом нарушении запускаются процессы развития дисфункции миокарда и апоптоза миоцитов, что приводит к формированию фиброза, который служит патофизиологической основой ДД ЛЖ. В одном из проспективных исследований была проанализирована связь между метаболическими особенностями и ДД ЛЖ у здоровых лиц в возрасте 30–60 лет, которые были включены в популяционную когорту STANISLAS. ДД ЛЖ у данных участников была оценена спустя 20 лет в соответствии с действующими международными рекомендациями. Было выявлено, что участники с повышенным ИМТ и уровнем триглицеридов имели более высокий риск развития ДД ЛЖ [14].

Следует отметить, что в нашем исследовании выделенные группы имели статистически значимое различие лишь по тЭЖТ, тогда как при изучении традиционных показателей ожирения (окружность талии, окружность бедер, ИМТ, отношение окружности талии к окружности бедер) статистически значимых различий не выявлено. Возможно, при делении пациентов на группы по традиционным показателям ожирения доказать их влияние на развитие и прогрессирование ДД ЛЖ было бы сложно, тогда как изучение ЭО позволило выявить это влияние.

Выявленные изменения в механике ЛЖ можно объяснить появлением и прогрессированием ДД ЛЖ. Ранее в исследовании, проведенном с участием пациентов с доказанной ДД с помощью индексов трансмитрального потока, было показано, что на начальной стадии ДД ЛЖ происходит увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ и повышение скорости раскручивания ЛЖ. По мере прогрессирования ДД наблюдаются уменьшение скорости раскручивания ЛЖ и незначительное уменьшение времени до пика раскручивания и увеличение скорости скручивания и времени до пика скручивания. Полученные нами данные согласуются с данными, полученными М. К. Ahmed и соавт. [15]. Ими показано, что на ранней стадии ДД ЛЖ, сопровождающейся нарушением релаксации ЛЖ, происходит повышение скорости раскручивания ЛЖ и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ, по мере прогрессирования ДД ЛЖ происходит снижение данных показателей, а нормализация или уменьшение значений показателей раскручивания ЛЖ наблюдается при $E/A > 1,5$ [15]. В ряде исследований, основанных на определении раскручивания ЛЖ с использованием спекл-трекинг ЭхоКГ у пациентов с ДД ЛЖ по трансмитральным доплеровским индексам, показана связь между рас-

кручиванием ЛЖ и индексами ДД [15], на основании чего можно предположить наличие доклинического нарушения ДФ ЛЖ у пациентов с ВО. В настоящее время два крупных полиэтнических исследования: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis и Framingham Heart Study выделили наличие жировых отложений вокруг сердца в качестве независимого фактора риска развития ССЗ [16].

Заключение

Таким образом, эпикардальное ожирение способствует развитию диастолической дисфункции левого желудочка и, следовательно, является одной из ведущих причин сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. При проведении данного исследования получено пороговое значение толщины эпикардальной жировой ткани ≥ 9 мм как фактора риска развития диастолической дисфункции у пациентов с эпикардальным ожирением.

Ограничение исследования

Потенциальные ограничения оценки эпикардального жира при эхокардиографии включают трудности в дифференциации толщины эпикардального жира и перикардального жира, а также изменения скорости звука в жировой ткани.

Ограничения связаны в первую очередь с небольшой выборкой пациентов только мужского пола, а также проведением исследования в одном центре.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 20.05.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HNF.0b013e318291329a
- Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):7–11. [Russian: Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(2):7–11]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-7-11
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Ebong IA, Goff DC, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2014;8(6):e540–8. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
- Piek A, de Boer RA, Silljé HHW. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016;21(2):199–211. DOI: 10.1007/s10741-016-9536-9
- de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, Brutsaert D, Cleland JG, Diez J et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Euro-*

- pean Journal of Heart Failure. 2019;21(3):272–85. DOI: 10.1002/ ejhf.1406
8. van Dalen BM, Strachinaru M, van der Swaluw J, Geleijnse ML. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2016;32(5):743–52. DOI: 10.1007/s10554-015-0832-6
9. The practice of clinical echocardiography. Otto CM, editor -Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier;2016. - 1024 p. ISBN 978-0-323-40125-8
10. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Ott A.V., Gritsenko O.V., Shenkova N.N. Alternative method of visceral obesity assessment in the diagnostics of metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(3):82–6. [Russian: Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В., Гриценко О.В., Шенкова Н.Н. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностике метаболического синдрома. Российский кардиологический журнал. 2014;19(3):82-6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-82-86
11. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009;22(12):1311–9. DOI: 10.1016/j.echo.2009.10.013
12. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A. Left ventricle torsion in an idiopathic his left bundle branch block. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(7):121–4. [Russian: Павлюкова Е.Н., Кушель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):121-4]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-124-124
13. Chau K, Girerd N, Magnusson M, Lamiral Z, Bozec E, Merckle L et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. Clinical Research in Cardiology. 2018;107(10):887–96. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6
14. Rayner JJ, Banerjee R, Holloway CJ, Lewis AJM, Peterzan MA, Francis JM et al. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. International Journal of Obesity. 2018;42(3):441–7. DOI: 10.1038/ijo.2017.239
15. Ahmed MK, Soliman MA, Mena MB, Said M, Montaser S. Relation of Diastolic Dysfunction to the LV Twist and Untwist Dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. International Journal of Cardiovascular Research. 2018;7:5. DOI: 10.4172/2324-8602.1000362
16. Borodkina D.,A., Gruzdeva O.V., Kvitkova L.V., Barbarash O.L. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? Obesity and metabolism. 2017;14(2):3–8. [Russian: Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? Ожирение и метаболизм. 2017;14(2):3-8]. DOI: 10.14341/omet201723-8

Дьякова М. Л., Шипулин В. М., Свирко Ю. С., Гусакова А. М.,
Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Козлов Б. Н.

НИИ кардиологии, филиал ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ В КАРДИОХИРУРГИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА

Цель	Оценить проявления системного воспалительного ответа (СВО) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), и влияние терапии колхицином на его выраженность.
Материал и методы	В исследование включено 100 больных со стабильной ИБС и многососудистым коронарным атеросклерозом, которым планировалось проведение операции АКШ с ИК в возрасте $62 \pm 6,3$ лет. Пациентам 1-й группы ($n=50$) за 4 часа до операции назначался колхицин (препарат «Колхикум-дисперт») в дозе 500 мкг однократно, а затем – по 500 мкг 2 раза в сутки в течение 10 дней после операции. Пациентам 2-й группы ($n=50$) проводилось стандартное лечение, включающее прием нестероидных противовоспалительных препаратов, после операции. Для оценки степени выраженности воспалительного ответа проводился анализ уровня цитокинов в крови.
Результаты	В послеоперационном периоде выявлена тенденция к меньшей частоте развития плевритов и к меньшей частоте развития нарушения ритма в виде пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов 1-й группы ($p=0,18$). Выявлено значительное возрастание уровней противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) – через 6 часов после перенесенной операции в обеих группах ($p<0,05$), при этом в 1-й группе уровень ИЛ-10 оставался повышенным и на 10-е сутки после операции ($p=0,0002$). Значимой динамики уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) выявлено не было. На 3-и сутки после АКШ отмечено значительное возрастание уровней тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) ($p<0,0001$) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) ($p<0,001$), при этом в 1-й группе отмечен более низкий уровень ММП-9 в сравнении с пациентами 2-й группы ($p<0,05$). На 10-е сутки послеоперационного периода уровень этих показателей был сопоставим с исходными значениями. Выявлено увеличение уровня неоптерина на 3-и и на 10-е сутки после операции, в сравнении с дооперационными значениями в обеих группах ($p<0,0001$).
Заключение	Проведение операции АКШ с ИК сопряжено с активизацией СВО. Терапия колхицином в дозе 500 мкг за 4 часа до операции и в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней после операции уменьшает проявления СВО, что клинически выражается в тенденции к уменьшению частоты развития плевритов, нарушений ритма сердца и не приводит к развитию серьезных осложнений. Динамика уровня матриксных металлопротеиназ указывает на перспективы терапии колхицином в плане уменьшения риска прогрессирования ХСН и ремоделирования миокарда у больных ИБС.
Ключевые слова	Системный воспалительный ответ; аорто-коронарное шунтирование; искусственное кровообращение; колхицин; кардиохирургия
Для цитирования	Diakova M.L., Shipulin V.M., Svirko Y.S., Gusakova A.M., Podoksenov Y.K., Kamenshchikov N.O. et al. Systemic inflammatory response in cardiac surgery: possibilities of using colchicine. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):39–46. [Russian: Дьякова М.Л., Шипулин В.М., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О. и др. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии: возможности применения колхицина. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):39–46].
Автор для переписки	Дьякова Мария Леонидовна. E-mail: prima.maria@mail.ru

Введение

Одним из последствий воздействия искусственного кровообращения (ИК), применяемого при проведении кардиохирургических операций, на организм является системная активация компонентов крови и эндотелия сосудов, приводящая к воспалительной реакции всего организма. В основе системного воспалительного ответа (СВО) лежат активация и выброс различных клеточ-

ных, внеклеточных и органных медиаторов. Эта реакция в зависимости от интенсивности повреждающего действия может носить генерализованный, системный характер. Предполагается, что воспалительная реакция у пациентов возникает вследствие повышения уровней молекул адгезии и различных цитокинов, которые в той или иной степени могут косвенно отражать динамику и состояние иммунного ответа. Частота СВО после операций

с ИК достигает 22,0–27,5%. Однако в связи с отсутствием строгих критериев постперфузионного СВО его частота может варьироваться и в более широком диапазоне, встречаясь в той или иной степени практически у всех кардиохирургических больных [1].

Клиническими проявлениями СВО можно считать развитие фибрилляции предсердий (ФП) в раннем послеоперационном периоде и посткардиотомический синдром [1, 2].

Статистически развитие ФП встречается с частотой 30–50% после кардиохирургических операций. Послеоперационная ФП достоверно увеличивает риск развития летального исхода и ассоциированных осложнений [2].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ от 2020 г. посткардиотомический синдром – это состояние после открытого кардиохирургического вмешательства, которое носит воспалительный характер, аутоиммунную природу и сопровождается следующими симптомами: лихорадка неясного генеза; болевой симптом перикардialного или плеврального генеза; симптом трения перикарда и/или плевры; симптом перикардialного выпота и/или плеврального выпота с повышенным С-реактивным белком (СРБ). Для постановки диагноза как минимум два вышеприведенных симптома должны присутствовать. Посткардиотомический синдром, по данным разных авторов, встречается у 8,9–40% пациентов, перенесших открытую операцию на сердце [3].

Лечение посткардиотомического синдрома является актуальным вопросом в связи с тем, что на данный момент отсутствуют эффективные препараты для лечения данной патологии с высоким уровнем доказательности. «В настоящий момент все лекарственные препараты, применяемые как для лечения посткардиотомического синдрома, так и для перикардита, являются «off-label» т.е. не зарегистрированы для лечения данных патологий изначально» (Клинические рекомендации Минздрава РФ «Посткардиотомический синдром», 2020 г.).

В связи с этим актуальным является изучение возможности применения препаратов с выраженным противовоспалительным эффектом.

Колхицин является сильным противовоспалительным препаратом, действие которого связано со снижением миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Препарат обладает антимиотическим действием, подавляет (полностью или частично) клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов [4].

Применение колхицина у кардиологических и кардиохирургических больных до сих пор является спорным вопросом. Известно о результатах нескольких международных исследований по применению данного препарата, однако их результаты являются противоречивыми.

В некоторых исследованиях показано положительное влияние колхицина на течение послеоперационного периода. Исследование Colchicine for Prevention of post-pericardiotomy Syndrome (COPPS) показало, что колхицин значительно снижает заболеваемость перикардитом в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо у кардиохирургических больных (12,2% против 25,6%, $p=0,002$) [5]. Подисследование COPPS продемонстрировало значительно более низкую вероятность развития послеоперационной ФП у пациентов, получавших лечение колхицином ($p=0,02$) [6].

Противоположные результаты по оценке эффективности колхицина были получены в других исследованиях. В исследовании COPPS-2 назначение колхицина в течение 48 и 72 ч до операции, по сравнению с плацебо, не уменьшало частоту послеоперационной ФП или перикардита [4]. Также исследование POPE-2 показало, что назначение колхицина пациентам после кардиохирургических вмешательств не уменьшает объем выпота в перикарде [7].

Таким образом, в связи с имеющимися неоднозначными результатами по применению колхицина нами было проведено исследование по изучению возможности его применения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших прямую реваскуляризацию миокарда, в периоперационном периоде.

Исследование выполнено на базе кардиохирургического отделения № 1 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Материал и методы

В проспективное открытое рандомизированное исследование включено 100 больных со стабильной ИБС, с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным коронарографией, которым планировалось проведение операции АКШ с ИК в возрасте 61 [57; 66] года. Для исключения возможного воздействия каких-либо других факторов, влияющих на результаты исследования, были разработаны критерии исключения: сниженная фракция выброса ($\leq 35\%$) по данным эхокардиографии, клапанные пороки сердца, требующие хирургической коррекции, печеночная недостаточность с повышением уровня печеночных трансаминаз [аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)] в $\geq 1,5$ раза от уровня верхней границы нормальных значений, почечная недостаточность (повышение уровня креатинина более 130 мкмоль/л), постоянная или персистирующая форма ФП, гиперчувствительность в анамнезе, нейтропения, алкоголизм в анамнезе. Участников рандомизировали методом запечатанных конвертов накануне операции на две группы в зависимости от выбора тактики периоперационного ведения. Пациентам 1-й группы ($n=50$) за 4 часа до операции назна-

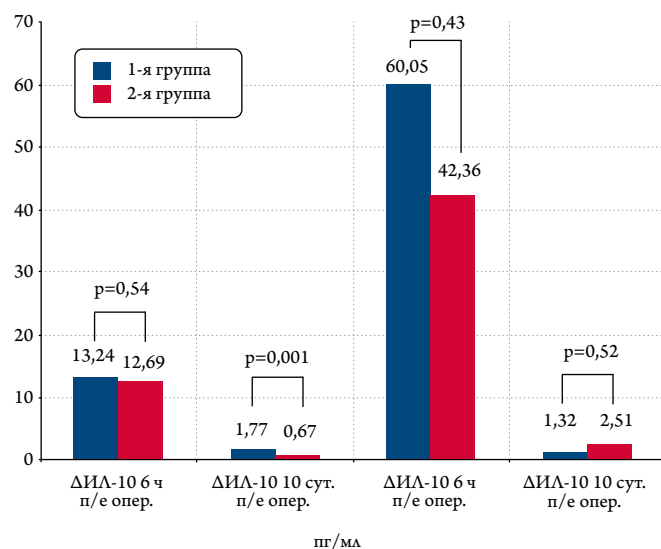
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	p
Возраст, лет	59,9 [56,5; 64,5]	60,7 [55; 67]	p=0,4
Пол: муж. жен.	38 (76) 12 (24)	42 (84) 8 (16)	p=0,3
СН ФК II СН ФК III	7 (14) 43 (86)	13 (26) 37 (74)	p=0,1 p=0,1
ИМ в анамнезе	28 (56)	30 (60)	p=0,7
ГБ	48 (96)	49 (98)	p=0,6
СД 2 тип	14 (28)	11 (22)	p=0,5
Избыточная масса тела	12 (24)	19 (38)	p=0,1
Ожирение 1-й степени	10 (20)	11 (22)	p=0,8
2-й степени	8 (19)	4 (8)	p=0,2
3-й степени	–	1 (2)	p=0,3
ФВАЖ, %	59,6 [56,5; 64,5]	60,9 [57; 70]	p=0,97
Продолжительность ИК, мин	87,7 [67; 96,5]	88,4 [67; 102]	p=0,7

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха –Me [25; 75], числа пациентов – n (%); СН – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда, ГБ – гипертоническая болезнь, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ФВАЖ – фракция выброса левого желудочка, ИК – искусственное кровообращение.

чался колхицин (препарат «Колхикум-дисперт») в дозе 500 мкг однократно, а затем – по 500 мкг 2 раза в сутки в течение 10 дней после операции. Пациентам 2-й группы (n=50) проводилось стандартное лечение, включающее прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), после операции. Исходно группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Исследование одобрил ло-

Рисунок 1. Изменения уровня ИЛ-10 и ИЛ-6 в группах через 6 часов и через 10 суток после операции в сравнении с исходными значениями (представлена Δ средних величин с исходными значениями)



кальный этический комитет НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 192 от 18 декабря 2019 года), все пациенты подписали информированное согласие на участие. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации.

Анализировалось течение послеоперационного периода, накопление жидкости в плевральных полостях и перикарде, развитие нарушений ритма (ФП), инфекционных осложнений, проводился контроль уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина. Определяли уровень биохимических маркеров воспаления. Определение сывороточного содержания интерлейкинов-6 (ИЛ-6), 10 (ИЛ-10), 1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухоли (ФНО-α) (проводилось перед операцией, через 6 ч после операции и на 10-е сутки после операции), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) (перед операцией, на 3-и и на 10-е сутки после операции) выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием диагностических панелей MILLIPLEX® MAP KIT Human Cytokine/Chemokine Panel (Merck KGaA, Darmstadt), Human MMP Panel 2, Human TIMP Panel 1 и системы FLEXMAP 3D System (Luminex® Corporation). Количественный анализ содержания неоптерина (перед операцией, на 3-и и на 10-е сутки после операции) выполняли с использованием диагностической тест-системы Neopterin (IBL International, GMBH) методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA 10 StatSoft. Inc. 1984–2011 (USA). Количественные значения выражались как медиана и квартили Me [Q25; Q75]. Для сравнения количественных характеристик использовался U-критерий Манна–Уитни (независимые выборки) и W-критерий Вилкоксона (зависимые выборки). Для сравнения качественных характеристик использовался точный критерий Фишера. Расчет относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ), размеры 95% доверительного интервала (ДИ) проводили с использованием онлайн-программы StatTech (<https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html>). Расчет Δ значений на точках наблюдений проводили путем вычисления разницы средних величин с исходными значениями. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

При проведении анализа течения послеоперационного периода выявлена тенденция к меньшей частоте развития плевритов у пациентов 1-й группы. Частота выполнения плевральных пункций в 1-й группе составила 28% (у 14 пациентов), в сравнении со 2-й группой – 42% (21 пациент) (ОШ 0,537; 95% ДИ: 0,233–1,237; ОР 0,667; 95% ДИ: 0,384–1,157, p=0,14). Также отмечена

Таблица 2. Динамика уровня интерлейкинов у пациентов в послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек в 1-й группе)	2-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек во 2-й группе)	р (1 и 2-й групп)
ИЛ-10 (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	1,66 [1,02; 2,7] 14,9 [7,6; 41,2] 3,43 [2,2; 8,13]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0002$	1,01 [0,59; 2,36] 13,7 [5,8; 29,46] 1,68 [0,75; 3,51]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,11$	0,10 0,54 0,001
ИЛ-1 β (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	0,39 [0,15; 0,6] 0,45 [0,35; 0,7] 0,43 [0,2; 0,59]	$p_{1-2} = 0,13$ $p_{1-3} = 0,95$	0,43 [0,3; 0,83] 0,48 [0,39; 0,72] 0,45 [0,31; 0,72]	$p_{1-2} = 0,95$ $p_{1-3} = 0,41$	0,05 0,43 0,52
ИЛ-6 (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	0,45 [0,1; 1,53] 60,5 [39,1; 79,5] 1,77 [0,93; 5,7]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0005$	0,44 [0,13; 2,94] 42,8 [32,4; 69,72] 2,95 [0,75; 6,56]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0039$	0,3 0,1 0,5
ФНО- α (пг/мл): до операции, через 6 ч после операции, на 10-е сутки после операции	13,6 [6,4; 19,5] 12,3 [5,2; 20,8] 16,2 [7,6; 23,2]	$p_{1-2} = 0,42$ $p_{1-3} = 0,07$	12,7 [7,6; 15,97] 10,55 [4,2; 14,6] 11,68 [7,8; 19,7]	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,24$	0,6 0,3 0,1

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75];

1-я точка – до операции, 2-я точка – через 6 часов после операции, 3-я точка – через 10 суток после операции.

Таблица 3. Динамика уровня матриксных металлопротеиназ у пациентов в послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек в 1-й группе)	2-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек во 2-й группе)	р (1 и 2-й групп)
ТИМП-1 (нг/мл): до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	70,7 [57,7; 94] 104,8 [83,7; 122,6] 126,8 [113,1; 147]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	78,9 [66; 93,15] 104,9 [89,9; 116,6] 144,6 [113,6; 168]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	0,11 0,68 0,07
ММП-9 (нг/мл): до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	102,3 [39,3; 187,8] 172,7 [90,7; 251,6] 124,6 [45,5; 188,6]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,32$	112,6 [82,4; 186,5] 226,5 [150,4; 330,1] 135,1 [84; 211]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,32$	0,18 0,02 0,09
ММП-9/ ТИМП-1: до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	1,7 [0,6; 2,25] 1,5 [0,87; 2,8] 0,86 [0,43; 1,5]	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,001$	1,54 [1,08; 2,2] 2,17 [1,4; 3,3] 0,87 [0,57; 1,5]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,03$	0,58 0,06 0,41

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75];

1-я точка – до операции, 2-я точка – через 6 часов после операции, 3-я точка – через 10 суток после операции.

Таблица 4. Динамика уровня неоптерина у пациентов в послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек в 1-й группе)	2-я группа (n=50)	Р (1-й и 2-й точек, 1-й и 3-й точек во 2-й группе)	р (1 и 2-й групп)
Неоптерин (нмоль/л): до операции, 3-и сутки после операции, на 10-е сутки после операции	6,8 [5,1; 8,99] 8,83 [7,16; 12] 10,2 [7,6; 14,1]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	7,9 [5,66; 9,4] 8,8 [7,2; 11,2] 10,02 [8,8; 13,95]	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$	0,31 0,95 0,97

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25; 75];

1-я точка – до операции, 2-я точка – через 6 часов после операции, 3-я точка – через 10 суток после операции.

тенденция к меньшей частоте развития нарушения ритма в виде пароксизмов ФП – в 6% (3 случая) в 1-й группе, в 14% (7 случаев) – во 2-й группе (ОШ 0,392; 95% ДИ: 0,095–1,613; ОР 0,429; 95% ДИ: 0,117–1,564, $p=0,18$).

Проведен анализ уровней цитокинов в группах: ИЛ-10, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α (табл. 2). Отмечено значительное возрастание уровня противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-6 – через 6 часов после перенесенной операции в обеих группах. В 1-й группе возрастание ИЛ-10 почти в 9 раз ($p < 0,0001$); ИЛ-6 – более

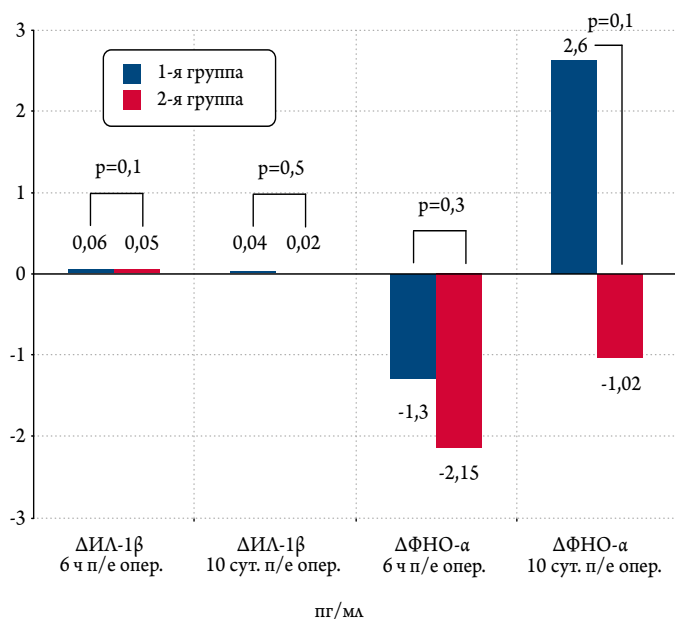
чем в 100 раз ($p < 0,0001$) (табл. 2, рис. 1, 2). Во 2-й группе: динамика ИЛ-10 – возрастание в 13 раз ($p < 0,0001$); динамика уровня ИЛ-6 – увеличение более чем в 100 раз ($p < 0,0001$) (рис. 1, 2). В 1-й группе уровень ИЛ-10 оставался повышенным в сравнении с дооперационным и на 10-е сутки в 2 раза, $p=0,0002$, а также выше, чем у пациентов 2-й группы, примерно в 2 раза, $p < 0,001$ (табл. 2, рис. 1, 2). Значимой динамики уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β выявлено не было.

