

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России

Биохимические маркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда: 5-летнее проспективное наблюдение

Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с ИМпST

Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации

Некомпактная кардиомиопатия.
Часть II: ограничения визуализирующих методик и генетического скрининга, клинические наблюдения

Опыт проведения ассистированных осмотров с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов с острой сердечной недостаточностью в отделении интенсивной терапии

В ФОКУСЕ:

Методы исследования в кардиологии

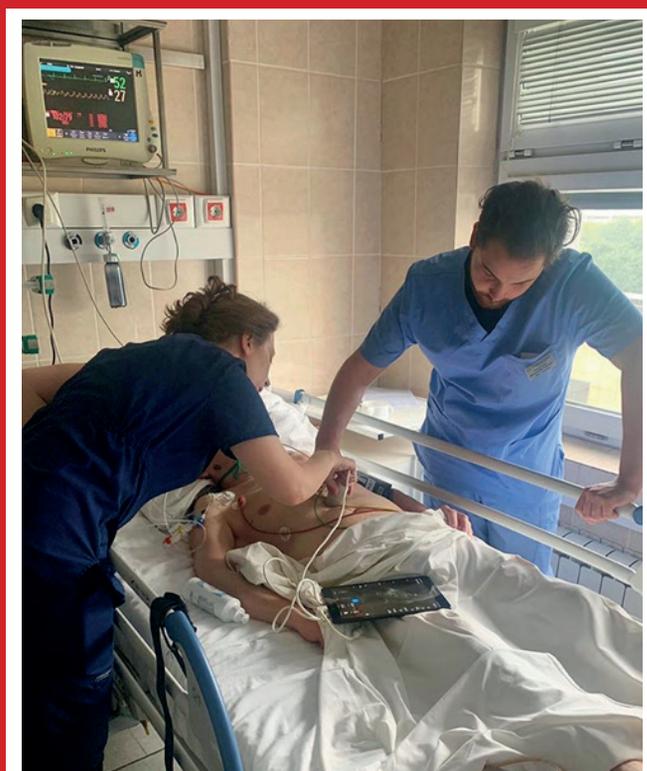


Рис. 1. Карманные ультразвуковые системы. См. на стр. 81.

Темы номеров Российского кардиологического журнала в 2021 году и приглашенные ответственные редакторы

- 1 — Острая и хроническая сердечная недостаточность (Козиолова Н. А., Михайлов Е. Н., Жиров И. В.);
- 2 — Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (Барбараш О. Л., Галявич А. С.);
- 3 — Сахарный диабет, Метаболический синдром (Арутюнов Г. П., Гринёва Е. Н., Чумакова Г. А.);
- 4 — Артериальная гипертония (Кобалава Ж. Д., Недогода С. В.);
- 5 — Эпидемиология и профилактика. Спортивная кардиология и кардиореабилитация (Лямина Н. П., Трубачева И. А.);
- 6 — Липиды и атеросклероз. Атеротромбоз (Гринштейн Ю. И., Явелов И. С.);
- 7 — Аритмии (Лебедев Д. С., Попов С. В.);
- 8 — Кардиохирургия (Чернявский А. М.);
- 9 — Конгресс. Психосоциальные факторы в кардиологии (Таратухин Е. О.);
- 10 — Кардиогенетика (Костарева А. А.);
- 11 — Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания (Благова О. В., Моисеева О. М.);
- 12 — Методы исследования в кардиологии (Атьков О. Ю.).

Ответственные редакторы РКЖ Образование на 2021 год

- 1) Загидуллин Н. Ш. (март)
- 2) Затейщиков Д. А. (июнь)
- 3) Явелов И. С. (сентябрь)
- 4) Губарева И. В. (декабрь)

Российские рекомендации, планируемые к публикации в 2021 году

- Легочная гипертензия
- Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
- Хроническая сердечная недостаточность
- Стабильная ишемическая болезнь сердца
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Миокардиты
- Брадиаритмии
- Желудочковые аритмии
- Наджелудочковые нарушения ритма
- Фибрилляция и трепетание предсердий
- Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Рекомендации Европейского общества кардиологов, планируемые к публикации в 2021 году

- Рекомендации ЕОК по ОКСбпST 2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of) Guidelines**
- Рекомендации ЕОК по спортивной кардиологии и лечебной физкультуре у больных с ССЗ 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease**
- Рекомендации ЕОК по фибрилляции предсердий 2020 Atrial Fibrillation (Management of) Guidelines**
- Рекомендации ЕОК по врожденным порокам сердца у взрослых 2020 Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease) (Management of) Guidelines**

... в группах...

II группа	III группа
2007г	2003г
12,0	12,9
0,0	07,1
0,0	20,0

Названия некоторых в...
наличие ИБС (стено...
не указана в 2003г; указаны...
2007г

II группа	III группа
2007г	2003г
44,0	51,4
12,0	10,0
0,0	18,6
1,0	20,0

Как мужч...
системы кров...
щения за меди...
У женщин в от...
тралал ИБС (с...
казал на ее нал...
и (более 15%)...
то были забале...
течение пер...
госпитализа...
ющие ИБС...
госпитализи...
(табл. 8).

... женщины, л...
а 3 года б...
а среди те...
и — 38,3%...
как среди...
кто не ст...
не мене...
не этого...
лучай...
заболе...



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 3,054
импакт-фактор (2018) 1,082

Полнотекстовые версии всех номеров
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим
номерам

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 25 (12) 2020

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

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

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталан В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревивили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Дупляков Д. В. (Самара)

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбики (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панос Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клеценогов А. С.*

Дизайн, верстка *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus, EBSCO,
DOAJ**

Russian Citation Index:

SCIENCE INDEX (2018) 3,054

Impact-factor (2018) 1,082

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this
journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 25 (12) 2020

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagratt G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yuri N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yuri A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalov (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St-Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Eugeny N. Mikhaylov (St-Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St-Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk)

Dmitry A. Ovchinnikov (St-Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O. (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Editorial office:

119049, Москва,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St-Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panos Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

9 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

10 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костоусова А. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А., Бессонов И. С.
Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение

11 *Musikhina N. A., Petelina T. I., Kostousova A. I., Gapon L. I., Gorbatenko E. A., Bessonov I. S.*
Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up

Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Григорьева Е. В., Дупляков Д. В.
Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование

17 *