Таблица 5. Осложнения в послеоперационном периоде

Осложнения	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	P
Пневмония	8 (16)	6 (12)	0,56
Обострение ХОБЛ	2 (4)	3 (6)	0,64
Инфекционные осложнения со стороны раны грудины	3 (6)	2 (4)	0,64
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	0	3 (6)	0,07
Развитие ОИМ	1 (2)	0	0,07
Тошнота, рвота	0	1 (2)	0,3
ОРВИ	3 (6)	0	0,07
Развитие о. холецистита	0	1 (2)	0,3
Повышение АСТ и АЛТ (>3 раз выше верхней границы нормы)	1 (2)	0	0,3

Данные представлены в виде числа пациентов – n (%);
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких,
ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция,
АСТ – аспартатаминотрансфераза,
АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Рисунок 2. Изменения уровня ИЛ-1β и ФНО-α в группах через 6 часов и через 10 суток после операции в сравнении с исходными значениями (представлена Δ средних величин с исходными значениями)



Проведен анализ уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), а также их соотношения (ММП-9/ТИМП-1) (табл. 3, рис. 3). Выявлено значительное возрастание уровня ТИМП-1 и ММП-9 на 3-и сутки после перенесенной операции. На 10-е сутки послеоперационного периода уровень этих показателей был сопоставим с исходными значениями. У пациентов 1-й группы отмечен более низкий уровень ММП-9 на 3-и сутки после операции – на 31%

Рисунок 3. Изменения уровня ТИМП-1 и ММП-9 в группах через 3 суток и через 10 суток после операции в сравнении с исходными значениями (представлена Δ средних величин с исходными значениями)

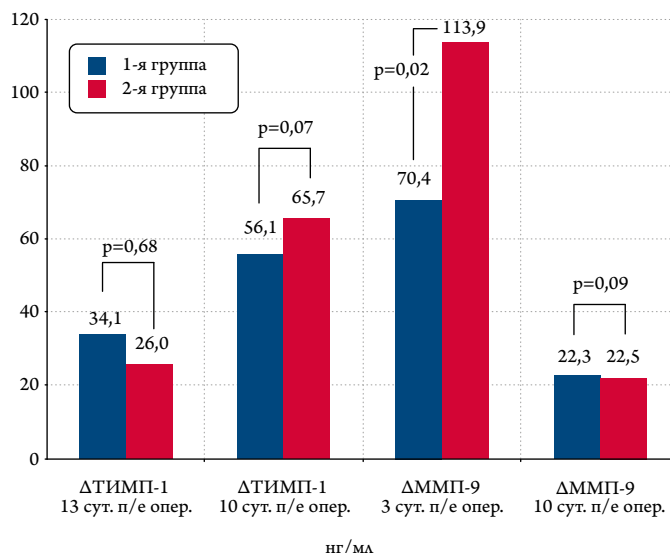
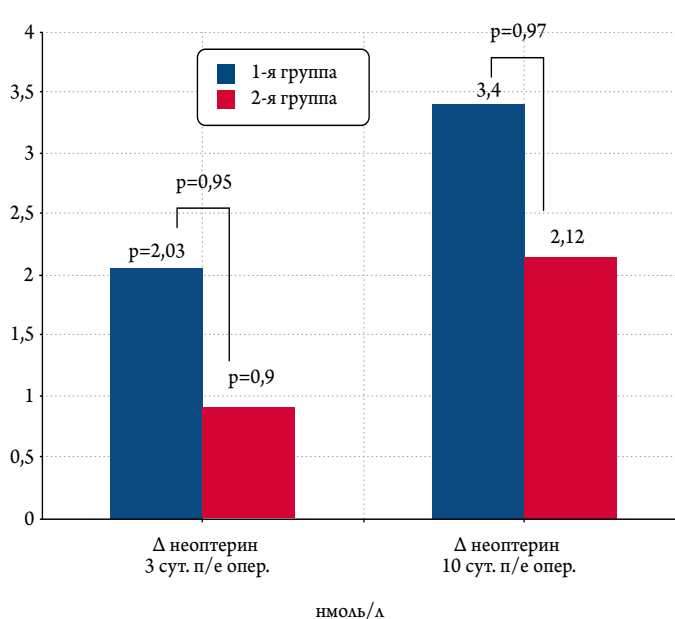


Рисунок 4. Изменение уровня неоптерина в группах через 3 суток и через 10 суток после операции (представлена Δ средних величин с исходными значениями)



($p < 0,05$) – в сравнении с пациентами, получавшими стандартную терапию.

У пациентов анализировался уровень неоптерина в послеоперационном периоде (табл. 4, рис. 4). Выявлено увеличение уровня неоптерина на 3-и, на 10-е сутки и после операции в сравнении с дооперационными значениями в обеих группах.

При анализе течения послеоперационного периода выявлено у 1 пациента 1-й группы на 5-е сутки после операции значительное повышение уровня АСТ до 320 Е/л

и АЛТ до 467 Е/л, потребовавшие отмены колхицина. Развития кишечных расстройств, диареи, тошноты, а также значимого повышения уровня креатинина в группах пациентов не было. Достоверной разницы в развитии других послеоперационных осложнений между группами выявлено не было (табл. 5, рис. 5).

Обсуждение

Проведение операций с ИК приводит к активации СВО, что клинически выражается в развитии плевритов, нарушений ритма сердца в виде ФП. Развитие этих осложнений требует дополнительных расходов на лечение и увеличивает продолжительность госпитализации. В нашем исследовании частота развития плевритов, требующих выполнения плевральных пункций, в послеоперационном периоде на фоне общепринятой терапии, включающей назначение НПВС, составила 41%, частота развития ФП – 14%.

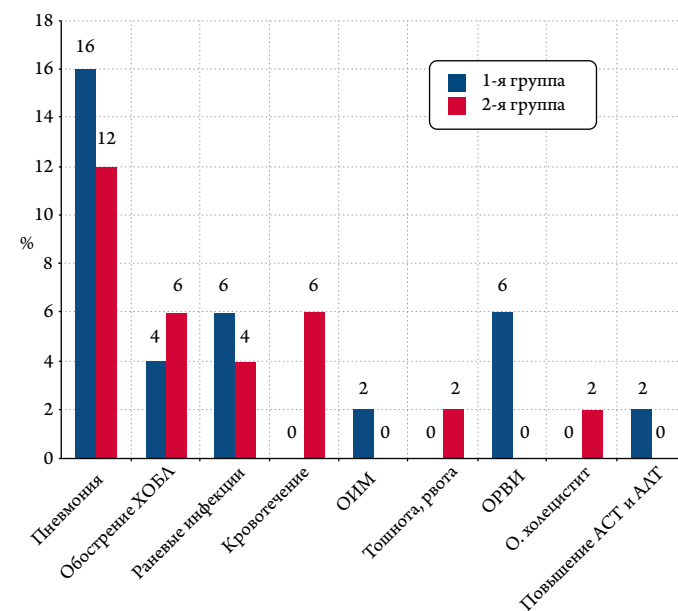
В качестве препарата, уменьшающего выраженность СВО, в нашем исследовании использовался колхицин (препарат «Колхикум-дисперт»). Препарат назначался в дозе 500 мкг за 4 часа до операции, и в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 суток после перенесенной операции. На фоне терапии отмечена тенденция уменьшения частоты развития плевритов, требующих выполнения плевральных пункций до 28%, а также частоты развития пароксизмов ФП до 6%. Однако статистической значимости по развитию данных осложнений по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию в послеоперационном периоде, получено не было, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений.

Развитие мощного воспалительного ответа после проведенного вмешательства подтверждают полученные нами результаты исследования (динамика уровня цитокинов, ММП-9, ТИМП-1, неоптерина).

В ходе нашего исследования выявлена особенность изменения уровня цитокинов после системного воздействия ИК, а именно значительное повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-6 уже через 6 часов после операции, которое сохраняется и к 10-м суткам после перенесенного вмешательства (в большей степени это относится к уровню ИЛ-6). При этом уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) практически не меняется. Сходные данные были получены ранее другими авторами, изучающими СВО после операций с ИК [8].

На фоне терапии колхицином отмечена более выраженная индукция противовоспалительных цитокинов, в частности – к 10-м суткам после перенесенной операции сохранялся повышенный уровень противовоспалительного ИЛ-10, в то время как на фоне стандартной те-

Рисунок 5. Частота развития осложнения в послеоперационном периоде (%)



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

рапии в эти сроки его значение не отличалось от исходного уровня.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы ММП-9 и ТИМП-1 рассматриваются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС, а также в качестве биомаркеров прогрессирования ХСН и ремоделирования ЛЖ [9, 10]. Высокий уровень ММП-9, наряду с СРБ, является фактором риска быстрого прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и ухудшения функционального класса стабильной стенокардии [11]. С точки зрения участия ММП как в воспалительных процессах, так и в качестве биомаркеров прогрессирования ХСН, интересен анализ их уровня у больных ИБС после операций АКШ с ИК.

Наше исследование показало значительное влияние операций с ИК на уровень ММП. Отмечено повышение уровня ТИМП-1 и ММП-9 у пациентов на 3-и сутки после операции. К 10-м суткам после операции мы наблюдали прогрессивное увеличение ТИМП-1. Содержание ММП-9 к 10-м суткам после операции снижалось, в сравнении с 3-мя сутками послеоперационного периода, с тенденцией к его увеличению в сравнении с исходными значениями. При этом соотношение ММП-9/ТИМП-1 значительно возрастало к 3-м суткам послеоперационного периода и снижалось к 10-м суткам. Выявленная динамика уровня ММП подтверждает негативное влияние

операций с ИК на организм в целом, а также указывают на повышенную уязвимость пациентов в раннем послеоперационном периоде после вмешательства с ИК, высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в результате активации СВО.

Прием колхицина приводит к более быстрому снижению уровня ММП-9 и тенденцию к снижению уровня ТИМП-1 на 3-и сутки после перенесенной операции. Выявленная динамика уровня ММП-9 на фоне терапии колхицином у больных ИБС в послеоперационном периоде свидетельствует о перспективах его использования с учетом положительного влияния не только в плане уменьшения выраженности СВО, но также и возможного положительного влияния на течение ХСН.

Неоптерин вырабатывается активированными макрофагами и считается провоспалительным и проатеросклеротическим агентом. Однако в одном из исследований было продемонстрировано ингибирующее действие неоптерина на сосудистое воспаление и атеросклероз в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [12].

В нашем исследовании выявлено динамическое возрастание уровня неоптерина в послеоперационном периоде на 3-и сутки и на 10-е сутки послеоперационного периода, что говорит о сложном воздействии операций с ИК на организм пациентов и сохраняющихся воспалительных изменениях в течение более 10 дней после вмешательства. Динамика уровня неоптерина в послеоперационном периоде на фоне терапии колхицином значимо не отличалась.

Уменьшение выраженности воспалительного процесса, как одного из звеньев патогенеза развития и прогрессирования ИБС на фоне терапии колхицином, также было косвенно подтверждено в исследовании COLCOT. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (в течение 30 дней), получавших колхицин, отмечено снижение риска кардиоваскулярной летальности, инсульта и потребности в коронарной реваскуляризации [13]. Также и в исследовании LoDoCo² терапия колхицином пациентов со стабильной ИБС ассоциировалась со снижением частоты ишемических осложнений и потребности в реваскуляризации [4].

Прием колхицина в нашем исследовании не был сопряжен с развитием желудочно-кишечных осложнений. У 1 пациента (2% случаев) на 5-е сутки отмечено значительное возрастание уровня печеночных трансаминаз, требовавших отмены приема колхицина. Разницы в частоте развития послеоперационных осложнений у пациентов, принимавших колхицин и стандартную терапию, выявлено не было. Таким образом, назначение колхицина в послеоперационном периоде не приводило к развитию серьезных осложнений, что показывает безопасность его приема по предложенной нами схеме.

Ограничение исследования

Небольшое количество больных, включенных в исследование.

Заключение

Проведение операции АКШ с ИК сопряжено с активизацией СВО. Терапия колхицином в дозе 500 мкг за 4 часа до операции и в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней после операции оказывает противовоспалительный эффект, уменьшая проявления СВО, что клинически выражается в тенденции к уменьшению частоты развития плевритов, нарушений ритма сердца и не приводит к развитию серьезных осложнений. Кроме выраженного противовоспалительного эффекта, назначение колхицина перспективно в плане уменьшения риска прогрессирования ХСН и ремоделирования миокарда у больных ИБС, на что указывает выявленная нами динамика уровня матриксных металлопротеиназ. Отсутствие статистически значимых результатов в ходе исследования, возможно, связано с ограниченным количеством клинических наблюдений и требует продолжения исследований в этом направлении.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu., Dvoryadkin A.A., Protsenko D.N. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2021;3:94–102. [Russian: Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Анестезиология и реаниматология. 2021;3:94–102]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103194
2. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Boboshko V.A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and methods of prevention. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2017;14(1):58–66. [Russian: Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобошко В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(1):58–66]. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66
3. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Postcardiotomy syndrome. I97.0. 2020. Av. at: https://racvs.ru/clinic/files/2020/postcardiotomy_syndrome.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Посткардиотомический синдром. I97.0. 2020. Доступно на: https://racvs.ru/clinic/files/2020/postcardiotomy_syndrome.pdf]

4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
5. Permyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: A prospective series of 231 consecutive patients. *The American Journal of Cardiology*. 1985;56(10):623–30. DOI: 10.1016/0002-9149(85)91023-9
6. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R et al. Colchicine Reduces Postoperative Atrial Fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) Atrial Fibrillation Substudy. *Circulation*. 2011;124(21):2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
7. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Milinković I, Seferović Mitrović JP et al. Pericardial syndromes: an update after the ESC guidelines 2004. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(3):255–66. DOI: 10.1007/s10741-012-9335-x
8. Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N., Abukov S.T., Buziashvili V.Yu., Klimovich L.G. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(1):4–11. [Russian: Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(1):4–11]. DOI: 10.17116/kardio2015814-11
9. Shimoda M. Extracellular vesicle-associated MMPs: A modulator of the tissue microenvironment. V. 88. P. 35–66. [DOI: 10.1016/bs.acc.2018.10.006]. In: *Advances in Clinical Chemistry*. [ISBN: 978-0-12-817143-1] Elsevier; 2019.
10. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/physiol.00029.2013
11. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Zhito A.V. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2019;59(5):61–6. [Russian: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него. *Кардиология*. 2019;59(5):61–6]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10258
12. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K et al. Neopterin Counters Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(3):e007359. DOI: 10.1161/JAHA.117.007359
13. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

Рузина Е. В., Бердибеков Б. Ш., Булаева Н. И., Кубова М. Ч., Голухова Е. З.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Цель	Оценка частоты кровотечений, частоты развития тромбоэмболических осложнений и смертности от всех причин у больных с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца (ИБС) после хирургического лечения на фоне различных режимов приема антитромботической терапии в течение 1 года после операции.
Материал и методы	В исследование был включен 271 больной с клапанными пороками сердца и ИБС, перенесший операцию протезирования клапанов сердца и реваскуляризацию миокарда за период с 2009 по 2018 г. Однако в течение периода наблюдения (12 мес) связь с 12 пациентами была потеряна, в связи с чем данные пациенты исключены из исследования. В дальнейший анализ было включено 259 больных. Коронарное шунтирование (КШ) в сочетании с вмешательством на клапанном аппарате проводилось 217 (83,8%) пациентам, 42 (16,2%) пациентам выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Мужчин было 197 (72,7%), медиана возраста составила 64,0 [58,0; 67,5] года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 113 больных, получавших в послеоперационном периоде двухкомпонентную антитромботическую терапию – ДАТ (ацетилсалициловая кислота – АСК/клопидогрел + антагонист витамина К – АВК); 2-я группа – 146 больных, получавших в послеоперационном периоде трехкомпонентную антитромботическую терапию – ТАТ (АСК + клопидогрел + АВК). Продолжительность наблюдения составила 12 мес после операции. В связи с выявленными статистически значимыми различиями основных клинико-анамнестических данных между группами нами была выполнена корректировка данных методом псевдорандомизации (Propensity Score Matching – PSM). В результате в каждую группу были отобраны по 109 пациентов.
Результаты	Частота неблагоприятных геморрагических исходов в группе пациентов, получавших ТАТ, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших ДАТ. Малые кровотечения возникли в 19 (17,4%) против 8 (7,3%) случаев, небольшие клинически значимые кровотечения – в 16 (14,7%) против 6 (5,5%), а общее число кровотечений составило 35 (32,1%) против 14 (12,8%; $p=0,02$, $p=0,02$ и $p=0,001$ соответственно). При сравнении частоты больших кровотечений статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=1,000$). Частота развития любых кровотечений в течение периода наблюдения оказалась равной 32,1% у пациентов, получавших ТАТ ($n=109$), и 12,8% в группе пациентов, получавших ДАТ ($n=109$; $p=0,005$). Частота отсутствия кровотечений в течение 1 года после операции в группе ДАТ составила 87%, в группе ТАТ – 67% ($p=0,005$). Частота развития вторичных конечных точек, включающих ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз протеза клапана и смерть, была статистически незначимой.
Заключение	Применение ДАТ по сравнению с ТАТ в группе пациентов после протезирования клапанов сердца и реваскуляризации миокарда статистически значимо снижает частоту развития любых кровотечений, в отсутствие значимых различий по частоте возникновения тромбоэмболических осложнений и смертности.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; протезирование клапанов сердца; чрескожное коронарное вмешательство; коронарное шунтирование; антагонисты витамина К; антиагрегантная терапия
Для цитирования	Ruzina E.V., Berdibekov B.Sh., Bulaeva N.I., Kubova M.Ch., Golukhova E.Z. Comparison of Various Regimens of Antithrombotic Therapy in Patients With Valvular Heart Disease and Coronary Artery Disease After Surgical and Interventional Interventions. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):47–53. [Russian: Рузина Е.В., Бердибеков Б.Ш., Булаева Н.И., Кубова М.Ч., Голухова Е.З. Сравнение различных режимов антитромботической терапии у пациентов с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца после хирургических и интервенционных вмешательств. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):47–53].
Автор для переписки	Рузина Евгения Владимировна. E-mail: kykyryzinka2@yandex.ru

Введение

Всем пациентам после протезирования клапанов сердца (ПКС) механическим протезом показан постоянный прием антагонистов витамина К (АВК) [1, 2]. В 20–30% случаев больные этой группы имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС), которая также требует хирургического лечения – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием или коронарного шунтирования (КШ) [3, 4]. Операция на коронарных артериях (КА), будь то ЧКВ или КШ, влечет за собой назначение антиагрегантных препаратов в виде моноили двухкомпонентной терапии [5]. По сравнению с монотерапией АВК дополнительное назначение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДАТ) к терапии АВК приводит к не менее чем двукратному или трехкратному увеличению вероятности геморрагических осложнений. Комбинация АВК и антиагрегантов в группе больных после операций ПКС и реваскуляризации миокарда связана с высоким риском кровотечений [6–9]. В мировой литературе крайне мало исследований, изучавших безопасность и эффективность применения антитромботической терапии (АТТ) у представленной категории больных. Одним из таких исследований стало рандомизированное исследование WOEST (2012), включавшее 573 пациента [10]. Однако в исследование были включены всего 10% пациентов с механическими сердечными клапанами, тогда как пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) составили 70%, остальные 20% были представлены больными с тромбозом легочной артерии и тромбозом полости левого желудочка. Результаты исследования двух режимов АТТ (варфарин + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота – АСК по сравнению с варфарин + клопидогрел) продемонстрировали преимущество двухкомпонентной терапии варфарином и клопидогрелом над трехкомпонентной терапией в отношении достижения первичной конечной точки – геморрагических осложнений (19,5% против 44,4%; отношение рисков – ОР 0,36; 95% доверительный интервал – ДИ 0,26–0,50; $p < 0,001$). Исследование WOEST дало начало дальнейшим крупным исследованиям (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, RE-LY, AUGUSTUS, WOEST 2) [11–15], в основу которых легло определение оптимального баланса эффективности и безопасности одновременного назначения антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов.

В нашем исследовании мы проверили гипотезу о том, что у пациентов, которые подвергаются ПКС в сочетании с реваскуляризацией миокарда, прием ДАТ (АВК + АСК/клопидогрел) по сравнению с трехкомпонентной антитромботической терапией – ТАТ (АВК + АСК + клопидогрел) ассоциирован со значительным снижением риска кровотечений без увеличения риска развития тромбозомических и ишемических осложнений.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, которым проводилось стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ в период 2009–2018 гг.

Критерии включения в исследование были следующие: состояние после плановых операций протезирования митрального клапана – МК/аортального клапана – АК в сочетании со стентированием/шунтированием КА; постоянный прием антикоагулянтных (АВК) и антиагрегантных (АСК, клопидогрел) препаратов.

Критерии исключения из исследования: абсолютные противопоказания к проведению АТТ, хроническая болезнь почек (3б – 5-й стадии); активная фаза инфекционного процесса; другая экстракардиальная патология в стадии декомпенсации; отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование был включен 271 пациент, в том числе 197 мужчин (72,7%); медиана возраста составила 64,0 [58,0; 67,5] года. Медиана наблюдения составила 12 мес (минимум 1 мес и максимум 12 мес), в течение данного периода связь с 12 (4,4%) пациентами из исследования была потеряна, и данные о развитии конечных точек выявить не удалось. Указанные пациенты были исключены из дальнейшего анализа.

Всем пациентам, включенным в дальнейший анализ ($n=259$), проводилось протезирование АК и/или МК механическим протезом в сочетании с одномоментной реваскуляризацией миокарда методом КШ или ЧКВ, которая была проведена за 24 ч до хирургического вмешательства на клапанах сердца. Протезирование АК проводилось 215 (83,0%) больным, 32 (12,4%) проведено протезирование МК, 12 (4,6%) были подвергнуты протезированию АК и МК. Для проведения операции протезирования использовали современные механические протезы с низким профилем тромбогенности российского и зарубежного производства: Микс, Карбоникс, Мединж, St.Jude, On-X, Medtronic, ATS. КШ в сочетании с вмешательством на клапанном аппарате проводилось 217 (83,8%) пациентам, 42 (16,2%) выполнено ЧКВ. Все пациенты в послеоперационном периоде в качестве антикоагулянтной терапии получали АВК, и, учитывая проведение реваскуляризации миокарда, 82 (31,7%) пациентам в дополнение к АВК назначили монотерапию АСК, 31 (12,0%) пациенту – монотерапию клопидогрелом, 146 (56,4%) больным – комбинацию АСК с клопидогрелом. Выбор режима АТТ в послеоперационном периоде оставался за лечащим врачом пациента. Для оценки эффективности контроля международного нормализованного отношения (МНО) проводили расчет показателя TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне по методике Rosendaal. Медиана TTR составила 70,0 [55,5; 80,0] %.

Первичной конечной точкой безопасности АТТ являлось развитие геморрагических осложнений, таких как малые, небольшие клинически значимые, большие кровотечения. Вторичной конечной точкой эффективности служило развитие тромбоэмболических, ишемических осложнений, а также смерть.

Данные об исходах были получены путем дистанционного анкетирования пациентов или при телефонном опросе пациента или членов его семьи. Продолжительность наблюдения была определена в течение 12 мес с даты операции до наступления конечной точки. Если за время наблюдения у пациента не наступала конечная точка, данные пациента были подвергнуты цензурированию по дате последнего контакта с ним.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics v. 26.0. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению, использовали критерий Колмогорова–Смирнова, показатели асимметрии и эксцесса. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде средней арифметической величины (М) и стандартного отклонения (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в отсутствие нормального распределения использовали критерий U Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей применяли отношение шансов (ОШ). Оценку взаимосвязи между номинальными переменными осуществляли с применением критерия V Крамера. Корректировку исходных данных проводили методом псевдорандомизации (Propensity Score Matching – PSM). Оценку выживаемости пациентов выполняли с помощью метода Каплана–Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводили с помощью регрессионного анализа Кокса. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от режима приема АТТ пациенты были распределены на 2 группы: ДАТ (АВК + АСК/клопидогрел) и ТАТ (АВК + АСК + клопидогрел). Основные клинико-анамнестические данные пациентов в зависимости от режима приема АТТ представлены в табл. 1.

По данным анализа отмечались статистически значимо большее число женщин в группе ТАТ ($p=0,012$) и более высокая частота реваскуляризации миокарда методом ЧКВ ($p=0,032$); в то же время в группе ДАТ отмечалась более высокая частота реваскуляризации миокарда методом КШ ($p=0,032$). По другим характеристикам в сравниваемых группах статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Характеристика	ДАТ (n=113)	ТАТ (n=146)	p
Женщины, n (%)	22 (19,5)	49 (33,6)	0,012
Возраст, годы Me [Q1; Q3]	64,0 [58,0; 67,0]	64,0 [58,0; 68,0]	0,654
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,4±3,9	28,3±4,5	0,084
Артериальная гипертензия, n (%)	92 (81,4)	129 (88,4)	0,117
Фибрилляция предсердий, n (%)	41 (36,3)	41 (28,1)	0,159
Сахарный диабет, n (%)	16 (14,2)	26 (17,8)	0,429
ПИКС, n (%)	27 (23,9)	36 (24,7)	0,887
ЧКВ в анамнезе, n (%)	11 (9,7)	25 (17,1)	0,088
КШ в анамнезе, n (%)	2 (1,8)	3 (2,1)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (5,3)	8 (5,5)	1,000
ХСН III–IV ФК по NYHA, n (%)	101 (89,4)	130 (89,0)	0,930
Хирургическое вмешательство на клапанах в анамнезе, n (%)	0	1 (0,7)	1,000
HAS-BLED, баллы, n (%)			
1	5 (4,4)	4 (2,7)	0,509
2	24 (21,2)	36 (24,7)	0,518
3	55 (48,7)	57 (39,0)	0,055
4	25 (22,9)	37 (33,9)	0,121
5	3 (2,7)	7 (4,8)	0,521
TTR, % Me [Q1; Q3]	70,0 [55,5; 83,3]	66,6 [50,0; 80,0]	0,316
Протезирование аортального клапана, n (%)	90 (79,6)	125 (85,6)	0,204
Протезирование митрального клапана, n (%)	15 (13,3)	17 (11,6)	0,693
Протезирование аортального + митрального клапанов, n (%)	8 (7,1)	4 (2,7)	0,136
ЧКВ, n (%)	12 (10,6)	30 (20,5)	0,032
КШ, n (%)	101 (89,4)	116 (79,5)	0,032

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; КШ – коронарное шунтирование; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных клинико-анамнестических данных и методов хирургического вмешательства после псевдорандомизации

Характеристика	ДАТ (n=109)	ТАТ (n=109)	p
Женщины, n (%)	22 (20,2)	30 (27,5)	0,204
Возраст, годы Me [Q1; Q3]	64,0 [58,5; 67,0]	65,0 [58,5; 69,0]	0,310
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	27,4±3,9	28,1±4,3	0,221
Артериальная гипертензия, n (%)	88 (80,7)	96 (88,1)	0,135
Фибрилляция предсердий, n (%)	39 (35,8)	29 (26,6)	0,144
Сахарный диабет, n (%)	14 (13,8)	13 (11,9)	0,837
ПИКС, n (%)	26 (23,9)	28 (25,7)	0,754
ЧКВ в анамнезе, n (%)	11 (10,1)	15 (13,8)	0,403
КШ в анамнезе, n (%)	2 (1,8)	2 (1,8)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (5,5)	7 (6,4)	1,000
ХСН III–IV ФК по NYHA, n (%)	98 (89,9)	99 (90,8)	0,818
Хирургическое вмешательство на клапанах в анамнезе, n (%)	0	1 (0,9)	1,000
HAS-BLED, баллы, n (%)			
1	5 (4,6)	3 (2,8)	0,721
2	23 (21,1)	24 (22,0)	0,869
3	53 (48,6)	39 (35,8)	0,055
4	25 (22,9)	37 (33,9)	0,072
5	3 (2,8)	6 (5,5)	0,499
TTR, % Me [Q1; Q3]	70,0 [55,5; 83,3]	70,0 [50,0; 80,0]	0,368
Протезирование аортального клапана, n (%)	86 (78,9)	95 (87,2)	0,104
Протезирование митрального клапана, n (%)	15 (13,8)	12 (11,0)	0,537
Протезирование аортального + митрального клапанов, n (%)	8 (7,3)	2 (1,8)	0,101
ЧКВ, n (%)	12 (10,6)	4 (3,7)	0,066
КШ, n (%)	97 (89,0)	105 (96,3)	0,066

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

В связи с выявленными статистически значимыми различиями по половой принадлежности и методам реваскуляризации миокарда между сравниваемыми группами ТАТ и ДАТ, нами была выполнена корректировка данных методом псевдорандомизации.

В полученных после псевдорандомизации группах по 109 пациентов основные клинико-анамнестические данные и методы хирургического вмешательства статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Данные сравнительного анализа между группами пациентов после псевдорандомизации представлены в табл. 2.

В течение периода наблюдения первичная конечная точка в виде любых кровотечений зарегистрирована

у 49 (22,5%) пациентов: в 27 (12,4%) случаях отмечалось развитие малых кровотечений, в 22 (10,1%) случаях – клинически значимых небольших кровотечений, в 2 (0,9%) случаях возникли большие кровотечения. Нами была проведена оценка частоты различных геморрагических осложнений в зависимости от режима приема АТТ. В результате получены данные, представленные в табл. 3.

Согласно проведенному анализу, частота развития неблагоприятных геморрагических исходов, а именно малых, небольших клинически значимых и всех кровотечений, была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших ТАТ ($p=0,02$, $p=0,02$ и $p=0,001$ соответственно). Шансы развития данных неблагоприятных геморрагических исходов при приеме ТАТ увеличивались в 2,66 раза (95% ДИ 1,11–6,38), в 2,95 раза (95% ДИ 1,11–7,86) и в 3,21 раза (95% ДИ 1,61–6,40) соответственно. Теснота выявленных связей между режимом АТТ и развитием перечисленных геморрагических исходов, оцененная с помощью критерия V Крамера, была слабой для малых и клинически значимых небольших кровотечений ($V=0,153$ и $V=0,152$ соответственно) и средней для всех кровотечений ($V=0,231$). В то же время при сравнении частоты больших кровотечений в зависимости от режимов назначения АТТ статистически значимых различий не выявлено.

В течение периода наблюдения комбинированная вторичная конечная точка зарегистрирована у 21 (9,6%) пациента: в 14 (6,4%) случаях возник ишемический инсульт, в 2 (0,9%) случаях развился тромбоз протеза клапана, в 4 (1,8%) случаях – инфаркт миокарда (ИМ) и 13 (6,0%) пациентов умерли.

Нами проведена оценка частоты различных вторичных конечных точек в зависимости от режима приема АТТ, в результате получены данные, представленные в табл. 4.

Согласно проведенному анализу, по частоте развития неблагоприятных вторичных точек (смерть, ишемический инсульт, тромбоз протеза клапана, ИМ) статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Предикторы развития геморрагических осложнений

Для прогнозирования риска развития геморрагических осложнений и оценки влияния определенных предикторов на этот риск проводили регрессионный анализ Кокса. При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса такие факторы, как наличие сахарного диабета (ОР 2,48; 95% ДИ 1,20–5,12), балльная оценка по шкале HAS-BLED (ОР 1,98 на каждый 1 балл; 95% ДИ 1,07–3,66) и прием ДАТ (ОР 0,39; 95% ДИ 0,20–0,74) продемонстрировали независимую ассоциацию с риском развития геморрагических осложнений. Данные результаты представлены в табл. 5.

Оценку выживаемости пациентов проводили с помощью метода Каплана–Мейера. Так, с помощью кривых

Таблица 3. Сравнение частоты кровотечений в зависимости от режима антитромботической терапии

Вид геморрагических осложнений	Режим антитромботической терапии				p	ОШ (95% ДИ)
	ДАТ (n=109)		ТАТ (n=109)			
	абс.	%	абс.	%		
Малые кровотечения	8	7,3	19	17,4	0,021	2,66 (1,11–6,38)
Клинически значимые небольшие кровотечения	6	5,5	16	14,7	0,024	2,95 (1,11–7,86)
Большие кровотечения	1	0,9	1	0,9	1,001	1,00 (0,06–16,19)
Все кровотечения	14	12,8	35	32,1	0,001	3,21 (1,61–6,40)

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Сравнение частоты вторичных конечных точек в зависимости от режима антитромботической терапии

Вторичная конечная точка	Режим антитромботической терапии				p	ОШ (95% ДИ)
	ДАТ (n=109)		ТАТ (n=109)			
	абс.	%	абс.	%		
Смерть	5	4,6	8	7,3	0,569	1,65 (0,52–5,20)
Ишемический инсульт	4	3,7	10	9,2	0,165	2,65 (0,80–8,73)
Тромбоз протеза	0	0	2	1,8	0,498	–
Инфаркт миокарда	0	0	4	3,7	0,122	–
Комбинированная конечная точка	8	7,3	13	11,9	0,251	1,71 (0,68–4,31)

ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; ТАТ – трехкомпонентная антитромботическая терапия; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса

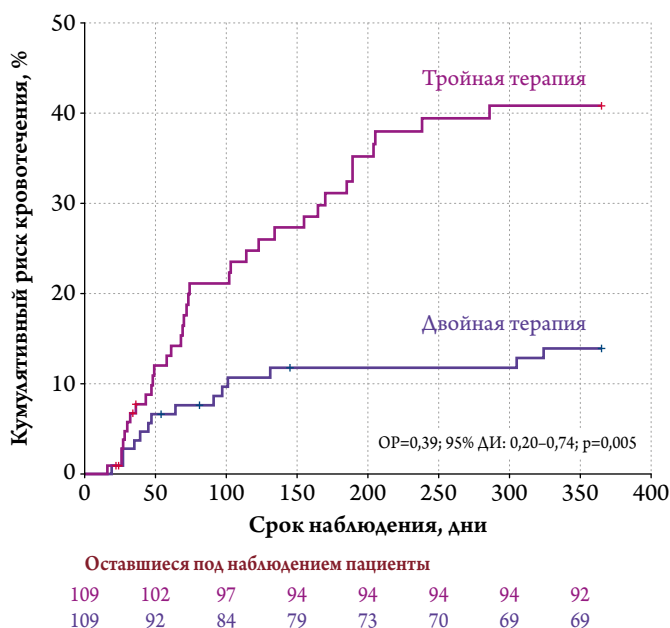
Показатель	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,01	0,95–1,08	0,716
Пол, муж	1,38	0,71–2,67	0,346
ИМТ	0,93	0,86–1,01	0,081
ХСН III–IV ФК по NYHA	1,18	0,45–3,10	0,741
АГ	1,23	0,33–4,61	0,760
ЧКВ	2,39	0,87–6,57	0,092
СД	2,48	1,20–5,12	0,014
ФП	0,86	0,45–1,66	0,658
ДАТ	0,39	0,20–0,74	0,005
HAS-BLED	1,98	1,07–3,66	0,030
TTR	0,99	0,97–1,01	0,423

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ДАТ – двухкомпонентная антитромботическая терапия; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне.

Каплана–Мейера была сопоставлена зависимость риска развития кровотечений от режимов АТТ (ДАТ или ТАТ). Данные кумулятивного риска кровотечений в течение периода наблюдения отражены на графике кривых Каплана–Мейера (рис. 1).

Частота развития любых кровотечений в течение периода наблюдения (365 дней) оказалась равной 32,1% у пациентов группы ТАТ (n=109) и 12,8% в группе ДАТ (n=109). Отсутствие любых кровотечений в течение 1 года после операции в группе ДАТ выявлено в 87% случаев, в группе ТАТ – в 67%. Данные различия по частоте раз-

Рисунок 1. График кумулятивного риска кровотечений в течение периода наблюдения в зависимости от режима антитромботической терапии

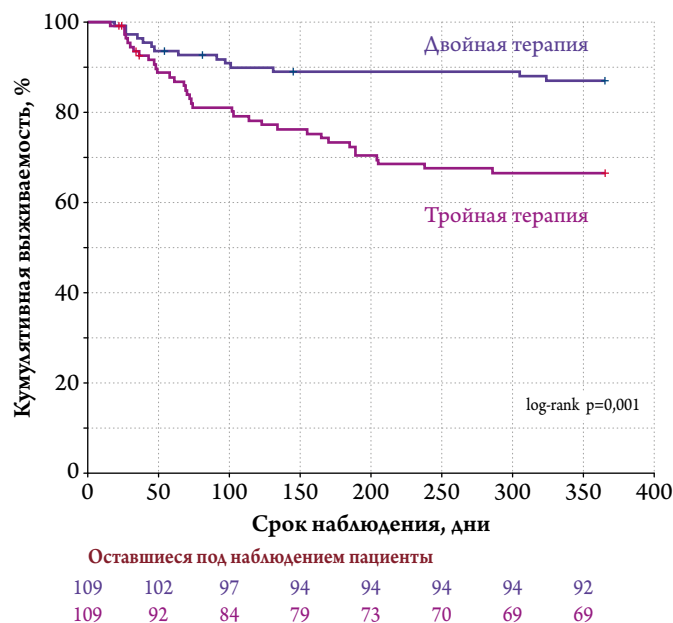


ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

вития геморрагических осложнений с течением времени, оцененной с помощью логрангового критерия Мантеля – Кокса, были статистически значимы (p=0,001; рис. 2).

Частота развития вторичных конечных точек, включающих ишемический инсульт, ИМ, тромбоз протеза клапана и смерть в течение периода наблюдения (365 дней), оказалась равной 11,9% у пациентов группы ТАТ (n=109) и 7,3% – группы ДАТ (n=109). Отсутствие развития вторичных конечных точек в течение 1 года после операции

Рисунок 2. График кумулятивной выживаемости (вероятности отсутствия любых кровотечений) в течение периода наблюдения в зависимости от режима антитромботической терапии



в группе ДАТ составило 93%, в группе ТАТ – 88%. Данные различия по частоте развития вторичных конечных точек, оцененной с помощью логрангового критерия Манта-Кокса, были статистически незначимыми ($p=0,24$) (рис. 3).

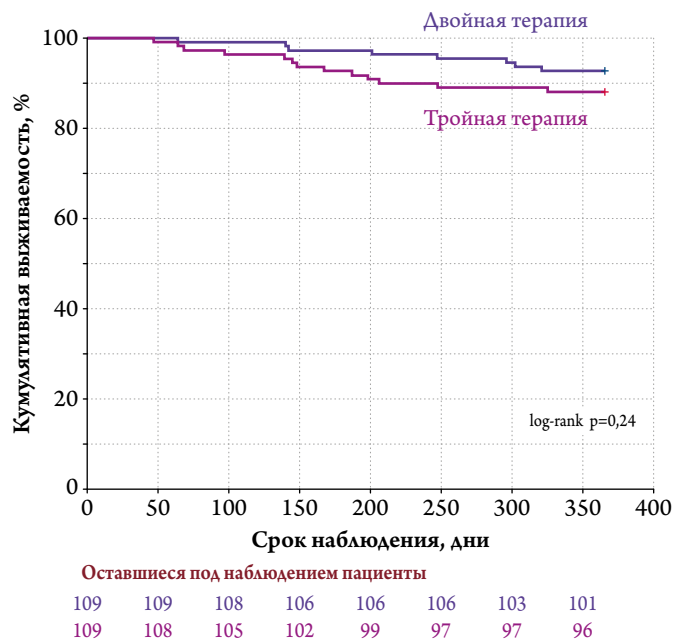
Обсуждение

В нашем исследовании отчетливо продемонстрировано значительное превосходство режима ДАТ по сравнению с ТАТ в отношении безопасности – снижения риска развития геморрагических осложнений, в то же время различий по частоте развития тромбоэмболических и ишемических исходов при данных режимах не выявлено.

В течение периода наблюдения первичная конечная точка в виде любых кровотечений возникла у 49 (22,5%) пациентов, из которых в 14 (12,8%) случаях у пациентов, принимающих ДАТ, и в 35 (32,1%) случаях – у пациентов, получающих ТАТ. Такая частота развития геморрагических осложнений была несколько ниже, чем в исследовании WOEST, в котором частота кровотечений в группе ДАТ и ТАТ составила 19,4 и 44,4% соответственно. Более высокая частота кровотечений в исследовании WOEST, вероятно, обусловлена тем, что у всех пациентов реваскуляризация миокарда проводилась методом ЧКВ, и это вызывало необходимость более длительного применения комбинированной АТТ.

Следует отметить, что в нашем исследовании полученные различия по частоте развития геморрагических ос-

Рисунок 3. График кумулятивной выживаемости (вероятности отсутствия развития вторичных конечных точек) в течение периода наблюдения в зависимости от режима антитромботической терапии



ложнений между группами ДАТ и ТАТ прежде всего обусловлены различиями по частоте малых и небольших клинически значимых кровотечений.

В отношении развития тромбоэмболических и ишемических осложнений, включающих ишемический инсульт, ИМ и тромбоз протеза клапана, а также смерти от всех причин, статистически значимых различий между группами не обнаружено. Отсутствие различий по частоте развития ишемических осложнений между группами ДАТ и ТАТ, вероятно, обусловлено тем, что АВК дополнительно к антикоагулянтному эффекту обладают антиагрегантными свойствами, реализующимися путем ингибирования тромбина, который является одним из ведущих факторов, усиливающих агрегацию тромбоцитов. Таким образом, применение комбинации АВК + антиагрегант дает достаточный антиагрегантный эффект, и дополнительное назначение еще одного антиагреганта, вероятно, не приводит к ожидаемому значимому снижению частоты развития ишемических осложнений, в то же время данная стратегия значительно повышает частоту развития кровотечений. В нашем исследовании, по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, режим ДАТ был независимым фактором, снижающим риск всех кровотечений на 61% по сравнению с режимом ТАТ.

В настоящее время в мировой литературе не представлены рандомизированные клинические испытания, в которых бы оценивались эффективность и безопасность сочетанного применения антиагрегантов и АВК у пациентов после протезирования клапанов сердца

и реваскуляризации миокарда. Необходимо продолжить поиск в достижении баланса между риском кровотечения и рисков развития тромбоэмболических осложнений в исследуемой когорте больных, которые зачастую имеют тяжелую сопутствующую патологию.

Преимущество нашего исследования – это подробное описание относительно большой когорты пациентов. Насколько нам известно, наше исследование является первым в своем роде, в котором оцениваются неблагоприятные исходы в зависимости от режима АТТ. Конечно, основное ограничение нашего исследования – то, что оно является ретроспективным, поэтому его результаты отражают только существующие тенденции и предназначены для выработки гипотез. Кроме того, в нашем исследовании не проводился анализ частоты развития конечных точек в отдельных подгруппах пациентов, таких как пациенты с ФП; после ЧКВ или КШ в отдельности; в зависимости от порока клапана сердца или позиции имплантации протеза и т.д. Дальнейшее проведение рандомизированных исследований в данной когорте пациентов позволит с большей уверенностью рекомендовать тот или иной режим АТТ.

Заключение

Таким образом, в группе пациентов с клапанными пороками сердца и ишемической болезнью сердца, перенесших операцию протезирования клапанов сердца и реваскуляризацию миокарда методом коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства, режим приема двухкомпонентной антитромботической терапии может быть более предпочтительной стратегией, обладающей оптимальным профилем безопасности и эффективности.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках прикладной научной темы № АААА-А20-120032390045-5 «Оптимизация антикоагулянтной терапии у больных с механическими протезами клапанов сердца, требующих реваскуляризации миокарда».

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 20.04.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nutescu EA, Bathija S, Sharp LK, Gerber BS, Schumock GT, Fitzgibbon ML. Anticoagulation Patient Self-Monitoring in the United States: Considerations for Clinical Practice Adoption. *Pharmacotherapy*. 2011;31(12):1161–74. DOI: 10.1592/phco.31.12.1161
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
3. Lip G, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Stenting. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(1):13–28. DOI: 10.1160/TH09-08-0580
4. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(16):1433–41. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.271
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
6. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113
7. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9855):1749–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6
8. Barnes GD, Gu X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J et al. The Predictive Ability of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores for Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: The MAQJ2 Experience. *Thrombosis Research*. 2014;134(2):294–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.034
9. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vilchez JA, Valdés M et al. The HAS-BLED Score Has Better Prediction Accuracy for Major Bleeding Than CHADS2 or CHA2DS2-VASc Scores in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(23):2199–204. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623
10. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1
11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wilgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
12. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
14. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(16):1509–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1817083
15. de Veer AJWM, Bennaghmouch N, Bor WL, Herrman JPR, Vrolix M, Meuwissen M et al. The WOEST 2 registry: A prospective registry on antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Netherlands Heart Journal*. 2022;30(6):302–11. DOI: 10.1007/s12471-022-01664-0

Burcu Akman, Ahmet Turan Kaya

Amasya University, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Amasya, Turkey

EFFECTS OF CORONARY ARTERY CALCIFIED PLAQUE AND STENT ON SEVERITY AND SURVIVAL OF COVID-19 PATIENTS: A DECISION TREE MODEL STUDY

<i>Aim</i>	We aimed to investigate the relationship between the presence of calcified plaques and stents in coronary arteries as evaluated by the chest computed tomography severity score (CT-SS) and mortality rates in patients with COVID-19.
<i>Material and methods</i>	A single-center retrospective analysis was conducted of 492 patients (≥ 18 yrs) who were hospitalized between March and June 2020. All included patients had RT-PCR tests positive for COVID-19. A radiologist recorded pulmonary imaging findings and the presence of coronary calcified plaque and/or stent, sternotomy wires, and cardiac valve replacement on initial non-contrast chest CT. Also, cardiothoracic ratios (CTR) were calculated on chest CTs. Data were analyzed using univariate and multivariate analyses and a chi-squared automatic interaction detection (CHAID) tree analysis, which was developed as a predictive model for survival of COVID-19 patients according to chest CT findings.
<i>Results</i>	The mean CT-SS value of the patients with coronary plaque was 11.88 ± 7.88 , and a significant relationship was found between CT-SS with coronary calcified plaque ($p < 0.001$). No statistical difference was found between CT-SS and coronary stent ($p = 0.296$). In multivariate analysis, older age was associated with 1.69-fold ($p < 0.001$), the presence of coronary calcified plaque 1.943-fold ($p = 0.034$) and higher CT-SS 1.038-fold ($p = 0.042$) higher risk of mortality. In the CHAID tree analysis, the highest mortality rate was seen in patients with coronary plaque and $CTR > 0.57$.
<i>Conclusion</i>	The presence of coronary artery calcified plaque and cardiomegaly were high risks for severe prognosis and mortality in COVID-19 patients and may help to predict the survival of patients.
<i>Keywords</i>	COVID-19; Chest CT severity score; coronary artery calcified plaque; coronary artery stent
<i>For citation</i>	Burcu Akman, Ahmet Turan Kaya. Effects of coronary artery calcified plaque and stent on severity and survival of COVID-19 patients: a decision tree model study. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(7):54–61. [Russian: Бурджу Акман, Ахмет Туран Кая. Влияние кальцифицированной бляшки и наличия стента в коронарной артерии на тяжесть заболевания и выживаемость пациентов с COVID-19: исследование модели дерева решений. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):54–61].
<i>Corresponding author</i>	Burcu Akman. E-mail: burcuakman80@gmail.com

Introduction

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) usually leads to mild and nonspecific symptoms [1]. However, in some COVID-19 patients, serious complications occur, such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), multi-organ failure, and acute cardiac dysfunction. Patients with these complications require ventilation and treatment in the intensive care unit (ICU) [2–5].

Patients with a history of cardiovascular disease (CVD) are more vulnerable to COVID-19, and they may develop serious complications [3, 6–8]. In addition, COVID-19 may worsen existing CVD and cause new cardiac complications. The risk of developing serious disease and the need for ICU admission increase in patients with comorbidities, such as cardiovascular, cerebrovascular disease, diabetes, and hypertension [6].

The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test is the standard for diagnosing COVID-19. Non-contrast chest computed tomography (CT) is performed to diagnose

pneumonia and assess its severity in COVID-19 patients [9]. Coronary artery calcification (CAC) is a specific marker of atherosclerosis that can be easily detected on routine chest CTs that are usually performed for the evaluation of COVID-19 pneumonia [9]. However, no evaluation is routinely made for CAC detection during chest CT. In non-contrast CT, CAC is observed as an area of high attenuation in the coronary artery. Even when fully adjusted for standard CVD risk factors, the presence of CAC increases the risk of adverse CVD events by 10-fold [10].

Previous studies have investigated the association of CAC on chest CT with disease severity and with survival of COVID-19 patients [11, 12]. However, unlike previous studies, we evaluated in a large sample size, all cardiac pathological findings, such as cardiomegaly, coronary artery calcified plaque (CACP), and stent (CAS), as well as cardiac postoperative findings, and we investigated the effects of these CT scan cardiac findings on the prognosis and mortality rates of COVID-19 patients.

Materials and methods

Due to the retrospective study characteristics in our study, the requirement for informed consent was waived. Patient information were obtained from the electronic records of our hospital and censored. The study was approved by the Ethics Committee of Amasya University Faculty of Medicine, and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practices.

Study population and data collection

The study was a single-center, retrospective study conducted on an original cohort of 492 patients (aged ≥ 18 yrs) who were hospitalized between March and June 2020. All patients underwent at least one chest CT scan. The diagnosis of COVID-19 was made from positive RT-PCR test results. Patients with at least three negative RT-PCR tests or with image artefacts on the chest CT were excluded from the study. Pediatric patients were also excluded. Data were collected from the hospital's medical records. These data included patient demographic characteristics, laboratory findings at the time of admission, and length of stay in the hospital or ICU.

CT protocol

In our study, chest CT examinations were performed on a 128-slice multi-detector GE Healthcare Revolution EVO CT scanner (GE Medical Systems; Milwaukee, WI, USA), and no contrast agent was used.

Chest CT Image analysis

A radiologist, blinded to the clinical data and laboratory findings, and with more than 15 yrs of experience in general radiology, examined the CT images on a standard clinical picture archiving and diagnostic system (PACS) workstation.

Pulmonary imaging analysis

The imaging findings, such as ground glass opacities (GGOs), consolidation, crazy paving pattern, pleural and pericardial effusion were recorded. The severity of COVID-19 pulmonary involvement was visually interpreted by the semi-quantitative CT severity scoring system that was previously described by Pan et al [13]. Depending on the percentage of lobe involvement in COVID-19 pneumonia, each lobe was scored from 0 to 5: score 0, 0%; score 1, 1–5%; score 2, 5–25%; score 3, 25–50%; score 4, 50–75%; and score 5, $\geq 75\%$ involvement. The total score was obtained by summing the lobar scores (range 0–25) [13]. Also, all CT images were interpreted according to the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Reporting and Data System (CO-RADS) classification based on suspicion of COVID-19 pneumonia [14].

Cardiac imaging analysis

The same radiologist evaluated the presence of CACP or CAS and cardiac postoperative findings, such as cardiac valve replacement and sternotomy wires in the mediastinal window. CACP was defined as an area of increased attenuation in the course of a coronary artery with a density >130 Hounsfield units (HU). All major branches of the coronary arteries were evaluated for CACP. Also, the maximum transverse cardiac diameter and the maximum transverse thoracic diameter were measured manually on axial CT images. The cardiothoracic ratio (CTR) was calculated as the greatest transverse cardiac diameter divided by the greatest transverse thoracic diameter [15]. $CTR > 0.50$ was considered an indicator of cardiomegaly [16].

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp. Published 2017. Armonk, NY, USA). The normality of variable distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Variables with normal distributions are reported as mean $\pm$ standard deviation (SD), and variables with non-normal distribution as median [interquartile range (IQR)]. Student's t-tests were used to compare the normally distributed, continuous variables, and Mann-Whitney U tests were used to compare non-normally distributed, continuous variables. Pearson's chi-squared or Fisher's tests were used to compare categorical variables. Fisher's tests were used for the Chi-square analysis of categorical variables with less than five values in cells.

The main factors affecting mortality were evaluated by univariate binary logistic regression analysis. Explanatory variables with a p value less than 0.25 in the univariate logistic regression analysis were included in a multivariate logistic regression analysis [17]. The Hosmer-Lemeshow goodness of fit test for multivariate logistic regression was used and if the test p-value > 0.05 , it was defined as a good fit for the model [18]. For all analyses, a p value less than 0.05 was defined as statistically significant.

A Chi-square automatic interaction detection (CHAID) decision tree model was developed as the predictive model for the survival of COVID-19 patients according to chest CT findings. Firstly, the following predictor variables were used: CACP, CAS, sternotomy with and without CVR, computed tomography severity score (CT-SS), GGOs, consolidations, crazy paving pattern, pericardial effusion, pleural effusion, and the CTR. The survival status of COVID-19 patients was used as the dependent variable. In CHAID analyzes, "nodes" are formed after bifurcations according to each factor. Nodes before the bifurcation are called "parent nodes" and nodes after the bifurcation are called "child nodes". We defined the minimum parent and

child nodes as 20 and 5, respectively. Our decision tree had a depth of three levels from the root to node, with a total of 11 nodes, five intermediate nodes, and 6 terminal nodes. From the variables included in the model, five variables (coronary artery plaque, CTR, pericardial effusion, CT-SS, and crazy paving pattern) formed the decision tree. Coronary artery stent was not included in the model because it was not significant in terms of mortality. The analysis continued by choosing the most significant variable at each stage and branching out until there were no more significant risk factors [19]. A node was divided if the p value was compatible with the corrected significance value ($p < 0.05$); otherwise, there was no division, and this node was called a terminal node.

Results

The study population included 492 patients with a mean age of 64.25 ± 14.12 yrs. 284 (58.7%) were male; 289 (58.7%) had CACP; 74 (15%) had CAS; 19 (3.9%) had sternotomy wires with or without cardiac valve replacement.

There was a significant association between the presence of CACP and CAS with older age ($p < 0.001$). 180/288 (62.5%) male patients had CACP, and a signifi-

cant relationship was found between CACP and male gender ($p = 0.044$). However, the presence of the CAS was not associated with gender. 32/492 (6.5%) of the patients were treated as outpatients; 136/492 (27.6%) were treated in the ICU. 151/492 (30.7%) of the patients died. There was a significant association between the presence of CACP and with a higher risk of ICU admission ($p < 0.001$) and with mortality ($p < 0.001$). The presence of CAS was associated only with a higher mortality rate ($p = 0.046$).

According to the chest CT image, the presence of CACP was significantly associated with crazy paving pattern ($p < 0.001$), consolidation ($p = 0.099$), pleural effusion ($p < 0.001$) and the presence of CAS ($p < 0.001$). CAS was related to pericardial and pleural effusion ($p = 0.011$, $p = 0.007$, respectively) in the CT images. There were significant associations between the presence of CACP and comorbidities, including pulmonary disease ($p < 0.001$), DM ($p = 0.001$), and neurological disease ($p = 0.002$). DM was also associated with the presence of CAS ($p = 0.026$, Table 1).

The mean CTR of patients without CACP was 0.49 ± 0.06 , and the mean CTR of patients with CACP was 0.54 ± 0.07 . Thus, there was an association between CACP and high CTR ($p < 0.001$). Also, the presence of CAS was

Table 1. Comparison of demographic data, CT findings, and comorbidities according to the presence of coronary plaque or stent

Variable	Condition	Coronary Plaque				Coronary Stent			
		Absent n (%)	Present n (%)	Total	P value	Absent n (%)	Present n (%)	Total	P value
Gender	Female	95 (46.6)	109 (53.4)	204	0.044	177 (86.8)	27 (13.2)	204	0.346
	Male	108 (37.5)	180 (62.5)	288		241 (83.7)	47 (16.3)	288	
Survival	Alive	177 (51.9)	164 (48.1)	341	<0.001	297 (87.1)	44 (12.9)	341	0.046
	Death	26 (17.2)	125 (82.8)	151		121 (80.1)	30 (19.9)	151	
ICU- Non-ICU	Non-ICU	154 (47.5)	170 (52.5)	324	<0.001	273 (84.3)	51 (15.7)	324	0.936
	ICU	24 (17.6)	112 (82.4)	136		115 (84.6)	21 (15.4)	136	
Inpatients/ Outpatients	Outpatient	25 (78.1)	7 (21.9)	32	<0.001	30 (93.8)	2 (6.3)	32	0.202
	Inpatient	178 (38.7)	282 (61.3)	460		388 (84.3)	72 (15.7)	460	
Cardiomegaly	Absent	116 (57.4)	86 (42.6)	202	<0.001	181 (89.6)	21 (10.4)	202	0.016
	Present	87 (30)	203 (70)	290		237 (81.7)	53 (18.3)	290	
GGOs	Absent	37 (51.4)	35 (48.6)	72	0.059	59 (81.9)	13 (18.1)	72	0.439
	Present	166 (39.5)	254 (60.5)	420		359 (85.5)	61 (14.5)	420	
Consolidation	Absent	149 (43.7)	192 (56.3)	341	0.099	289 (84.8)	52 (15.2)	341	0.846
	Present	54 (35.8)	97 (64.2)	151		129 (85.4)	22 (14.6)	151	
Crazy paving pattern	Absent	136 (49.3)	140 (50.7)	276	<0.001	234 (84.8)	421 (5.2)	276	0.901
	Present	67 (31)	149 (69)	216		184 (85.2)	32 (14.8)	216	
Pericardial effusion	Absent	180 (42.9)	240 (57.1)	420	0.082	364 (86.7)	56 (13.3)	420	0.011
	Present	23 (31.9)	49 (68.1)	72		54 (75)	18 (25)	72	
Pleural effusion	Absent	193 (44.7)	239 (55.3)	432	<0.001	374 (86.6)	58 (13.4)	432	0.007
	Present	10 (16.7)	50 (83.3)	60		44 (73.3)	16 (26.7)	60	

Pearson's chi-squared or Fisher test were used to compare categorical variables in coronary artery plaque or stent groups. Fisher's test was used in the Chi-square analysis of categorical variables with less than 5 data in cells.

associated with high CTR values ($p=0.043$). The mean CT-SS value of all patients was 10.46 ± 7.78 . The mean value of CT-SS of the patients with CACP was 11.88 ± 7.88 and a statistical relationship was found between high CT-SS with the presence of CACP ($p<0.001$). However, no statistical difference was found between CT-SS with the presence of CAS ($p=0.296$). Significant relationships were found between the CACP and laboratory findings, including high inflammatory findings, such as elevated CRP ($p=0.003$), ESR ($p=0.010$), ferritin ($p=0.014$), and high coagulation factors such as fibrinogen ($p=0.001$), international normalized ratio (INR) ($p=0.002$). According to laboratory parameters, only high serum BUN was associated with the presence of CAS ($p=0.003$). No relationship was found between the presence of CAS and high inflammatory laboratory findings (Supplementary Table 2).

In addition, the presence of CACP was associated with a shorter ICU stay ($p=0.017$) and with a shorter time from

hospitalization to death ($p=0.001$) and from ICU admission to death ($p=0.035$). However, there was no significant difference in these times between patients with and without CAS (Supplementary Table 3).

In multivariate analysis, older age was associated with 1.69-fold ($p<0.001$), the presence of coronary calcified plaque 1.943-fold ($p=0.034$) and higher CT-SS 1.038-fold ($p=0.042$) higher risk of mortality (Table 4).

Decision tree model results

As shown in Figure 1, in the CHAID analyses, the first decision split was based on CACP. Therefore, our CHAID analysis concluded that CACP (node 0) was the most important variable among chest CT findings for the survival rate of COVID-19 patients ($p<0.001$). At the second level, patients at node 1 with CACP were divided according to CTR. At this level, node 4 patients with $CTR>0.57$ had high mortality rates (63.9%)

Table 4. Univariate and multivariate analysis of mortality

Variable	Univariate Analysis				Multivariate Analysis			
	p value	OR	95% C.I. for OR		p value	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
CT-SS	<0.001	1.054	1.028	1.081	0.042	1.038	1.001	1.076
Cardiomegaly	<0.001	2.294	1.515	3.473	0.767	0.924	0.548	1.558
Coronary plaque	<0.001	5.189	3.234	8.326	0.034	1.943	1.051	3.594
Coronary stent	0.048	1.674	1.005	2.787	0.318	0.732	0.398	1.349
Gender	0.938	0.985	0.668	1.453	-	-	-	-
Diabetes mellitus	0.580	1.121	0.748	1.678	-	-	-	-
Liver diseases	0.903	0.902	0.173	4.702	-	-	-	-
Pulmonary diseases	0.177	1.410	0.857	2.321	0.805	1.077	0.597	1.942
Neurological diseases	0.004	3.309	1.482	7.388	0.146	1.986	0.788	5.005
Kidney diseases	0.193	2.301	0.656	8.071	0.998	1.002	0.157	6.392
Age	<0.001	1.082	1.062	1.103	<0.001	1.069	1.043	1.095
Neutrophil count (1.65-4.97; $10^9/l$)	0.003	1.075	1.025	1.127	0.154	1.036	0.987	1.088
Lymphocyte count (1.17-3.17; $10^9/l$)	0.030	0.731	0.550	0.971	0.752	0.951	0.695	1.301
CRP (0-5; mg/l)	<0.001	1.007	1.003	1.010	0.186	1.003	0.998	1.009
Ferritin (22-322; $\mu g/l$)	0.055	1.000	1.000	1.001	0.798	1.000	1.000	1.000
ESR. (0-30; mm/H)	0.498	1.001	0.998	1.005	-	-	-	-
Fibrinogen (200-400; mg/dl)	0.230	1.001	1.000	1.002	0.194	0.999	0.997	1.001
INR (0.88-1.3)	0.011	4.748	1.426	15.810	0.077	2.138	0.922	4.956
D-dimer (0-0.5; $\mu g/ml$)	0.001	1.261	1.104	1.440	0.233	1.097	0.942	1.279
Blood urea nitrogen (16.6-48.5; mg/dl)	<0.001	1.023	1.015	1.032	0.422	0.996	0.985	1.006
Serum creatinine (0.7-1.2; mg/dl)	0.002	1.690	1.210	2.359	0.047	1.585	1.006	2.498

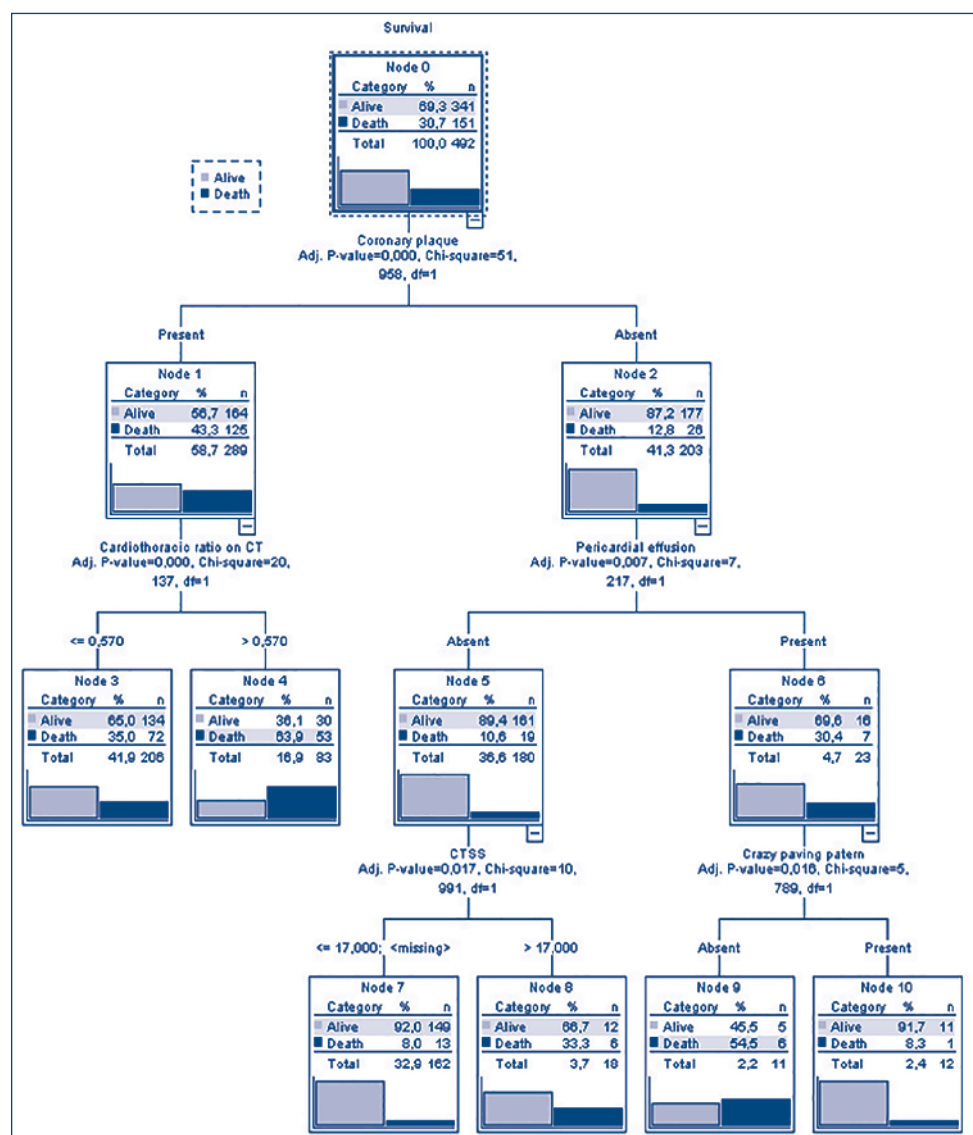
Hosmer–Lemeshow Test = 0.401. (The Hosmer–Lemeshow goodness of fit test for multivariate logistic regression was used and if the test p-value >0.05, it was defined as a good fit for the model) CT-SS, computed tomography severity score; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; INR: international normalized ratio.

compared to node 3 patients with $CTR < 0.57$ (35%) ($p < 0.001$). The patients in node 2 with CACP were divided according to pericardial effusion. At the third-level split, patients without pericardial effusion (node 5) were split according to CT-SS. At this level, node 8 patients with $CT-SS > 17$ had high mortality rates (33.3%) compared to node 7 patients with $CT-SS \leq 17$ (8%). On the right side of the decision tree, in the second level division, patients with pericardial effusion (node 6) were separated according to the crazy-paving pattern, one of the chest CT parenchymal findings. At the fourth level, patients without crazy-paving patterns (node 9) had higher mortality rates (54.5%) compared to patients with crazy-paving patterns (node 10, 8.3%). Among all nodes, the mortality rate was the highest among patients with coronary artery plaque and $CTR > 0.57$ (node 4, 63.9%; Figure 2), which was more than twice the average for all patients (node 0, 30.7%).

Discussion

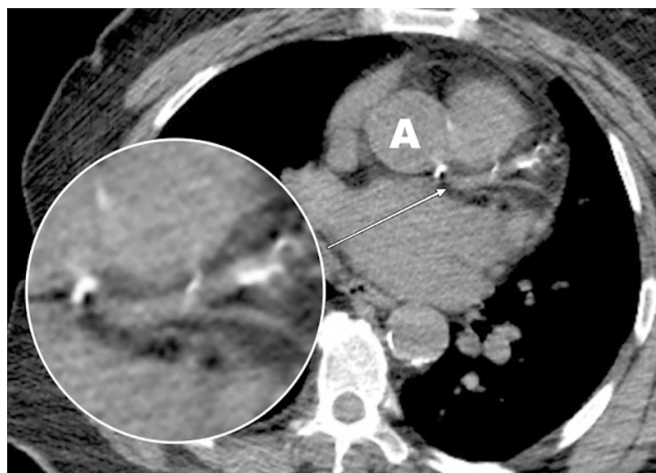
In this retrospective analysis, we investigated the association between the presence of coronary artery plaque (CACP) or stent (CAS) and cardiac surgery with clinical outcome, CT-SS, and mortality of patients with COVID-19. The presence of CACP and CAS was associated with older age. We found a significant relationship between high CT-SS and the presence of CACP. However, no statistical difference was found between the presence of CAS with high CT-SS. There was a significant association between the presence of CACP with a higher risk of ICU admission and mortality. Also, in the multivariate analysis, we found that the presence of CACP was associated with a 1.943-fold higher risk of mortality. Also, our CHAID decision tree analysis showed that patients with $CTR > 0.57$ and with CACP had the highest mortality rate based on significant chest CT findings. However, on the tree analysis, CAS was not a statistically significant predictor variable for mortality.

Figure 1. A chi-square automatic interaction detection (CHAID) decision tree analysis to identify predictors of survival status based on the CT findings of all COVID-19 patients

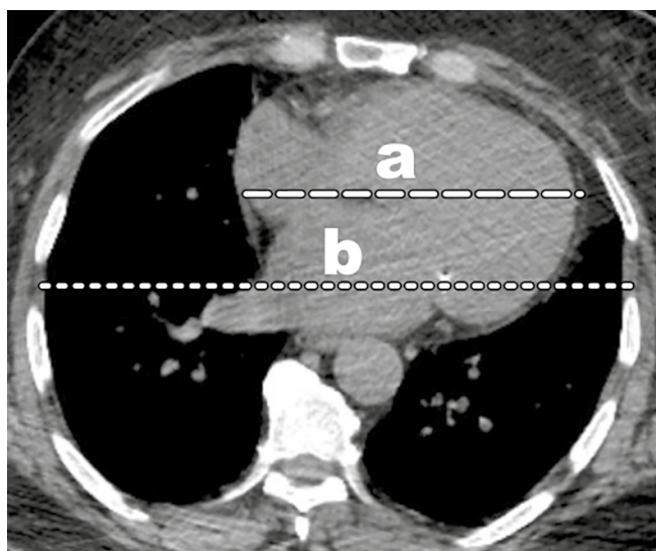


Many studies have shown that the presence of CAC in patients stratifies the risk of long-term mortality due to cardiovascular complications and all-cause mortality better than traditional risk factors [20–24]. Vascular calcifications cause endothelial dysfunction and may cause a worse clinical outcome, since hypoxic damage can increase myocardial stress. The presence of vascular calcification confers susceptibility to increased viral replication, stronger inflammatory stimuli, and, thus, more common and worse cardiovascular complications of COVID-19. Cardiovascular calcifications are important imaging findings that can predict cardiovascular risk factors and clinical outcomes in COVID-19 patients [9]. COVID-19 symptoms are more severe in patients with CVD. The probable reason for this is the increase in ACE-2 secretion in COVID-19 patients [25]. Many studies reported that pre-existing CVD was associated with increased mortality and worse outcomes in COVID-19 patients [3, 7, 26–28]. Morbidity and mortality are higher in COVID-19

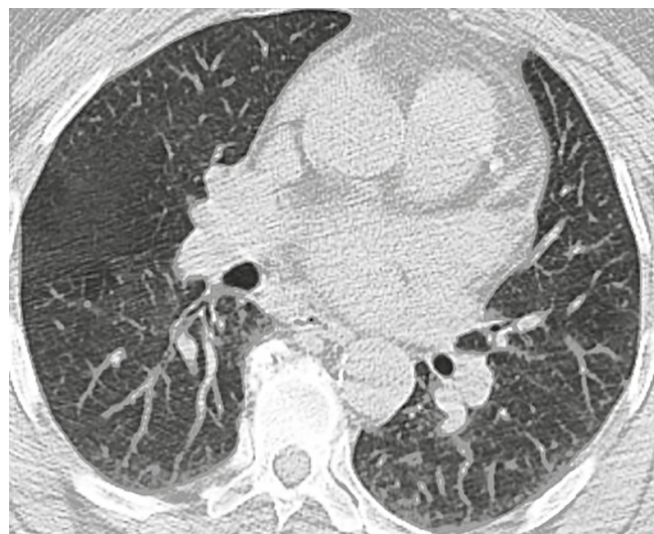
Figure 2. A 72-year-old woman with a history of chronic heart disease was admitted to our hospital with complaints of fever, cough, and sore throat. Her RT-PCR test was positive. She was treated in the hospital for 14 days and in the intensive care unit for 13 days. She died due to multi-organ failure



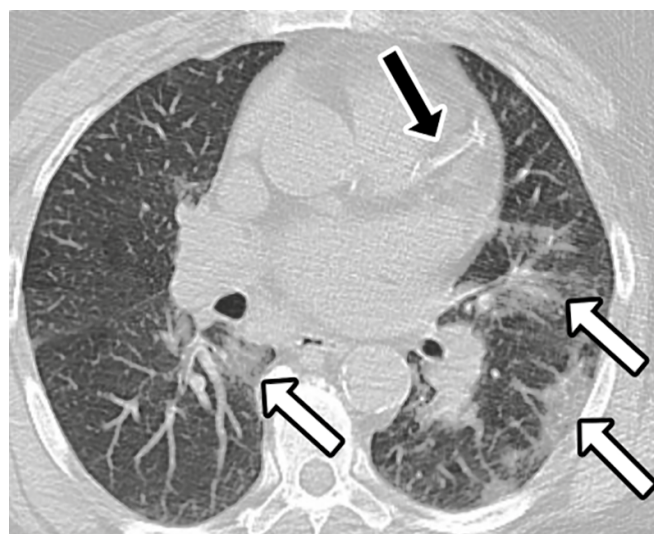
Axial mediastinal window of non-contrast chest CT showing calcified plaques in the left anterior descending artery (LAD) (white arrow). A: ascending aorta.



The calculation of the cardiothoracic ratio is shown by dividing the largest transverse heart diameter by the largest chest diameter (a/b) in the axial mediastinal window of chest CT. The cardiothoracic ratio was 0.58, which indicates cardiomegaly.



Axial lung window of initial chest CT showing no pulmonary involvement. CT-SS = 0.



Axial lung window of second chest CT showing bilateral focal ground-glass opacities (white arrows). CT-SS = 14. Calcifications were seen in the LAD (black arrow).

patients with CV risk factors, such as HT and DM [26, 29]. Older patients with HT, coronary heart disease, and DM history may have a worse clinical outcome in COVID-19 patients [30]. Mortality rates of our study population significantly increased with older age by 1.069-fold, the presence of CACP by 1.943-fold and high CT-SS by 1.038-fold. The multivariate analysis of our study showed no significance association between the presence of CAS and mortality rates. This might be due to the continuous use of anticoagulant drugs in patients with CAS after previous cardiovascular operations, and this medication might protect them. Gupta Y S. et al. also found no significant association

between stent placement and intubation or mortality rates of COVID-19 patients [31]. They hypothesized that the patients with a stent may have benefitted from anticoagulation medications. In addition, a previous study suggested that hospitalized patients with COVID-19 on anticoagulation therapy have reduced mortality risk [25]. Also, stents provide revascularization by opening occluded coronary arteries, and thus long-term survival increases [32].

Previous studies have reported that cardiomegaly predicts increased mortality and morbidity in various acute and chronic diseases. A high CTR in patients with respiratory tract diseases is associated with a worse prognosis and

disease severity disease [33, 34]. It has been reported that hospitalized COVID-19 patients with high CTR values have a higher mortality rate [15].

Coronary artery calcification is indicative of atherosclerotic plaque and is associated with the risk of CVD [35–37]. In patients at high CVD risk, CAC is associated with a higher incidence of both non-fatal and fatal outcomes [38]. Dillinger JG et al. were the first to determine the relationship of CAC in the non-cardiac-gated chest CT with COVID-19 patient outcomes [11]. They found that patients with COVID-19 and with a calcified coronary plaque were associated with more severe disease and a worse prognosis [11]. The presence of CAC and thoracic aortic calcification in thorax CT were reported as predictors of death in COVID-19 patients [39]. Nair et al. found that as the extent of CAC increased in COVID-19 patients, the need for oxygen support, ICU admission, assisted ventilation, or death increased [12]. Previous studies investigated the association of coronary artery calcification on chest CT with disease severity and survival of COVID-19 patients [11, 12]. However, in our study, unlike previous studies, we evaluated all cardiac pathological findings including cardiomegaly, coronary artery plaque and/or stent, and

cardiac postoperative findings. We found that the presence of CACP was associated with high CT-SS, high risk for ICU admission, and death.

This study has some limitations. First, the study was performed retrospectively in a single center. A multicenter study is needed for further validation. Second, the patients had non-cardiac CT, CAC scoring was not performed. Third, only one radiologist performed the image evaluations. Fourth, CTR was measured on chest CTs of patients, and these measurements may be affected by changes in cardiac motion and breathing.

In conclusion, we found that the presence of coronary artery calcified plaque and cardiomegaly were associated with the severity of COVID-19 and may predict survival in patients with COVID-19. We suggest that the evaluation of cardiovascular imaging findings in routine chest CT can provide useful prognostic information, and this evaluation may be useful in risk stratification of patients and in guiding treatment of patients with COVID-19 pneumonia.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 18/07/2021

REFERENCES

- Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2020;21(5):343–60. DOI: 10.1631/jzus.B2000083
- Bhandari S, Rankawat G, Bagarhatta M, Singh A, Singh A, Gupta V et al. Clinico-Radiological Evaluation and Correlation of CT Chest Images with Progress of Disease in COVID-19 Patients. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2020;68(7):34–42. PMID: 32602679
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Lian J, Cai H, Hao S, Jin X, Zhang X, Zheng L et al. Comparison of epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 patients with and without Wuhan exposure. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2020;21(5):369–77. DOI: 10.1631/jzus.B2000112
- Sun D, Li X, Guo D, Wu L, Chen T, Fang Z et al. CT Quantitative Analysis and Its Relationship with Clinical Features for Assessing the Severity of Patients with COVID-19. *Korean Journal of Radiology*. 2020;21(7):859–68. DOI: 10.3348/kjr.2020.0293
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JA-MA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Cereda A, Toselli M, Palmisano A, Vignale D, Khokhar A, Campo G et al. Coronary calcium score as a predictor of outcomes in the hypertensive Covid-19 population: results from the Italian (S) Core-Covid-19 Registry. *Hypertension Research*. 2022;45(2):333–43. DOI: 10.1038/s41440-021-00798-9
- Qazi AH, Zallaghi F, Torres-Acosta N, Thompson RC, O'Keefe JH. Computed Tomography for Coronary Artery Calcification Scoring: Mammogram for the Heart. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):S29–36. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.01.007
- Dillinger JG, Benmessaoud FA, Pezel T, Voicu S, Sideris G, Chergui N et al. Coronary Artery Calcification and Complications in Patients With COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2468–70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.07.004
- Nair AV, Kumar D, Yadav SK, Nepal P, Jacob B, Al-Heidous M. Utility of vis-ual coronary artery calcification on non-cardiac gated thoracic CT in predicting clinical severity and outcome in COVID-19. *Clinical Imaging*. 2021;74:123–30. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.01.015
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715–21. DOI: 10.1148/radiol.2020200370
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 – Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97–104. DOI: 10.1148/radiol.2020201473
- Eslami V, Abrishami A, Zarei E, Khalili N, Baharvand Z, Sanei-Taheri M. The Association of CT-measured Cardiac Indices with Lung Involvement and Clinical Outcome in Patients with COVID-19. *Academic Radiology*. 2021;28(1):8–17. DOI: 10.1016/j.acra.2020.09.012
- Jotterand M, Faouzi M, Dédouit F, Michaud K. New formula for cardiothoracic ratio for the diagnosis of cardiomegaly on post-mortem CT. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(2):663–7. DOI: 10.1007/s00414-019-02113-1
- Menard S. *Applied Logistic Regression Analysis*. -California, USA: SAGE Publications, Inc.;2002. - 128 p. ISBN 978-0-7619-2208-7

18. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. -Hoboken, New Jersey: Wiley;2013. - 528 p. ISBN 978-1-118-54835-6
19. Che D, Liu Q, Rasheed K, Tao X. Decision Tree and Ensemble Learning Algorithms with Their Applications in Bioinformatics. P. 191-199. [DOI: 10.1007/978-1-4419-7046-6_19]. In: Software Tools and Algorithms for Bio-logical Systems. T. 696. Arabnia HR, Tran Q-N, editors -New York, NY: Springer New York;2011.
20. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Tseng PH, Flores FR et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(18):1860-70. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.079
21. Greenland P. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. JAMA. 2004;291(2):210-5. DOI: 10.1001/jama.291.2.210
22. Gupta VA, Sousa M, Kraitman N, Annabathula R, Vsevolozhskaya O, Leung SW et al. Coronary artery calcification predicts cardiovascular complications after sepsis. Journal of Critical Care. 2018;44:261-6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.11.038
23. Knapper JT, Khosa F, Blaha MJ, Lebeis TA, Kay J, Sandesara PB et al. Coronary calcium scoring for long-term mortality prediction in patients with and without a family history of coronary disease. Heart. 2016;102(3):204-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308429
24. Nasir K, Rubin J, Blaha MJ, Shaw LJ, Blankstein R, Rivera JJ et al. Interplay of Coronary Artery Calcification and Traditional Risk Factors for the Prediction of All-Cause Mortality in Asymptomatic Individuals. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2012;5(4):467-73. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.964528
25. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(5):259-60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382(18):1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
27. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Medicine. 2020;46(5):846-8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
29. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JA-MA Cardiology. 2020;5(7):802-10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
30. Wei PF. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chinese Medical Journal. 2020;133(9):1087-95. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000819
31. Gupta YS, Finkelstein M, Manna S, Toussie D, Bernheim A, Little BP et al. Coronary artery calcification in COVID-19 patients: an imaging biomarker for adverse clinical outcomes. Clinical Imaging. 2021;77:1-8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.02.016
32. Pugliese F, Cademartiri F, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, Mollet NRA et al. Multidetector CT for Visualization of Coronary Stents. Radiology. 2006;26(3):887-904. DOI: 10.1148/rgr.263055182
33. Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP, Nath H, Dransfield MT. Pulmonary Artery Enlargement Is Associated With Cardiac Injury During Severe Exacerbations of COPD. Chest. 2016;149(5):1197-204. DOI: 10.1378/chest.15-1504
34. Zouk AN, Gulati S, Xing D, Wille KM, Rowe SM, Wells JM. Pulmonary artery enlargement is associated with pulmonary hypertension and decreased survival in severe cystic fibrosis: A cohort study. PLOS ONE. 2020;15(2):e0229173. DOI: 10.1371/journal.pone.0229173
35. Jacobs PC, Gondrie MJA, van der Graaf Y, de Koning HJ, Isgum I, van Ginneken B et al. Coronary Artery Calcium Can Predict All-Cause Mortality and Cardiovascular Events on Low-Dose CT Screening for Lung Cancer. American Journal of Roentgenology. 2012;198(3):505-11. DOI: 10.2214/AJR.10.5577
36. Pelandré GL, Sanches NMP, Nacif MS, Marchiori E. Detection of coronary artery calcification with nontriggered computed tomography of the chest. Radiologia Brasileira. 2018;51(1):8-12. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0181
37. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, Yip R, Farooqi AO, Cham MD et al. Ordinal Scoring of Coronary Artery Calcifications on Low-Dose CT Scans of the Chest is Predictive of Death from Cardiovascular Disease. Radiology. 2010;257(2):541-8. DOI: 10.1148/radiol.10100383
38. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(17):1397-406. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.030
39. Esposito A, Palmisano A, Toselli M, Vignale D, Cereda A, Rancoita PMV et al. Chest CT-derived pulmonary artery enlargement at the admission predicts overall survival in COVID-19 patients: insight from 1461 consecutive patients in Italy. European Radiology. 2021;31(6):4031-41. DOI: 10.1007/s00330-020-07622-x

Cihan Aydın¹, Nadir Emlek², Elif Ergül²¹ Tekirdağ Namık Kemal University, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Tekirdağ, Turkey² RecepTayyip Erdoğan University Rize, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Turkey

LIVER FIBROSIS SCORES AND CORONARY ARTERY ECTASIA

<i>Background</i>	Although scoring systems showing liver fibrosis using non-invasive methods have been accepted as effective tools for predicting cardiovascular risk, their role in predicting coronary ectasia (CAE) has not been evaluated. This study investigated whether apriorn (APRI) and fibrosis-4 indices (FIB-4), which are indicators of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), are associated with CAE.
<i>Material and methods</i>	A retrospective, cross-sectional study consisted of 215 patients, 108 with CAE and 107 without CAE, as diagnosed by angiography. The mean age of all patients was 61.8±9.9 yrs, and 171 (78.8%) were males. The relationships between APRI, FIB-4, NAFLD, and Bard scores and CAE were evaluated.
<i>Results</i>	APRI, FIB-4, NAFLD, and Bard scores were independent predictors of CAE. Fib 4, APRI, NAFLD, and Bard scores were higher in the CAE patients. There were a moderate, positive correlations for FIB-4, APRI, and NAFLD scores with coronary ectasia ($r=0.55$, $p<0.001$; $r=0.52$, $p<0.001$; $r=0.51$, $p<0.001$, respectively). A weak-moderate positive correlation was observed between the Bard score and CAE ($r=0.34$, $p<0.001$). Univariate and multivariate regression analysis showed that APRI score, low HDL, and Bard score were independent risk factors for CAE ectasia ($p<0.001$). Cut-off values to predict CAE as determined by ROC curve analysis were: FIB-4 index ≥ 1.43 (AUC=0.817, 95% confidence interval (CI): 0.762 to 0.873, $p<0.001$), APRI index ≥ 0.25 (AUC=0.804, 95% CI: 0.745 to 0.862, $p<0.001$), NAFLD score ≥ -0.92 (AUC=0.798, 95% CI: 0.738 to 0.857, $p<0.001$), Bard score ≥ 2 (AUC=0.691, 95% CI: 0.621 to 0.761, $p<0.001$).
<i>Conclusion</i>	APRI, FIB-4, NAFLD, and Bard scores are associated with CAE.
<i>Keywords</i>	APRI index; FIB-4 index; coronary ectasia; Bard score; NAFLD score
<i>For citation</i>	Cihan Aydın, Nadir Emlek, Elif Ergül. Liver fibrosis scores and coronary artery ectasia. Kardiologiia. 2023;63(7):62–67. [Russian: Джихан Айдын, Надир Эмлек, Элиф Эргюль Показатели фиброза печени и эктазия коронарных артерий. Кардиология. 2023;63(7):62–67].
<i>Corresponding author</i>	Cihan Aydın, E-mail: drcihanaydin@hotmail.com

Introduction

Isolated coronary artery ectasia (CAE) is defined as non-obstructive coronary lesions, which may be diffuse or localized, and are characterized by lumen dilatation 1.5 times or more than the adjacent normal segment [1]. This anatomical abnormality can be seen in approximately 5% of patients undergoing coronary angiography [2].

The etiopathogenesis of CAE is not fully understood; however, atherosclerosis and inflammation appear to be key factors in the pathophysiology of this coronary dilation. The main cause of CAE is the degeneration of the media layer. Adiponectin, nitric oxide synthetase (NOS), and matrix metalloproteinase-3 have been found to be associated with CAE [3, 4]. Isolated CAE is a form of coronary atherosclerosis that is associated with risk of death and myocardial infarction equivalent to obstructive coronary artery disease (CAD).

Non-alcoholic fatty liver (NAFLD) is the hepatic reflection of obesity and metabolic syndrome, and it has been recognized as a marker of pathological accumulation of ectopic fat associated with a long-term, low-grade, inflammatory state. This low-grade chronic inflammation

results in a variety of deleterious pathophysiological processes, such as abnormal glucose, increased oxidative stress, hypercoagulation, endothelial dysfunction, and progression of atherosclerosis.

In addition, the fact that most morbidity and mortality in NAFLD patients are cardiovascular rather than liver-related has caused NAFLD to gain importance as an independent cardiovascular risk factor [5]. Use of non-invasive markers and scoring systems is recommended to determine the risk of poor prognosis related to the liver. APRI and FIB-4 are two indices that are effective in predicting liver failure. These indices include liver enzymes and cardiometabolic risk factors. In addition, previous studies have shown that FIB-4 and APRI can predict all-cause mortality and are associated with subclinical coronary atherosclerosis in patients with and without NAFLD [5].

Compared with other examination methods, the FIB-4 and APRI scores and other scoring systems have the advantages of being inexpensive, noninvasive, and reproducible in a variety of populations. Therefore, we examined the relationship between FIB-4, APRI, other scoring systems and CAE.

Material and methods

Study population

This study complied with the Declaration of Helsinki, and it was approved by the local ethics review board. Patients applying to our outpatient clinic between January 2020 and January 2022 and undergoing angiography procedures for any of the following reasons were included in the study: angina-like chest pain, positive treadmill exercise test, abnormal myocardial perfusion scintigraphy for myocardial ischemia, or clinically suspected coronary artery disease. Patients with chronic, total coronary occlusion, viral hepatitis, acute coronary syndrome, previous myocardial infarction, severe heart valve disease, immunological or inflammatory disease, hematological disorder, active local or systemic infection, or history of malignancy were excluded from the study. In addition, patients diagnosed with heart failure according to the European society of cardiology (ESC) guidelines were excluded from the study [6]. 215 patients were enrolled in the study, 108 patients with CAE and 107 without CAE.

Diabetes mellitus was defined as a fasting plasma glucose of >126 mg/dl or any value at any time >200 mg/dl or the use of any antidiabetic drug or insulin. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg and diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg on repeat measurements, or use of any antihypertensive drug. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by height (m) squared. A record of essential, pre-hospitalization drugs was made from the medical history recorded at admission.

Assessment of coronary angiography

Coronary angiography was performed using radial or femoral artery access site with the Judkins technique with routine standard projections using appropriate catheters after informed consent. Each vessel was visualized in at least two different projections. The coronary angiograms were interpreted by two independent cardiologists who were blinded to the patients' status. An arterial segment with a diameter ≥ 1.5 times the diameter of the adjacent normal segment was considered to have segmental CAE. Dilated lesions involving $\geq 1/3$ of the coronary artery were classified as CAE, and those with $< 1/3$ affected artery were classified as focal CAE. In the absence of an identifiable adjacent normal segment, the mean diameter of the corresponding coronary segment in the control group was taken as the normal value. The severity of CAE was determined according to the Markis classification [7]. In order of decreasing severity, CAE was classified as follows: Type 1, diffuse ectasia in two or three vessels; Type 2, diffuse ectasia in one vessel and localized ectasia in the other vessel; Type 3, diffuse ectasia in only one vessel; Type 4 localized segmental ectasia [8].

Laboratory data

Peripheral venous blood samples were obtained at admission to the hospital. Initial lipid panels, fasting glucose, creatinine, urea, alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST), serum albumin, total bilirubin, indirect bilirubin, and CRP were measured by chemiluminescence on an autoanalyzer. All blood samples were obtained after a 12-hr fast. Blood samples were collected into tubes containing dipotassium ethylenedinitrotetraacetic acid (EDTA) to measure hemoglobin and white blood cell and platelet counts. Samples were analyzed on a Beckman Coulter device. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined by a modified modification of diet in renal disease equation (MDRD) [9]:

$$eGFR = 186 \times (\text{serum creatinine} \times 0.011) - 1.154 \times (\text{age}) - 0.203 \times (0.742 \text{ if female}) \times 1.233 [10].$$

The FIB-4 score was calculated with the following formula, with cut-off values of 1.30 and 2.67 for the low and high risk categories:

$$FIB-4 = \text{age} [\text{yrs}] \times \text{AST} [\text{IU/L}] / (\text{platelets} [\times 10^9/\text{L}] \times \text{ALT} [\text{IU/L}]^{1/2}) [11].$$

NAFLD score was calculated with the following formula:

$$\text{NALFD score} = -1.675 + 0.037 \times \text{age} [\text{yrs}] + 0.094 \times \text{BMI} [\text{kg/m}^2] + 1.13 \times \text{hyperglycemia/diabetes} [1 \text{ if yes, } 0 \text{ if no}] + 0.99 \times (\text{AST} [\text{IU/L}] / \text{ALT} [\text{IU/L}]) - 0.013 \times \text{platelet count} [\times 10^9/\text{L}] - 0.66 \times \text{albumin} [\text{g/dl}] [12]$$

For the low- and high-risk categories, the cut-off points were -1.455 and 0.676 .

The BARD score ranges from 0 to 4 points. Scoring was made according to the following criteria. Body mass index (BMI) $\geq 28 = 1$ point, AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$ points; Diabetes mellitus (DM) = 1 point [13]. The APRI index (AST – platelet ratio index) was calculated as: AST concentration (IU/L)/upper limit of normal AST (IU/L) $\times 100$ /platelet count ($10^9/\text{L}$). The cut-off values for the groups were as follows: below 0.5 is low risk, over 1.5 is high risk evaluated as [14].

Statistical analysis

All data were analyzed by using SPSS 22.0 statistical Package program for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). We evaluated whether the data were normally distributed with the Kolmogorov–Smirnov test. Descriptive statistics for continuous variables are presented as mean $\pm$ SD for normally distributed data or as median (interquartile range (25th – 75th percentile) for non-normally distributed data.

Categorical variables (given as percentages) were compared with Chi-square or Fisher's exact tests. Normally distributed, continuous variables were compared with Student's t-tests, and nonparametric variables were compared with Mann-Whitney U tests. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. ROC analysis was performed to determine the optimum cut-off value of the FIB-4 index, APRI

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients without and with CAE.

Variable	CAE (-) (n=107)	CAE (+) (n=108)	All patients (n=215)	p value
Demographic Data				
Age (yrs)	61.3±10.1	62.4±9.7	61.8±9.9	0.440**
Gender (male)	83 (76.1)	88 (81.5)	171 (78.8)	0.407*
Diabetes mellitus	26 (23.9)	23 (21.3)	49 (22.6)	0.746*
Hypertension	56 (51.4)	60 (55.6)	116 (53.5)	0.587*
Hyperlipidemia	23 (21.3)	16 (14.8)	39 (18.1)	0.288*
Current smoking	12 (30)	31 (28.7)	43 (29.1)	0.990*
BMI (kg/m ²)	29±4.4	27.1±3.05	28.05±3.7	< 0.001**
Fib 4 index	1.1 (0.8-1.51)	2 (1.34-2.95)	1.45 (1.01-2.27)	< 0.001 γ
APRI index	0.19 (0.15-0.25)	0.37 (0.25-0.57)	0.25 (0.17-0.4)	<0.001 γ
NAFLD score	-1.66 (-2.48)-0.89)	-0.02 (-1.00)-0.97)	-0.92 (-2.01)-0.19)	< 0.001 γ
Bard score	2 (2-3)	3 (2-4)	3 (2-3)	<0.001 γ
Laboratory and Echocardiographic Data				
EF (%)	56.2±9.2	54.3±8.3	60±8.7	0.142**
LVDD (mm)	49.2±5.5	48.9±4.3	48±4.9	0.645**
GFR(ml/min)	84.9±17	81.4±18.4	83.1±17.8	0.151**
Glucose (mg/dl)	123.8±41.8	152.4±75.6	138.4±63	0.001**
Creatine (mg/dl)	1.11±1.3	0.96±0.25	1±1	0.246**
Total bilirubin (mg/dl)	0.74±0.43	0.73±0.45	0.74±0.44	0.832**
Indirect bilirubin (mg/dl)	0.61±0.39	0.59±0.41	0.6±0.4	0.807**
WBC (10 ³ /μl)	8.38±2.78	9.7±7.3	9.2±6.1	0.084**
Hemoglobin (mg/dl)	14.1±1.7	14.4±1.7	14.3±1.7	0.162**
Platelet (10 ³ /μl)	261±62	206±57	233±65	<0.001**
CRP (mg/dl)	12.8±29	13.4±29	13.1±29.3	0.891**
Total cholesterol (mg/dl)	205.7±42.9	213.5±50.2	209.7±46.8	0.234**
LDL (mg/dl)	129±32.7	140±43.2	133.3±38.9	0.031**
HDL (mg/dl)	46.6±12	42.6±9.5	44.4±11.5	0.009**
Triglyceride (mg/dl)	125 (95-178)	143 (105-209)	137 (102-201)	0.065 γ
AST (IU/l)	23 (21-28)	26 (22-31)	24 (20-39)	0.012 γ
ALT (IU/l)	21.5 (16-33)	22 (18-28)	22 (16-40)	0.990 γ
CAE types				
Type 1 CAE	27 (25.0)			
Type 2 CAE	30 (27.8)			
Type 3 CAE	17 (15.7)			
Type 4 CAE	34 (31.5)			

Data are number (percentage), mean±SD, or as median and interquartile range (25th–75th percentile). *Chi square test. **Independent samples t-test. γ Mann-Whitney U test. OAD, oral antidiabetic drugs; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LVDD, left ventricular end-diastolic diameter; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

score, NAFLD score, and Bard score for CAE. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of CAE. Spearman correlation tests were used to determine the relationships between CAE and FIB-4 index, APRI, NAFLD score, and Bard score.

Results

The demographic characteristics of the patients are presented in Table 1. The mean age of the 215 patients was 61.8±9.9 yrs, and 171 (78.8%) of the patients were males. Patients without and with CAE were similar in terms of demographic characteristics including age, gender, diabetes, smoking, hypertension, and hyperlipidemia. The FIB-4

index, APRI, NAFLD, and Bard scores were higher in the CAE patients.

AST, glucose, and LDL were higher in the ectasia group, while BMI, platelet, and HDL levels were higher in patients

Table 2. Correlation analysis of FIB-4 Index, APRI Index, NAFLD Score and Bard score with coronary artery ectasia.

Variable	r value	p value
FIB-4 index	0.55	<0.001
APRI index	0.52	<0.001
NAFLD score	0.51	<0.001
Bard score	0.34	<0.001

Spearman correlation analysis was used.

Table 3. Univariate and Multivariate regression analysis of independent parameters in predicting CAE

Variable	Univariate analysis			Multivariable analysis		
	OR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Age	1.013	0.986-1.042	0.342	–	–	–
Gender (male)	1.375	0.710-2.664	0.345	–	–	–
Glucose	1.009	1.003-1.015	0.002	1.002	0.995-1.009	0.615
AST	1.009	0.967-1.053	0.664	–	–	–
LDL	1.006	0.999-1.014	0.089	–	–	–
HDL	0.962	0.937-0.988	0.004	0.963	0.930-0.997	0.032
Platelets	0.982	0.976-0.988	<0.001	0.998	0.988-1.008	0.699
FIB-4 index	4.391	2.671-7.220	<0.001	1.421	0.553-3.655	0.465
APRI index	1.963	1.447-2.616	<0.001	7.3	1.269-42.68	0.038
NAFLD score	2.322	1.798-2.997	<0.001	1.132	0.653-1.963	0.659
Bard score	2.223	1.627-3.037	<0.001	1.675	1.019-2.754	0.042
BMI	1.152	1.062-1.250	0.001	1.019	0.890-1.167	0.505

without ectasia. The Spearman correlation analysis (Table 2) demonstrated moderate, positive correlations of FIB-4 index, APRI index, and NAFLD score, with CAE ($r=0.55$, $p<0.001$; $r=0.52$, $p<0.001$; $r=0.51$, $p<0.001$, respectively). A weak, – moderate, positive correlation was observed between Bard score and CAE ($r=0.34$, $p<0.001$). Univariate and multivariate regression analysis (Table 3) showed that the APRI score, low HDL and Bard score were independent risk factors for CAE ($p<0.001$ for all). The ROC curve analysis (Table 4) showed that FIB-4, APRI score ≥ 0.25 , NAFLD score ≥ -0.92 , and Bard score ≥ 2 were significant, independent predictor of CAE.

Discussion

In this retrospective study on patients with angiography-proven ectasia, we investigated the relationship between liver fibrosis scoring systems and CAE. One of the new findings was that patients with high-risk APRI and FIB-4 categories had CAE. Clinically, this study provided new insights and supported the idea that APRI and FIB-4 scores and screening for liver fibrosis are associated with CAE.

CAE is an anatomical abnormality with pathophysiological effects on the myocardium [15]. The pathogenesis of CAE has not been fully elucidated; however, atherosclerosis and inflammation-induced abnormal vascular remodeling

appear to be the main pathophysiological mechanisms for CAE [16]. More importantly, patients with CAE have a significantly increased risk for cardiovascular events, including acute myocardial infarction [17].

Recent studies have focused on the association of liver disease with cardiovascular diseases (CVD). NAFLD shares some pathogenic pathways similar to coronary artery disease (CAD), including insulin resistance, lipid dysfunction, and inflammation [18]. In previous studies, NAFLD was an independent predictor of long-term risk for CVD [19]. However, whether NAFLD is a sensitive and effective screening tool to determine the cardiovascular risk in patients with CAD remains an unresolved question. According to previous studies, ultrasound performance and sensitivity is a poor strategy for assessing the degree of steatosis of NAFLD [20]. Liver biopsy is invasive and not suitable for primary detection of CAD. For these reasons, non-invasive scoring systems have been proposed to detect advanced fibrosis and predict liver-related complications. Over the past few years, several studies have demonstrated that liver fibrosis scores (LFSs) have significant prognostic value for liver outcomes, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in both the NAFLD population and the general population [9]. Although the association between LFSs and cardiovascular

Table 4. ROC of independent predictors in patients with CAE.

Variable	AUC (95%)	Cut off value	p-value	Sensitivity %	Specificity %
FIB-4 index	0.817 (0.762-0.873)	≥ 1.43	<0.001	71.3	71.4
APRI index	0.804 (0.745-0.862)	≥ 0.25	<0.001	75	75.2
NAFLD score	0.798 (0.738-0.857)	≥ -0.92	<0.001	72.2	72.4
Bard score	0.691 (0.621-0.761)	≥ 2	<0.001	66.7	59

outcome has been confirmed by many prospective studies in various populations, no studies have been conducted on the association of LFSs with CAE.

Previous studies have shown that the degree of liver fibrosis correlates with the development of atherosclerosis [21]. Xin et al. showed that LFSs, including FIB-4 and aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI), were associated with arterial stiffness but not with carotid intima-media thickness [22]. However, all these studies focused on atherosclerosis of peripheral vessels. There are currently very limited studies on the relationship between LFSs and atherosclerosis of the coronary arteries. In one study, the association of FIB-4 with atherosclerosis severity was evaluated using different scoring systems (Gensini, Syntax, and Jeopardy scores), and provided solid evidence for the relationship between LFSs and severity of coronary atherosclerosis. CAE is considered a variant of CAD and the main cause of CAE is atherosclerosis [21]. Several studies have shown that CAE is an independent predictor of mortality. The overall 5-year survival in patients with CAE is only 71% [23]. Increased cardiac morbidity and mortality are caused by slow coronary blood flow, coronary vasospasm, dissection, and thrombus formation [24].

The pathological mechanism underlying CAE is still not fully understood. However, increased cytokine expression as a result of chronic inflammatory conditions and endothelial dysfunction have received much attention in recent years [25]. Mediators of the inflammatory process such as cytokines, proteolytic agents, growth factors, cellular adhesion molecules, and inflammatory mediators are involved in the pathogenesis of CAE [25]. Kocaman et al. showed that patients with isolated CAE had significantly higher levels of leukocytes, monocytes, and neutrophils than patients with obstructive CAD and non-obstructive coronary artery disease (NCA) [26]. Kalaycioglu et al. reported that increased neutrophil-to-lymphocyte ratio was independently associated with the presence and severity of isolated CAE [27]. Similarly, Kundi et al. suggested that the platelet-lymphocyte ratio was significantly higher in patients with isolated CAE than in patients with NCA or obstructive CAD [28].

It has been previously noted that NAFLD is significantly associated with the development of CAE independent of other cardiometabolic risk factors [5]. The NAFLD score and FIB-4 index were useful predictors of CAE and coronary artery calcification (CAC) in a Japanese study involving 698 patients [29]. The association between LFSs, CAE, and CAC was confirmed in a study in China involving 1173 patients [30].

Findings from a Japanese Multicenter Registry demonstrated that FIB-4 is independently associated with risk of cardiovascular events and all-cause mortality in patients

with atrial fibrillation [31]. More importantly, in a study with 7.56 years of patient follow-up, Chen et al. noted that higher LFS scores were associated with all-cause and cardiovascular mortality among 3263 patients with acute coronary syndromes (ACS) or stable CAD [32].

In fact, the exact mechanisms underlying the link between LFS and CAD are currently unclear. One possible pathway may be increased hepatic production of multiple prothrombogenic factors such as fetuin-A, which promotes atherosclerotic plaque formation and accelerates vascular calcium deposition in patients with liver fibrosis [33]. Patients with a high tendency to develop NAFLD often have an increased inflammatory state, endothelial dysfunction, insulin resistance, and lipid metabolism disorder, which may also support vascular atherosclerosis [34]. Further studies are required to elucidate the precise mechanisms that may provide useful information for developing new LFSs to more accurately predict both hepatic and cardiovascular outcome.

Limitations

This study has several limitations. First, although we excluded patients with alcoholic liver disease, excessive alcohol consumption, or other known serious liver diseases, the confounding effect of undiagnosed liver disease was unavoidable. Second, we only calculated NAFLD and FIB-4 and other scoring at baseline, changes in these scores during follow-up may have changed the risk categories of the patients. Third, not all patients underwent standard abdominal ultrasound due to the characteristics of the study population. Identifying those with NAFLD can help further risk assessment. Our study included a small group of patients. Therefore, randomized, controlled, prospective, larger sample size studies are needed.

Conclusion

This study showed for the first time that the APRI score and FIB-4 index were significantly associated with different scoring systems in patients with CAE. Patients with high-risk APRI and FIB-4 indices had CAE. Clinically, this study provided new insights and supported the idea that APRI and FIB-4 scores and screening for liver fibrosis are associated with CAE. These findings support the idea that LFSs are useful tools for predicting cardiovascular outcomes, but more extensive, multicenter, randomized, controlled, prospective clinical studies are needed.

Acknowledgments

None.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 03/08/2022

REFERENCES

1. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: Is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clinical Research in Cardiology*. 2007;96 (6):331–9. DOI: 10.1007/s00392-007-0521-0
2. Zeb M, McKenzie DB, Scott PA, Talwar S. Treatment of coronary aneurysms with covered stents: a review with illustrated case. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2012;24 (9):465–9. PMID: 22954568
3. Dagli N, Ozturk U, Karaca I, Yavuzkir M, Koca S, Akbulut H et al. Adiponectin levels in coronary artery ectasia. *Heart and Vessels*. 2009;24 (2):84–9. DOI: 10.1007/s00380-008-1087-0
4. Cicek Y, Durakoglugil ME, Erdogan T, Yilmaz A, Uydu HA, Sagramlam H et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;33 (1):120–3. DOI: 10.1007/s11239-011-0630-5
5. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goesser T, Demir M et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110 (7):921–37. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42 (36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
7. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *The American Journal of Cardiology*. 1976;37 (2):217–22. DOI: 10.1016/0002-9149 (76) 90315-5
8. Ahmad M, Mungee S. Coronary Ectasia. In: StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [PMID: 31082174. Av. at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541130/>].
9. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular Metabolism*. 2020;42:101092. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101092
10. Schwandt A, Denking M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31 (9):1376–83. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.016
11. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43 (6):1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178
12. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46 (1):32–6. DOI: 10.1002/hep.21669
13. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57 (10):1441–7. DOI: 10.1136/gut.2007.146019
14. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38 (2):518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346
15. Bouzid MA, Benamer H, Halna du Fretay X. Ectasies coronaires et thrombus. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2017;66 (6):425–32. DOI: 10.1016/j.ancard.2017.10.004
16. Devabhaktuni S, Mercedes A, Diep J, Ahsan C. Coronary Artery Ectasia-A Review of Current Literature. *Current Cardiology Reviews*. 2016;12 (4):318–23. DOI: 10.2174/1573403X12666160504100159
17. Wang X, Montero-Cabezas JM, Mandurino-Mirizzi A, Hirasawa K, Ajmone Marsan N, Knuuti J et al. Prevalence and Long-term Outcomes of Patients with Coronary Artery Ectasia Presenting with Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2021;156:9–15. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.06.037
18. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14 (1):32–42. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.147
19. Niederseer D, Wernly S, Bachmayer S, Wernly B, Bakula A, Huber-Schönauer U et al. Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is Independently Associated with Cardiovascular Risk in a Large Austrian Screening Cohort. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9 (4):1065. DOI: 10.3390/jcm9041065
20. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25 (40):6053–62. DOI: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
21. Jin J-L, Zhang H-W, Cao Y-X, Liu H-H, Hua Q, Li Y-F et al. Liver fibrosis scores and coronary atherosclerosis: novel findings in patients with stable coronary artery disease. *Hepatology International*. 2021;15 (2):413–23. DOI: 10.1007/s12072-021-10167-w
22. Xin Z, Zhu Y, Wang S, Liu S, Xu M, Wang T et al. Associations of subclinical atherosclerosis with nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis assessed by non-invasive score. *Liver International*. 2020;40 (4):806–14. DOI: 10.1111/liv.14322
23. Willner NA, Ehrenberg S, Musallam A, Roguin A. Coronary artery ectasia: prevalence, angiographic characteristics and clinical outcome. *Open Heart*. 2020;7 (1):e001096. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001096
24. Schram HCF, Hemradj VV, Hermanides RS, Kedhi E, Ottervanger JP. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2018;265:12–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.120
25. Brunetti ND, Salvemini G, Cuculo A, Ruggiero A, De Gennaro L, Gaglione A et al. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation. *Atherosclerosis*. 2014;233 (2):636–40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.018
26. Erdogan T, Altan Kocaman S, Cetin M, Durakoglugil ME, Kirbas A, Canga A et al. Increased YKL-40 levels in patients with isolated coronary artery ectasia: an observational study. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2013;13 (5):465–70. DOI: 10.5152/akd.2013.145
27. Kalaycioglu E, Gökdeniz T, Aykan AÇ, Gül İ, Boyacı F, Gürsoy OM et al. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 2014;72 (4):372–80. DOI: 10.5603/KP.a2013.0349
28. Kundi H. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and the presence and severity of coronary artery ectasia. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2016;16 (11):857–62. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6639
29. Ishiba H, Sumida Y, Kataoka S, Kuroda M, Akabame S, Tomiyasu K et al. Association of coronary artery calcification with liver fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*. 2016;46 (11):1107–17. DOI: 10.1111/hepr.12665
30. Lee J, Kim HS, Cho YK, Kim EH, Lee MJ, Bae IY et al. Association between noninvasive assessment of liver fibrosis and coronary artery calcification progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*. 2020;10 (1):18323. DOI: 10.1038/s41598-020-75266-4
31. Kim TH, Kim SY, Jung YK, Yim HJ, Jung J-M, Seo W-K. FIB-4 index and liver fibrosis are risk factors for long-term outcomes in atrial fibrillation-related stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022;217:107235. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107235
32. Chen Q, Li Q, Li D, Chen X, Liu Z, Hu G et al. Association between liver fibrosis scores and the risk of mortality among patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2020;299:45–52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.010
33. Zheng J, Huang M, Huang Q, Chen Q, Chen Z. The relationship between fetuin-A and coronary atherosclerotic heart disease (CHD) and CHD-related risk factors: A retrospective study. *Medicine*. 2021;100 (43):e27481. DOI: 10.1097/MD.00000000000027481
34. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [PMID: 29939616. Av. at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>].

Гарганеева А. А.¹, Тукиш О. В.¹, Кужелева Е. А.¹, Федюнина В. А.², Козлов Б. Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² ООО медицинский центр «Медлайт», Южно-Сахалинск, Россия

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Среди пациентов кардиохирургического профиля распространенность железодефицитных состояний достигает 70%, причем анемия выявляется менее чем в 50% случаев. Вместе с тем не только анемия, но и латентный дефицит железа служат факторами риска неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов и ассоциированы с высокой частотой и объемом гемотрансфузий и более длительным пребыванием пациентов в стационаре. Своевременная диагностика и коррекция дефицита железа, независимо от наличия анемии, являются обязательными на этапе предоперационной подготовки. Применение пероральных препаратов железа ограничивается их невысокой эффективностью у пациентов данной категории и повышенным риском развития нежелательных явлений. Внутривенные препараты железа обладают высоким потенциалом коррекции дефицита железа, а их эффективность и безопасность ранее доказаны. Применение карбоксимальтозата железа сопровождалось положительными эффектами в исследованиях коррекции дефицита железа у пациентов кардиологического и кардиохирургического профилей. У кардиохирургических больных применение препарата обеспечивает лучшие показатели динамики уровней ферритина и гемоглобина, снижение риска гемотрансфузий и уменьшение длительности пребывания в стационаре. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа в предоперационном периоде у кардиохирургических пациентов может улучшить клинические результаты и экономическую эффективность кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова Дефицит железа; анемия; предоперационный период; ферротерапия; кардиохирургия; сердечная недостаточность; карбоксимальтозат железа

Для цитирования Garganeeva A.A., Turkish O.V., Kuzheleva E.A., Fediunina V.A., Kozlov B.N. Iron deficiency in cardiac surgery patients and the possibility of its correction at the preoperative stage. *Kardiologiya*. 2023;63(7):68–76. [Russian: Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Козлов Б.Н. Дефицит железа у пациентов кардиохирургического профиля и возможности его коррекции на этапе предоперационной подготовки. *Кардиология*. 2023;63(7):68–76].

Автор для переписки Тукиш Ольга Викторовна, E-mail: olgatukish@yandex.ru

Актуальность

Железодефицитная анемия (ЖДА) – одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ЖДА страдает около 2 млрд человек, при этом латентный дефицит железа, характеризующийся истощением запасов железа в организме при нормальном уровне гемоглобина, отмечается еще чаще – у 3,6 млрд, что составляет 54% от всего населения планеты [1, 2].

Анемия и дефицит железа (ДЖ) являются серьезной проблемой у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями с точки зрения как наличия патогенетической связи с основным заболеванием, так и лечения пациентов данной категории. Вместе с тем распространенность ДЖ в когорте кардиологических больных высока и может достигать 83% среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН), причем только у 44% из них выявляется анемия [3–11]. Следует отметить, что среди пациентов, страдающих СН, с увеличением функционального класса (ФК) СН по классификации NYHA на одну ступень выявляемость анемии увеличивается на 9% [12]. Кроме того, су-

ществуют данные, что у пациентов с СН может нарушаться диагностическая связь между уровнем сывороточного ферритина и ДЖ, т. е. не всегда наблюдается снижение содержания ферритина при наличии ДЖ, что может вводить специалистов в заблуждение, создавая видимость благополучия. Согласно результатам ряда исследований, в случае проведения анализа костного мозга, а не определения уровня сывороточного ферритина, среди пациентов с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СНнФВ) выявляемость ДЖ увеличивается более чем в 10 раз [13]. Этот инвазивный метод не рекомендован и практически не используется в повседневной клинической практике, однако полученные данные дают понимание того, насколько высокой может быть реальная распространенность ДЖ, особенно среди пациентов с СНнФВ [14]. Среди пациентов кардиохирургического профиля распространенность железодефицита достигает 70%, причем анемия выявляется менее чем в 50% случаев. Вместе с тем не только анемия, но и латентный ДЖ являются факторами риска неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов и ассоциированы с вы-

сокой частотой и объемом гемотрансфузий и более длительным пребыванием пациентов в стационаре [8].

Цель

Оценка влияния ДЖ на течение послеоперационного периода у пациентов кардиохирургического профиля и возможности его коррекции на этапе предоперационной подготовки путем применения энтеральных и парентеральных препаратов железа.

Методы сбора информации

Поиск литературы проводили в Кокрейновском центральном регистре контролируемых исследований (CENTRAL, Кокрейновская библиотека), в базах данных MEDLINE, PubMed, e-library и реестрах клинических испытаний. Дополнительно проводили ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, метаанализов, использовали материалы рекомендаций. Глубина поиска составила 17 лет, однако предпочтение отдавали современным источникам. Для поиска данных использовали следующие ключевые слова: «iron deficiency»; «latent iron deficiency»; «iron deficiency anemia»; «cardiac surgery»; «exercise capacity»; «ferric carboxymaltose»; «CHF»; «intravenous ferric», «intravenous iron therapy», «Ferinject», «железодефицит», «ЖДА», «внутривенное железо», «Феринжент», «карбоксимальтозат железа», «ХСН», «кардиохирургия», «эритропоэтин».

Этиопатогенез ДЖ у больных кардиологического профиля

Ввиду столь широкой распространенности анемии и ДЖ среди пациентов кардиологического профиля изучение взаимоотношений этих патологических состояний представляет отдельный научный интерес. Кроме общих причин, характерных в целом для популяции и связанных в большей части с алиментарными факторами, у больных кардиологического профиля, зачастую имеющих СН, развитию и усугублению ДЖ способствуют дополнительные механизмы. К их числу, наряду с нарушением всасывания железа по причине отежной слизистой оболочки кишечника и гемодилюции, относится также хроническое субклиническое воспаление, характеризующее течение СН и приводящее к развитию анемии посредством прямого ингибирования дифференцировки и пролиферации эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге и снижения синтеза эритропоэтина. Кроме того, при хроническом воспалении наблюдается повышение экспрессии гепсидина, участвующего в регуляции обмена железа в организме и способствующего деградации трансмембранного экспортера железа ферропортина, что ведет к ухудшению всасывания этого микроэлемента в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и снижению

его высвобождения в кровь из клеток ретикуло-эндотелиальной системы и гепатоцитов [15–17].

Еще одним важным фактором является коморбидность у большинства пациентов кардиологического профиля. С этой позиции наиболее значимый вклад в развитие ДЖ вносит хроническая болезнь почек (ХБП), при которой вследствие уменьшения массы функциональных тканей почек также происходит снижение продукции эритропоэтина. В то же время дисфункция почек в ряде случаев требует назначения низкобелковой диеты, характеризующейся также низким содержанием железа, что способствует развитию и прогрессированию ДЖ. Кроме того, упомянутый выше гепсидин характеризуется высоким почечным клиренсом, и уровень его повышается с ухудшением функции почек [17–19].

Важное значение в развитии ДЖ у пациентов кардиологического профиля имеет необходимость приема большого количества лекарственных препаратов с целью лечения основного и сопутствующих заболеваний. Вынужденная полипрагмазия способствует суммированию неблагоприятных эффектов терапии и повышает риск развития анемии и ДЖ. Так, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также карведилола приводит к уменьшению синтеза эритропоэтина и ингибированию гемопоэза. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа приводит к повышению синтеза эритропоэтина, что сопровождается повышением потребности в железе и снижением его запасов [20]. Проведение антитромботической терапии и терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может приводить к повреждению слизистой оболочки ЖКТ, что на фоне гипокоагуляции служит причиной хронических микрокровопотерь. Кроме того, НПВП вызывают непосредственное подавление функции костного мозга, вплоть до развития апластической анемии. В то же время терапия препаратами, снижающими кислотность желудочного сока, направленная на профилактику желудочно-кишечных кровотечений, сама может приводить к нарушению процессов всасывания железа в ЖКТ и развитию ДЖ/ЖДА [21]. Таким образом, когорта больных кардиологического профиля крайне уязвима в отношении развития ДЖ и прогрессирования имеющихся железодефицитных состояний.

Роль предоперационного дефицита железа в кардиохирургии

ДЖ также является частой находкой у больных, готовящихся к проведению кардиохирургических вмешательств. Так, по данным многоцентрового когортного исследования, включившего в общей сложности 3 500 пациентов, установлено, что ЖДА в предоперационном

периоде у кардиохирургических больных встречалась почти так же часто, как и в общей когорте пациентов с СН, и достигала 70% [22]. При этом ДЖ в этой популяции пациентов манифестировал анемией менее чем в 50% случаев [8, 22–24]. Следует отметить, что в российской клинической практике наблюдается гиподиагностика ЖДА, тем более латентного ДЖ, чем обусловлены существенное снижение распространенности предоперационной анемии и затруднение оценки риска развития осложнений периперационного периода [25].

Вместе с тем анемия в предоперационном периоде ассоциирована с более высокой частотой и объемом гемотрансфузий, более длительной искусственной вентиляции легких, увеличением длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре в целом, а также с развитием неблагоприятных клинических исходов [8, 25, 26]. По данным метаанализа результатов 24 исследований, включивших в общей сложности 949 445 кардиохирургических больных, показано, что анемия связана с повышением риска смерти (отношение шансов – ОШ 2,7; 95% доверительный интервал – ДИ 2,3–3,2; $p < 0,001$), острого повреждения почек (ОШ 3,1; 95% ДИ 2,4–4,1; $p < 0,001$), развития инсульта (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,2–1,7; $p < 0,001$) и инфекционных осложнений (ОШ 2,7; 95% ДИ 2,0–3,6; $p < 0,001$) в послеоперационном периоде [23, 27, 28]. Данные ретроспективного исследования 1180 пациентов подтвердили неблагоприятное прогностическое влияние ДЖ/ЖДА на течение раннего и позднего послеоперационных периодов. Наличие анемии увеличивало риск смерти более чем в 1,5 раза (отношение рисков – ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,4; $p < 0,001$), а коморбидность сочетания анемии и ХБП – почти в 3 раза (ОР 2,7; 95% ДИ 1,9–3,8; $p < 0,001$) [28].

Важное значение имеет то, что не только анемия, но и латентный ДЖ были определены факторами риска неблагоприятных исходов у кардиохирургических пациентов [24]. По данным проспективного обсервационного исследования с участием 730 пациентов, перенесших плановую операцию коронарного шунтирования (КШ), показано, что предоперационный ДЖ увеличивал риск 90-дневной смерти с 2 до 5% у больных без анемии и с 4 до 14% у больных с анемией ($p = 0,004$) [29, 30]. Кроме того, R. Tramari и соавт. (2017) [31] в своем исследовании установили, что пациенты с абсолютным ДЖ, подвергшиеся кардиохирургическим операциям по замене клапанов сердца, находились в стационаре более длительный срок, чем пациенты без ДЖ или с функциональным ДЖ ($p = 0,017$).

Таким образом, ДЖ в предоперационном периоде связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений у кардиохирургических пациентов посредством сложных и не до конца изученных механизмов. При тяжелых фор-

мах анемии недостаточная доставка кислорода в ткани, вероятно, способствует повреждению органов и в итоге увеличению смертности [32]. Вместе с тем даже латентный ДЖ может приводить к серьезным последствиям. Это связано с тем, что железо участвует во множестве молекулярно-биохимических процессов, напрямую влияя на функцию кардиомиоцитов человека, поскольку играет основополагающую роль в аэробном метаболизме как ключевой компонент миоглобина и ряда ферментов дыхательной цепи и участвует в процессе синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [33]. М. Ф. Ное и соавт. (2018) [34] продемонстрировали, что ДЖ в кардиомиоцитах человека (*in vitro*) вызывает гипоксическую реакцию и приводит к митохондриальной дисфункции за счет уменьшения внутриклеточного уровня АТФ на 74%, что сопровождается нарушением сократимости и релаксации кардиомиоцитов. Причем при восполнении внутриклеточного дефицита железа эти эффекты были обратимыми [9, 34]. Указанные патофизиологические механизмы отражает также корреляция дефицита железа с ухудшением функционального статуса пациентов. Нарушение баланса между катаболическими и анаболическими процессами и снижение скорости синтеза АТФ могут способствовать сдвигу метаболизма в сторону анаэробного процесса, что сопровождается дальнейшим снижением сократительной способности кардиомиоцитов, ухудшением исходов операции, более длительным и тяжелым восстановительным периодом [35].

Ввиду того что пациенты кардиохирургического профиля имеют исходно высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, это делает пациентов еще более восприимчивыми к негативному влиянию анемии и ДЖ. Попытки компенсации дефицита кислород-транспортной функции крови с помощью интра- и послеоперационных трансфузий эритроцитов не оказывали заметного влияния на исходы в послеоперационном периоде. Кроме того, сами трансфузии связаны с развитием инфекционных и ишемических осложнений, более длительным пребыванием пациентов в стационаре, более высокими затратами на госпитализацию и повышенной смертностью как в раннем, так и в отдаленном периодах [36–38].

Предоперационная ферротерапия

Несомненно, столь выраженное влияние не только ЖДА, но и латентного ДЖ на послеоперационные исходы подчеркивает потенциальную ценность регулярного предоперационного скрининга в целях выявления железодефицитных состояний [39, 40]. Более того, своевременная диагностика и адекватная коррекция предоперационного ДЖ вне зависимости от наличия сопутствующей анемии признаются международными рекомендациями в качестве обязательных у кардиохи-

рургических пациентов и считаются признанным стандартом надлежащей клинической практики. При этом диагностика и лечение ДЖ должны проводиться как можно раньше, оптимально сразу после принятия решения о необходимости проведения хирургического вмешательства [41]. Ряд экспертов рекомендуют лечение ДЖ проводить до оперативного вмешательства даже в отсутствие анемии [42]. Анализ в обзоре Р. Меубоhm и соавт. (2020) [43] подтверждает выводы о том, что ферротерапия, проведенная в предоперационном периоде, позволяет снизить потребность в периперационных переливаниях эритроцитарной массы. Кроме того, некоторые исследователи отмечают, что целевой уровень гемоглобина при лечении ЖДА до операции должен составлять ≥ 130 г/л как у мужчин, так и у женщин, чтобы минимизировать риск неблагоприятных исходов, связанных с переливанием крови [41]. Если позволяет время до операции, авторы рекомендуют проводить лечение пероральными препаратами железа. Однако данную терапию следует назначать в случае, если до операции остается более 6 нед [41]: предполагается, что пероральная ферротерапия в течение 3–4 нед может привести к повышению уровня гемоглобина в среднем на 20 г/л. В случае необходимости более быстрого восстановления уровня гемоглобина рекомендуется введение внутривенных препаратов железа [40, 44]. Внутривенная ферротерапия рекомендована в качестве терапии первой линии у пациентов, имеющих признаки непереносимости, или в отсутствие эффективности пероральных препаратов железа, или в случаях, когда хирургическое вмешательство планируется менее чем через 6 нед после диагностики дефицита железа [41].

Необходимо принимать во внимание, что в ряде исследований использование пероральных препаратов железа у пациентов с СН оказалось неэффективным. В частности, данные исследования IRONOUT-HF продемонстрировали, что лишь каждый четвертый пациент с СНнФВ и ДЖ «ответил» на терапию пероральным препаратом железа, а вероятность восполнения запасов железа на фоне такого лечения была обратно пропорциональна исходному уровню гемоглобина (на каждые дополнительные 10 г/л уровня гемоглобина ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,4; $p=0,019$) [45]. Кроме того, их прием ограничивается нежелательными явлениями, которые, по данным литературы, могут развиваться у 40% пациентов [16].

Таким образом, применение пероральных препаратов железа с целью коррекции ДЖ имеет ограничения, особенно в когорте кардиологических больных, связанные с их невысокой эффективностью и повышенным риском развития нежелательных явлений, что также не способствует приверженности пациентов к терапии данными препаратами и не приводит к клиническому улучшению. Этот аспект находит отражение в Российских клиниче-

ских рекомендациях по лечению больных с СН, в которых применение пероральных препаратов железа не рекомендовано пациентам с СН ввиду их неэффективности [46].

Возможности внутривенной ферротерапии

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске препаратов, способных «преодолевать» гепсидиновый блок. Особенно актуален этот вопрос для пациентов, которым планируется проведение кардиохирургического вмешательства, когда нет возможности длительного восполнения дефицита железа путем приема пероральных препаратов, что связано с тяжестью состояния и необходимостью выполнения хирургической коррекции сердечно-сосудистой патологии в кратчайшие сроки. Большой интерес в этом отношении представляют внутривенные препараты железа, обладающие высоким потенциалом коррекции ДЖ. Нельзя не отметить, что ряд ранее проведенных небольших пилотных исследований показал противоречивые данные по клинической эффективности внутривенных препаратов железа с целью коррекции анемии в предоперационном периоде. Однако следует учесть, что отсутствие положительного влияния такой терапии могло быть связано с небольшим числом участников в анализируемых группах [47]. Тем не менее даже в этих исследованиях внутривенная ферротерапия ассоциировалась со значительным повышением уровня гемоглобина в послеоперационном периоде и уменьшением вероятности гемотрансфузий, в том числе по сравнению с применением пероральных препаратов железа [38, 48–51].

Влияние внутривенного применения препаратов железа в предоперационном периоде при кардиохирургическом вмешательстве или операции на сосудах удалось оценить в рамках многоцентрового ступенчатого обсервационного исследования CAVIAR [38, 52]. Было показано, что внутривенное введение препаратов железа в предоперационном периоде у пациентов с анемией сопровождается статистически значимым повышением уровня гемоглобина ($p<0,001$). Это позволяет в короткие сроки скорректировать ДЖ, уменьшить вероятность гемотрансфузий и улучшить исходы хирургического вмешательства [49].

Среди препаратов, применяемых для коррекции ДЖ, особого внимания заслуживает карбоксимальтозат железа (препарат Феринжент®) как самый изученный препарат, доказательства положительных эффектов которого продемонстрированы в ряде многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [26, 53, 54]. В когорте кардиологических больных эффективность карбоксимальтозата железа была неоднократно доказана. Так, результаты метаанализа, проведенного S. D. Anker и соавт. (2018) [55], в который были вклю-

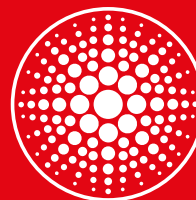
чены данные четырех двойных слепых РКИ (FAIR-HF, EFFICACY-HF, CONFIRM-HF и FER-CARS-01), показали положительные эффекты применения карбоксимальтозата железа в когорте больных с СНнФВ в виде снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях FAIR-HF [53] и CONFIRM-HF [54] была показана высокая эффективность карбоксимальтозата железа у пациентов с СН с фракцией выброса левого желудочка $\leq 45\%$ и ДЖ вне зависимости от наличия анемии. Положительные эффекты были отмечены у пациентов с исходным II–III ФК СН по NYHA в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. Кроме того, в исследовании FAIR-HF было установлено улучшение функции почек у пациентов с СН и ДЖ при применении карбоксимальтозата железа. В многоцентровом РКИ CONFIRM-HF было показано, что лечение ДЖ у пациентов с СНнФВ с помощью карбоксимальтозата железа приводило к устойчивому улучшению функционального статуса, уменьшению выраженности симптомов СН и повышению качества жизни пациентов, а также способствовало снижению риска госпитализаций по поводу прогрессирования СН [54]. Важно отметить, что терапия карбоксимальтозатом железа не сопровождалась повышенным риском развития нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

Положительные эффекты использования карбоксимальтозата железа были продемонстрированы у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам. По результатам одноцентрового рандомизированного двойного слепого исследования ($n=1006$) было установлено, что у пациентов, перенесших плановое кардиохирургическое вмешательство (протезирование клапанов или КШ) и имевших в предоперационном периоде ДЖ/ЖДА, комбинированное лечение, в состав которого входил карбоксимальтозат железа, приводило к снижению числа процедур переливания эритроцитарной массы как в течение первых 7 дней после операции ($p=0,036$), так и в течение 90-дневного периода после вмешательства ($p=0,018$) [42]. Сопоставимые результаты продемонстрированы в обсервационном одноцентровом исследовании ICARUS ($n=479$), в котором комбинированная терапия, включающая карбоксимальтозат железа в предоперационном периоде, была ассоциирована с уменьшением количества послеоперационных трансфузий ($p<0,001$) у пациентов с ДЖ и анемией или без нее, а также с сокращением сроков пребывания пациентов в стационаре после перенесенного вмешательства [56]. Результаты проспективного рандомизированного одноцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению влияния карбоксимальтозата железа после операций на сердце ($n=194$) показали, что через 30 дней после

вмешательства уровень гемоглобина в группе активного лечения был выше, чем в группе плацебо ($p<0,001$). Кроме того, пациентам в группе карбоксимальтозата железа требовалось меньшее число единиц компонентов крови ($p=0,037$) на фоне лучших показателей железа по сравнению с контрольной группой [57].

Данные ретроспективного анализа ($n=74$) влияния терапии карбоксимальтозатом железа на физическую активность у пациентов с анемией после перенесенного кардиохирургического вмешательства отражали более высокую эффективность терапии высокодозным внутривенным препаратом железа по сравнению с глюконатом железа [58]. В пилотном проспективном исследовании ($n=50$) сравнивалась эффективность внутривенной терапии карбоксимальтозатом железа и пероральной терапии сульфатом железа во время предоперационной подготовки у пациентов, которым планировалось проведение кардиохирургической операции. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа оказалось более эффективным, чем пероральное применение препаратов железа, в отношении повышения уровня ферритина в крови ($p<0,001$), однако разницы в повышении уровня гемоглобина не было [27]. Результаты проспективного наблюдательного пилотного исследования ($n=95$) показали повышение уровня гемоглобина на 7-й день после операции у пациентов с исходной ЖДА на фоне внутривенного введения карбоксимальтозата железа после кардиохирургического вмешательства. Важно, что ни у одного из участников исследования не было зафиксировано клинически значимых нежелательных явлений и повышения риска развития инфекционных осложнений [59].

В настоящее время проводится несколько других исследований по оценке эффективности применения внутривенных препаратов железа для лечения анемии перед кардиохирургическими вмешательствами. В частности, в исследовании ITACS (Clinical Trials registry NCT-02632760) изучаются клиническая и экономическая эффективность и безопасность предоперационной терапии карбоксимальтозатом железа по сравнению с плацебо у пациентов с анемией перед плановой операцией на сердце (по состоянию на 08 марта 2023 г. рандомизированы 879 пациентов из 1000 запланированных). Кроме того, продолжается рандомизированное плацебо-контролируемое исследование POREIII (Clinical Trials registry NCT03680456), в котором изучается возможность компенсации периперационных кровопотерь и восполнения запасов железа карбоксимальтозатом железа, введенным сразу после хирургического вмешательства, что, согласно гипотезе, поможет повысить уровень гемоглобина и уменьшить количество гемотрансфузий в течение 30 дней послеоперационного периода (планируется набрать 360 пациентов). В рамках австралийско-



Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ
внутривенный
препарат железа¹**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
комплекс железа¹**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
состав¹**



**1 Быстрый гематологический
ответ¹⁻⁴**

**2 Благоприятный
профиль переносимости
и безопасности^{1, 2, 4-6}**

**3 Убедительная
доказательная база⁷⁻³⁵**

**4 Может уменьшать симптомы СН^{36, 37}, улучшать
функциональные возможности^{36, 37}, переносимость
физических нагрузок^{37, 38} и качество жизни пациентов^{37, 39} с СН**

**5 Может снижать частоту госпитализаций и увеличивать
время до первой госпитализации пациентов с СН³⁹**

1. Funk F, et al. *Arzneim. Forsch.* 2010; 60 (6a): 345-53. 2. Neiser S., et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. *Br. J. Haematol.* 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛПС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-40. 6. Toblli J.E., et al. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 354-60. 7. Anker SD et al. *NEJM.* 2009;361:2436-2448. 8. Ponikowski P et al. *Eur Heart J.* 2015;36:657-668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. *Circulation.* 2017;136:1374-1383; 10. Ponikowski P et al. *The Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904; 11. Kulnigg S et al. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182-1192; 12. Evstatiev R et al. *Clinical Gastro Hepatol.* 2013;11:269-277. 13. Evstatiev R et al. *Gastroenterol.* 2011;141(3):846-853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609-1616. 15. Gunibi WY et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1599-1607. 16. Charytan C et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:953-964. 17. Onken JE et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:833-842. 18. Macdougall IC et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-2084. 19. Ikuta K. et al. *Int J Hematol.* 2019;109(1):41-49. 20. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719-2728. 21. Breyman C et al. *J Perinat Med.* 2017;45:443-453. 22. Seid MH et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):435.e1-7. 23. Van Wyck DB et al. *Transfusion.* 2009;49:2719-2728. 24. Favrat B et al. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94217. 25. Breyman C et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 67-73. 26. Seid MH et al. *Anemia.* 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. *Sleep Med.* 2011;12(9):906-913. 28. Trenkwalder C et al. *Mov Disord.* 2017;32(10):1478-1482. 29. Hedenus M et al. *Med Oncol.* 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. *Hemodialysis Int.* 2010;14:47-54. 31. Geisler P and Banké-Bochita J. *Arzneim Forsch.* 2010;60(6a):362-372. 32. Barish CF et al. *Anemia.* 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. *Anemia.* 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. *Transfusion.* 2014;54:306-315. 35. Boormersine CS et al. *Rheumatol Ther.* 2018;5:271-281. 36. Anker S.D., et al. *NEJM* 2009; 361: 2436-48. 37. Ponikowski P. et al. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-68. 38. Van Veldhuisen D.J., et al. *Circulation* 2017; 136: 1374-83. 39. Jankowska E.A., et al. *Eur Heart J* 2021.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛПС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипотензия, головная боль, головокружение, «прилив» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпуск/контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рекенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru. *Полная информация содержится в инструкции по применению.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com

го двойного слепого РКИ AMBLE (ANZCTR registry ISRCTN22158788) планируется оценить влияние внутривенного введения карбоксимальтозата железа по сравнению с плацебо на концентрацию гемоглобина у пациентов с анемией, перенесших операции по поводу клапанной патологии, КШ или обширные вмешательства по поводу сосудистой патологии (планируется набрать 240 пациентов).

Результаты представленных исследований внесут большой вклад в оценку эффективности и безопасности периоперационного внутривенного введения препаратов железа у пациентов с ДЖ перед плановыми операциями на сердце и сосудах. Результаты завершённых клинических испытаний убедительно демонстрируют, что применение внутривенного карбоксимальтозата железа в периоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля с целью коррекции ДЖ может не только улучшить клинические исходы в ближайшем и отдалённом периодах, но также ускорить восстановление пациентов, уменьшить сроки пребывания в стационаре после перенесённой операции и, следовательно, повысить экономическую эффективность хирургических вмешательств.

Следует отметить, что диагностика и лечение предоперационного ДЖ являются одним из трех компонентов концепции Менеджмента Крови Пациентов – подхода, цель которого – улучшение итогов медицинских вмешательств путем применения кровесберегающих технологий. В этой связи внедрение предоперационного

скрининга и лечения ДЖ до кардиохирургических вмешательств, сопряженных с большой кровопотерей, поможет в значительной степени улучшить их исходы. Внедрение этого подхода в терапии кардиохирургических пациентов представляется весьма перспективным, но не исключает необходимости проведения дальнейших более крупных клинических исследований.

Заключение

В настоящее время карбоксимальтозат железа является единственным внутривенным препаратом железа, положительные эффекты применения которого у пациентов с СН и у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, доказаны. Если рассматривать эту проблему с экономической точки зрения, то применение предоперационного скрининга и лечения ДЖ в кардиохирургии поможет сократить объемы трансфузий, частоту развития послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных, и уменьшить длительность пребывания пациентов в стационаре, что в глобальном масштабе поможет существенно уменьшить социальные и экономические потери [25].

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании АО «ВИФОР ФАРМА».

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.04.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Edited by B. de Benoist, E. McLean, I. Egli and M. Cogswell. - Geneva: WHO; 2008. - 40p. ISBN 978-92-4-159665-7
2. Safiri S, Kolahi A-A, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1):185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2
3. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Бергамбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4–8]. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083
4. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
5. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709872
6. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
7. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2485–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
8. Hubert M, Gaudriot B, Biedermann S, Gouezec H, Sylvestre E, Bouzille G et al. Impact of Preoperative Iron Deficiency on Blood Transfusion in Elective Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(8):2141–50. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.02.006
9. Immohr MB, Sugimura Y, Aubin H, Rellecke P, Boeken U, Lichtenberg A et al. Iron deficiency does not impair the outcome after elective coronary artery bypass and aortic valve procedures. *Journal of Cardiac Surgery*. 2021;36(2):542–50. DOI: 10.1111/jocs.15254
10. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2011;28(11):796–801. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32834ad97b
11. Miles LF, Story DA. Blood and iron: associations with poor outcome after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(1):1–3. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.019
12. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart

- failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1737–44. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00613-6
13. Polyakova O.A., Klepikova M.V., Litvinova S.N., Isaakyan Yu.A., Ostroumova O.D. Iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. *Preventive Medicine*. 2022;25(12):127–34. [Russian: Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общемедицинской практике. Профилактическая медицина. 2022;25(12):127–34]. DOI: 10.17116/profmed202225121127
14. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation - Iron deficiency anemia – 2021- 2022-2023 (09.09.2021). Av. at: disuria.ru/_id/10/1070_kr21D50MZ.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации - Железодефицитная анемия - 2021-2022-2023 (09.09.2021). Доступно на: http://disuria.ru/_id/10/1070_kr21D50MZ.pdf]
15. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
16. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–66. DOI: 10.1001/jama.2017.5427
17. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):248–62. DOI: 10.1002/ehj.236
18. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
19. Nakazone MA, Machado MN, Otaviano AP, Rodrigues AMS, Cardinalli-Neto A, Bestetti RB. Prognostic Significance of Chronic Kidney Disease (CKD-EPI Equation) and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure Secondary to Chagas Cardiomyopathy. *Cardiology Research and Practice*. 2020;2020:1–7. DOI: 10.1155/2020/6417874
20. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3651. DOI: 10.3390/ijms23073651
21. Kopylov F.Yu., Shchekochikhin D.Yu. Anemia in chronic heart failure. *Russian Medical Journal*. 2011;19(7):440–3. [Russian: Копылов Ф.Ю., Щечкохихин Д.Ю. Анемия при хронической сердечной недостаточности. РМЖ. 2011;19(7):440–3]
22. Karkouti K, Wijesundera DN, Beattie WS. Risk Associated With Preoperative Anemia in Cardiac Surgery: A Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2008;117(4):478–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
23. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(11):1314–24. DOI: 10.1002/bjs.9861
24. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, Evans C, Hallward G, Fletcher SN et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK - the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia*. 2016;71(6):627–35. DOI: 10.1111/anae.13423
25. Golukhova E.Z., Kupryashov A.A., Khicheva G.A., Kuksina E.V., Volkova O.I., Kurilovich E.O. et al. Socio-economic assessment of patient blood management practical implementation in surgical treatment of coronary heart disease (I20–I25). *Kardiologiya*. 2021;61(3):77–86. [Russian: Голухова Е.З., Купряшов А.А., Хичева Г.А., Кукукина Е.В., Волкова О.И., Курилович Е.О. и др. Оценка социально-экономических выгод от внедрения менеджмента крови пациентов в практику оперативных вмешательств по поводу ишемической болезни сердца (I20—I25). Кардиология. 2021;61(3):77–86]. DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1557
26. Venturini E, Iannuzzo G, Di Lorenzo A, Cuomo G, D'Angelo A, Merone P et al. Short-term treatment of iron deficiency anemia after cardiac surgery. *IJC Heart & Vasculture*. 2022;40:101038. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101038
27. Padmanabhan H, Siau K, Nevill AM, Morgan I, Cotton J, Ng A et al. Intravenous iron does not effectively correct preoperative anaemia in cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019;28(3):447–54. DOI: 10.1093/icvts/ivy226
28. Karkouti K, Yip P, Chan C, Chawla L, Rao V. Pre-operative anaemia, intra-operative hepcidin concentration and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study. *Anaesthesia*. 2018;73(9):1097–102. DOI: 10.1111/anae.14274
29. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(1):25–34. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016
30. Zafir B, Leviner DB, Saliba W, Sharoni E. Prognostic Interplay of Chronic Kidney Disease, Anemia, and Diabetes in Coronary Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021;111(1):94–101. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.124
31. Tramarin R, Pistuddi V, Maresca L, Pavesi M, Castelvécchio S, Menicanti L et al. Patterns and determinants of functional and absolute iron deficiency in patients undergoing cardiac rehabilitation following heart surgery. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(8):799–807. DOI: 10.1177/2047487317689975
32. Hare GMT, Mazer CD. Anemia: Perioperative Risk and Treatment Opportunity. *Anesthesiology*. 2021;135(3):520–30. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003870
33. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica*. 2016;2016:1–12. DOI: 10.1155/2016/5464373
34. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ehf.1154
35. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications: Iron deficiency and skeletal muscles. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):762–73. DOI: 10.1002/ehf.467
36. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SLA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977
37. Garrido-Martin P, Nassar-Mansur MI, De La Llana-Ducros R, Virgos-Aller TM, Fortuñez PMR, Avalos-Pinto R et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012;15(6):1013–8. DOI: 10.1093/icvts/ivs344
38. Chau M, Richards T, Evans C, Butcher A, Collier T, Klein A. The UK Cardiac and Vascular Surgery Interventional Anaemia Response (CAVIAR) Study: protocol for an observational cohort study to determine the impact and effect of preoperative anaemia management in cardiac and vascular surgical patients. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014872. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014872
39. Jabagi H, Boodhwani M, Tran DT, Sun L, Wells G, Rubens FD. The Effect of Preoperative Anemia on Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;31(2):157–63. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2018.09.015
40. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia*. 2018;73(11):1418–31. DOI: 10.1111/anae.14358
41. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative manage-

- ment of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–47. DOI: 10.1111/anae.13773
42. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *The Lancet*. 2019;393(10187):2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8
43. Meybohm P, Westphal S, Ravn HB, Ranucci M, Agarwal S, Choopaikayil S et al. Perioperative Anemia Management as Part of PBM in Cardiac Surgery – A Narrative Updated Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;34(4):1060–73. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.06.047
44. Kloeser R, Buser A, Bolliger D. Treatment Strategies in Anemic Patients Before Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023;37(2):266–75. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.09.085
45. Ambrosy AP, Lewis GD, Malhotra R, Jones AD, Greene SJ, Fudim M et al. Identifying responders to oral iron supplementation in heart failure with a reduced ejection fraction: a post-hoc analysis of the IRONOUT-HF trial. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2019;20(4):223–5. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000736
46. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation. Chronic heart failure. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf]
47. Ng O, Keeler BD, Mishra A, Simpson JA, Neal K, Al-Hassi HO et al. Iron therapy for preoperative anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;12(12):CD011588. DOI: 10.1002/14651858.CD011588.pub3
48. Kong R, Hutchinson N, Hill A, Ingoldby F, Skipper N, Jones C et al. Randomised open-label trial comparing intravenous iron and an erythropoiesis-stimulating agent versus oral iron to treat preoperative anaemia in cardiac surgery (INITIATE trial). *British Journal of Anaesthesia*. 2022;128(5):796–805. DOI: 10.1016/j.bja.2022.01.034
49. Klein AA, Chau M, Yeates JA, Collier T, Evans C, Agarwal S et al. Preoperative intravenous iron before cardiac surgery: a prospective multicentre feasibility study. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(3):243–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.11.023
50. Peel JK, Trudeau J, Tano R, Jadunandan S, Callum J, Moussa F et al. Determining Optimal Treatment to Correct Preoperative Anemia and Reduce Perioperative Allogeneic Blood Transfusions in Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(9):2631–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.12.044
51. Xu H, Duan Y, Yuan X, Wu H, Sun H, Ji H. Intravenous Iron Versus Placebo in the Management of Postoperative Functional Iron Deficiency Anemia in Patients Undergoing Cardiac Valvular Surgery: A Prospective, Single-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(11):2941–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.01.063
52. Chau M. An observational study to determine the impact and effect of preoperative anaemia management in cardiac and vascular surgical patients: The UK CAVIAR Study. [DOI: 10.1186/ISRCTN55032357]
53. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with IRON deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(11):1084–91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp140
54. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
55. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ehfj.823
56. Corsi F, Pasquini A, Guerrera M, Bevilacqua F, Taccheri T, Antonucci ME et al. Single shot of intravenous iron in cardiac surgery: The ICARUS study. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2023;84:111009. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.111009
57. Houry M, Tohme J, Sleilaty G, Jabbour K, Bou Gebrael W, Jebara V et al. Effects of ferric carboxymaltose on hemoglobin level after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2023;42(1):101171. DOI: 10.1016/j.jaccpm.2022.101171
58. Nugara C, Vitale G, Caccamo G, Sarullo S, Giallauria F, Di Franco A et al. Effect of intravenous iron replacement therapy on exercise capacity in iron deficient anemic patients after cardiac surgery. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(1):33–7. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1196
59. Peters F, Eveslage M, Gallitz I, Wempe C, Meybohm P, Van Aken HK et al. Post-Operative Iron Carboxymaltose May Have an Effect on Haemoglobin Levels in Cardiothoracic Surgical Patients on the ICU - an Observational Pilot Study about Anaemia Treatment with Intravenous Iron. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2018;45(1):42–6. DOI: 10.1159/000481143

Alimbayev Kaisar Serikovich¹, Aripov Marat Asanovich¹,
Bakytzhanuly Abay¹, Ainabekova Bayan Alkenovna², Goncharov Alexey Yurevich¹

¹JCS National Research Center for Cardiac Surgery, Astana, Kazakhstan

²JCS Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

COMPLICATED CATHETER ABLATION OF PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTIONS FROM THE LEFT SINUS OF VALSALVA IN A YOUNG FEMALE. CASE PRESENTATION

Idiopathic premature ventricular complexes (PVCs) are usually benign and are often treated conservatively. Data regarding radiofrequency catheter ablation (RFA) of PVCs from the aortic sinus of Valsalva are sparse. Furthermore, there are limited data regarding complications and their solutions during RFA of PVCs from the aortic sinus of Valsalva. Here we describe a clinical case of symptomatic PVCs in a 27-year-old young woman with reduced exercise tolerance and dyspnea. The patient had taken antiarrhythmic group Ic, II, and III drugs with no significant effect. Successful catheter ablation of PVCs from the left sinus of Valsalva was complicated by acute occlusion of the left main coronary artery (LCA) followed by polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. Cardioversion and intravenous antiarrhythmic administration restored the sinus rhythm. The LCA was stented with a bioresorbable Magmaris stent with the support of extracorporeal membrane oxygenation that was required due to severe hypotension and ineffectiveness of vasopressors. After the procedure, a favorable angiographic effect was noted. The result of stenting was monitored with IVUS intravascular navigation. The patient was discharged in a satisfactory condition on the 10th day after the procedure. Special attention should be applied to prevent complications and to careful patient selection for RFA in the left sinus of Valsalva, and care must be taken to avoid injury to the LCA. Timely and correct procedures can result in patient survival even after acute LCA injury and occlusion.

Keywords Case report; bioresorbable stent; catheter ablation; complication; ECMO

For citations Alimbayev Kaisar Serikovich, Aripov Marat Asanovich, Bakytzhanuly Abay, Ainabekova Bayan Alkenovna, Goncharov Alexey Yurevich. Complicated catheter ablation of premature ventricular contractions from the left sinus of Valsalva in a young female. Case presentation. *Kardiologiya*. 2023;63(7):77–80. [Russian: Алимбаев Кайсар Серикович, Арипов Марат Асанович, Бакытжанұлы Абай, Айнабекова Баян Алкеновна, Гончаров Алексей Юрьевич. Осложненная катетерная абляция желудочковой экстрасистолы из левого синуса Вальсальвы у молодой женщины. *Клинический случай. Кардиология*. 2023;63(7):77–80].

Corresponding author Kaisar Alimbayev, e-mail: alimbaev_k@inbox.ru

Background

Idiopathic premature ventricular complexes (PVCs) are usually benign and often treated conservatively [1]. Data regarding radiofrequency catheter ablation (RFA) of PVCs from the aortic sinus of Valsalva are sparse [2], and only limited data exist concerning the safety of ablation there [3]. In this case report, we describe RFA of ventricular extrasystole (VES) from the sinus of Valsalva in a young woman. The procedure was complicated by acute occlusion of the left main coronary artery (LCA) ostium. Furthermore, there are no other reports of complications and their solutions during RFA of PVCs from the aortic sinus of Valsalva.

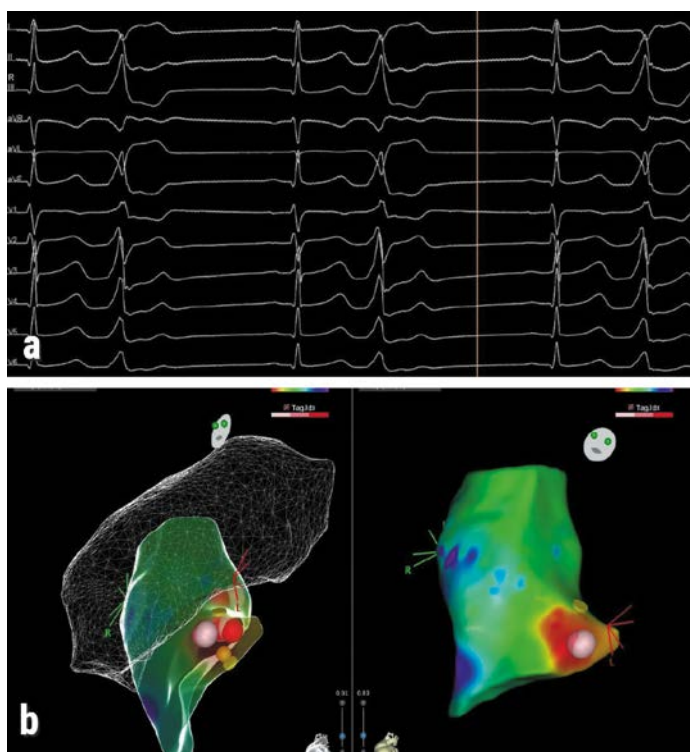
Case presentation

Informed consent to publish case details and images was signed by the patient. Patient: 27 yrs, 56 kg, 157 cm height, 1.55 m² body surface area, presented with a history of symptomatic, idiopathic VES for one year with reduced exercise tolerance and dyspnea. The patient had taken group Ic, II, and III antiarrhythmic drugs with no significant

effect. An electrocardiogram (ECG) showed regular VES (Figure 1a) in the amount of 19498 per 24 hours of monitoring according to Holter ECG monitoring (HECGM). The morphology of the QRS complex indicated the VES to be from the sinus of Valsalva. Visualization of the heart by transthoracic echocardiography and MRI revealed no structural heart pathology and no arrhythmogenic cardiomyopathy.

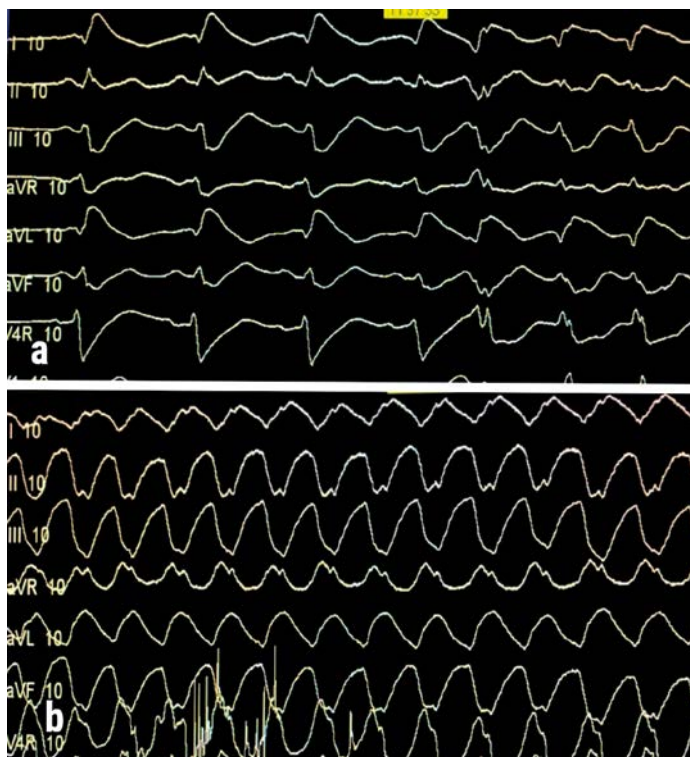
It was decided to perform RFA to treat the VES with the use of the Carto³ navigation system (Biosense Webster, USA). A standard right femoral vein approach was used to position a 10-pole diagnostic electrode in the coronary sinus. A puncture of the right femoral artery was performed for installation of a SmartTouch ablation electrode (Biosense Webster, USA) in the ascending aorta. An early activation zone was detected in the region of the left sinus of Valsalva with -127ms. The area of the orifice of the LCA was determined with the ablation catheter and marked (Figure 1 b, yellow dot). Therefore, angiography of the coronary arteries was not performed before the ablation procedure. Several RFA applications were performed from under

Figure 1. a) Surface ECG of the patient before catheter ablation. **b)** Activation mapping of the ascending aorta



The zone of the earliest activation is colored red. The yellow dot marks the orifice of the left main coronary artery. Red and pink dots are areas of radiofrequency ablation. The minimum ablation index was 500.

Figure 2. Surface ECG after RFA of VES from the left sinus of Valsalva



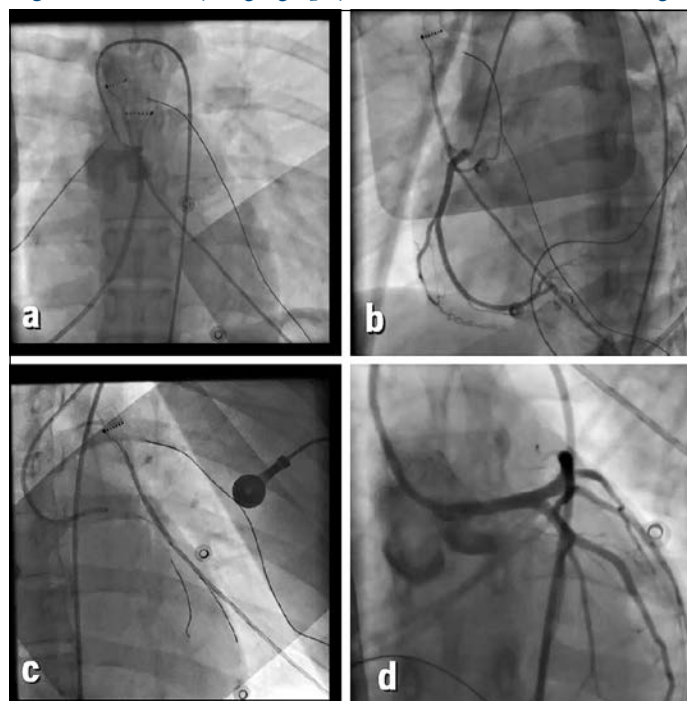
a) Acute elevation of ST segment.
b) Ventricular tachycardia.

the LCA leaflet to minimize the risk of complications, with no effect. Thus, RFA was performed in the left sinus of Valsalva with the achievement of the maximum ablation index of 605. Surface ECG showed no VES after last RFA.

After the last RFA and VES disappearance, the patient's monitor showed ST-segment elevation (Figure 2 a). Subsequently, the patient developed ventricular tachycardia (Figure 2 b) with transition to polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. Cardioversion and intravenous antiarrhythmic administration restored the sinus rhythm.

Coronary angiography was urgently performed, and acute occlusion of the LCA ostium was detected (Figure 3 a), with

Figure 3. Coronary angiography before and after LCA stenting



a) Acute occlusion of the LCA. b) Patency of the RCA.
c) Pre-dilatation of occluded segment with a coronary balloon catheter. d) Control angiography with a good angiographic effect. The LAD and Cx with TIMI grade 3 blood flow.

patency of the right coronary artery (RCA), posterolateral branch (PLB), and posterior descending artery (PDA) (Figure 3 b). Despite vasopressor and antiarrhythmic therapy, invasive blood pressure was 60/40 mmHg with a downward trend. Due to the worsening hemodynamics, it was decided to implant a veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation device (ECMO) with subsequent implantation of a stent into the LCA. Considering the young age of the patient, a bioresorbable stent was implanted.

The first procedure was the installation of a peripheral ECMO through the left femoral artery and vein (Figure 4 a). The arterial connection was made with an EBU 3.56Fr guiding catheter (Launcher, Medtronic USA) inserted thro-

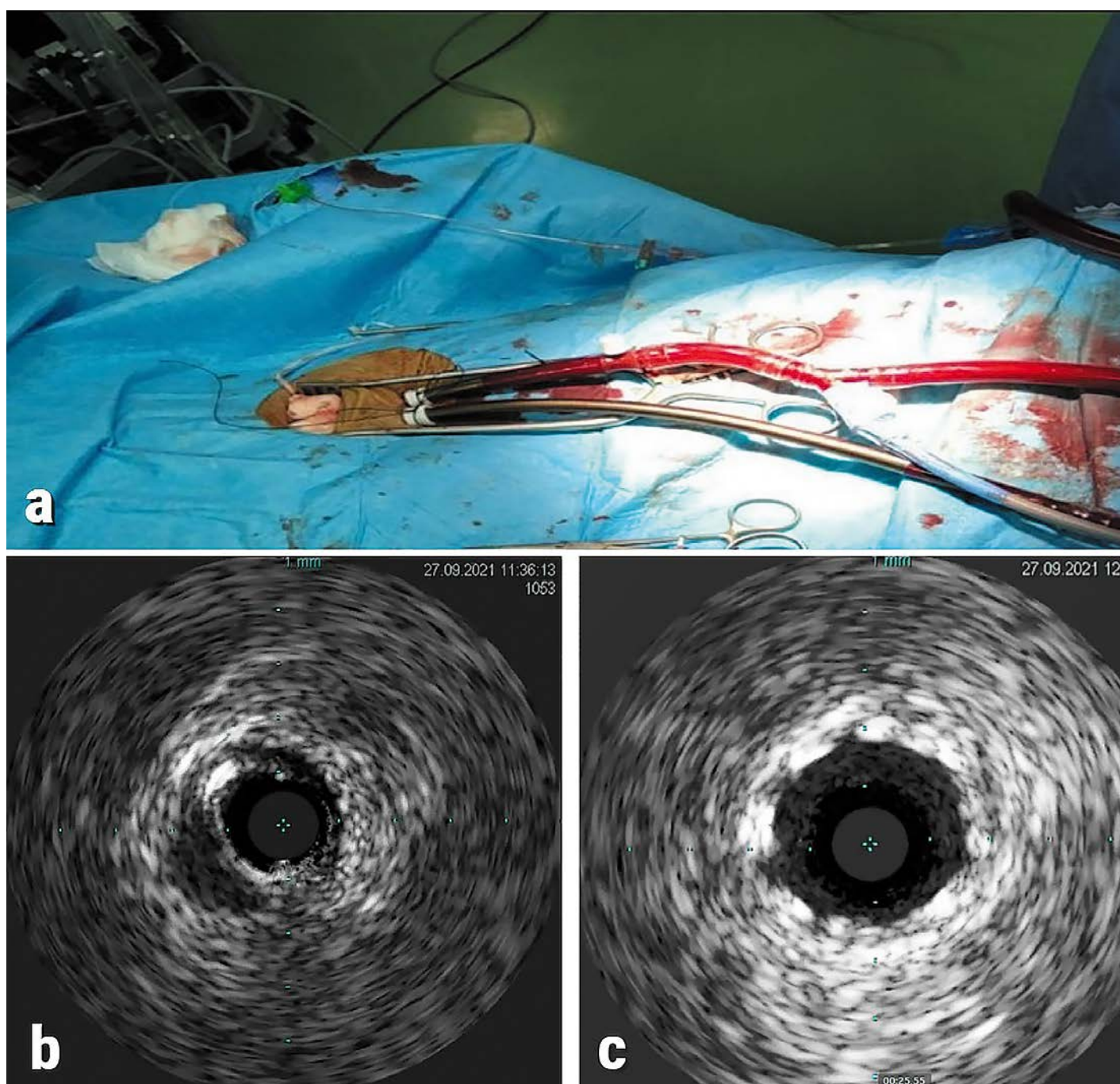
ugh the introducer previously installed in the left femoral artery.

Before performing the percutaneous coronary intervention, the patient received 180 mg of ticagrelor and 300 mg of acetylsalicylic acid through a nasogastric tube and 10,000 units heparin iv. Coronary guidewires Whisper LS and Whisper MS (Abbott, USA) were placed in the distal parts of the left anterior descending (LAD) and circumflex (Cx) coronary arteries. The occluded segment of the LCA was pre-dilated with an Euphora coronary balloon catheter, 2.0×15.0 mm (Medtronic, USA), and, within 15 sec, followed by implantation of a Magmaris 3.0–20mm stent (Sirolimus-Eluting Resorbable Coronary Magnesium

Scaffold System, Biotronik, Germany), under pressure of 16 atm. Next, post-dilation was performed with an NC Euphora balloon catheter, 3.75×15.0 mm (Medtronic, USA) (Figure 3 c). Coronary angiography showed a good effect of stenting, with blood flow TIMI 3 (Figure 3 d). The result of stenting was further verified by intravascular ultrasound (IVUS) (Volcano Corporation, USA) (Figures 4 b and 4 c). After acute occlusion of the LCA was eliminated by stenting; the diameter of the LCA was 3.7 mm.

After all procedures were completed, the patient was transferred to the Intensive Care Unit. There was an increase in the cardio markerTnI up to 25.3 ng/ml with a decrease in dynamics on the 10th day to 0.24 ng/ml. Also, there was an

Figure 4. a) Installation of the peripheral ECMO through the left femoral artery and vein. b) IVUS before stenting. c. IVUS after stenting



increase in NT-proBNP from 123.3 pg/ml to 4205 pg/ml, with a decrease in dynamics to 455 pg/m on the 9th day after the operation. On the 1st day after the intervention and during ECMO support, ECHO showed akinesis of all apical segments and the middle segments of the anterior-lateral, anterior, and anterior-septal walls of the left ventricular (LV) myocardium with an ejection fraction (EF) of 40%. On the 4th day after stenting, the ECMO was explanted, and the patient was transferred to the Arrhythmology Department due to stable hemodynamics. On the 10th day, the LV EF increased to 49% with akinesis of the middle, apical anterior-septal segments and hypokinesis of the anterior-lateral segments of the LV. Holter ECG monitoring showed no VESs, and the patient was discharged from the hospital with stable vital signs.

After discharge, a cardiologist examined the patient every month. Coronary angiography at 6 mos showed no restenosis. LV EF was 51% with hypokinesis of the middle, apical anterior-septal segments of the LV. Holter ECG monitoring showed no VESs. Dual antithrombotic therapy with acetylsalicylic acid and ticagrelor was continued for 12 mos. Also prescribed were bisoprolol, cordarone, and verospiron.

Discussion

Interventional procedures have a risk of complications, such as dissection, cardiac arrhythmia, and acute thrombosis.

Acute occlusion of the LCA is extremely rare and, as a rule, leads to fatal consequences. In practice, stenting of the LCA has been found to be the most successful strategy [4].

The occlusion of the LCA in this case was associated with RFA in the region of the LCA, which caused damage to the endothelium and acute thrombosis. In such cases, implantation of a bioresorbable stent in young patients will avoid the presence of a foreign body in the coronary artery. With the ECMO and the young age of the patient, it was possible to restore coronary blood flow and avoid irreversible damage to the brain and myocardium. To the best of our knowledge, this report describes the first case of LCA stenting after acute LCA occlusion during RFA for PVCs from the left sinus of Valsalva and with ECMO in a young patient.

Conclusions

Special attention should be applied to prevent complications and to careful patient selection for RFA in the left sinus of Valsalva, and care must be taken to avoid injury to the LCA. Timely and correct procedures can result in patient survival even after acute LCA injury and occlusion.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 17/02/2023

REFERENCES

1. Bradfield JS, Homs M, Shivkumar K, Miller JM. Coupling Interval Variability Differentiates Ventricular Ectopic Complexes Arising in the Aortic Sinus of Valsalva and Great Cardiac Vein From Other Sources. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2151–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.551
2. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Jung W. Ablation within the sinus of Valsalva for treatment of supraventricular and ventricular tachycardias: what is known so far? *Europace*. 2009;11(9):1142–50. DOI: 10.1093/europace/eup194
3. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Treusch F, Kunze M, Brasch M et al. Catheter ablation within the sinus of Valsalva – A safe and effective approach for treatment of atrial and ventricular tachycardias. *Heart Rhythm*. 2008;5(9):1265–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.06.010
4. Klaudel J, Trenkner W, Glaza M, Miekus P. Analysis of reported cases of left main coronary artery injury during catheter ablation: In search of a pattern. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(3):410–26. DOI: 10.1111/jce.13833



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

форсига
(даптапимфозин) таблетки 10 мг



(OR 0,74, 95% ДИ (0,65–0,85), $p < 0.001$), NNT = 21

Снижает риск госпитализаций^{3}**
(ОР 0,70, 95% ДИ (0,59–0,83))

10 МГ

**10
МГ**
30 таблеток,
крытых плёнч

**ДОСТУПЕН
В ЛЬГОТЕ**

² Имеется в виду сочетание характеристик: снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF (ОР 0,82 95% ДИ (0,69-0,98)) и отсутствие необходимости титрации дозы дапаглитфлозина у пациентов с СНФВ, вне зависимости от наличия у пациентов СД2 ³⁻⁵

**включен в ЖНВЛП⁴, в рекомендации²
и стандарты⁵ по ХСН**

ГОРГАТ, 10 мг (дифатинил). Гормональная терапия по медицинскому применению. Регистрационный номер ДГ-002956. Тирозовая форма (ГОРГАТ), Международное непатентованное название: дифатинил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показание к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно из-за непереносимости; комбинированная терапия с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином, тиазолидинидами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 [ДПП-4] (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов слюногормонального полиглутамата 1 (ПТИ-1) эсензивитом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя инъекционными препаратами для сахаропонижающей терапии при лечении декомпенсированного сахарного диабета 2 типа, включая препараты инсулина длительного действия и ультракороткого действия); для снижения риска гипогликемии по поводу сахарной недостаточности. Возраст у мужчин ≥ 25 лет и ≥ 20 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (НФ функциональный класс по классификации NYHA от умеренной фракции выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКВ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: - гиперчувствительность или наличие аллергии на компоненты препарата; - беременность; - лактация.

- Наружные функции почки (при расчете СКВ ($\text{СКВ} < 25 \text{ мл}/\text{мин}/1.73 \text{ м}^2$) (для расчета тела)) (в связи с ограниченными опытом применения в клинических исследованиях).
- Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях).

- Наследственная intolerance толерантности лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. - Беременность и период грудного вскармливания. - Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных об эффективности и безопасности дифатинила в данной возрастной группе). С осторожностью: печеночная недостаточность (тяжелая степень), инфекции мочевыводящих путей, повышение показателя гемоглобина. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что дифатинил может оказывать неблагоприятное влияние на плод, препарат противопоказан беременным женщинам. Если женщина забеременеет во время приема дифатинила, лечение должно быть прервано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дифатинил в грудное молоко или его негативные эффекты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дифатинил противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. ДДЗ. Рекомендованная доза препарата Форига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендованная доза препарата Форига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидинидами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ПТИ-1—эсензивитом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформином); препаратами инсулина быстрого действия, препаратами инсулина длительного действия и ультракороткого действия. Назначениями препарата Форига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинация терапии с метформином: рекомендованная доза препарата Форига составляет 10 мг 1 раз в сутки и метформин—500 мг 1 раз в сутки. В случае неудачного гликемического контроля до метформина следует перейти. ДД 2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом средне- или тяжелого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистой смерти для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендованная доза препарата Форига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендованная доза препарата Форига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендованная доза препарата Форига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные

[illegible]

ХСНФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС – сердечно-сосудистый, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2 типа.

* Включая неотложные обращения по причине СН. ** Компонент первичной конечной точки эффективности в исследовании DAPA-HE.

Включая нестойкие изменения по причине CH. ** Компонент первичной конечной эффективности в исследовании DAPA-HE.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дорго (таблетки, пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПИ-022596 от 21.08.2014 г. 2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1558-7612-2020-4083. 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov;381(18):1311-1325. 4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н «Об утверждении списка медицинских помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714). 6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 сентября 2021 г. № 616/ Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» (<https://regulation.gov.ru/orders/getStatDoc?ID=13.9.2022&docID=131380> (на рекурс, дата доступа 01.10.2022)).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (дапаглифлозин).

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс». 123112, г. Москва,
1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1, Башня «ОКО», 30 этаж.
Тел.: +7 (495) 799-56-99; факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
Номер одобрения: FOR-RU-16005. Дата одобрения: 28.02.2023. Дата истечения: 27.02.2025.

AstraZeneca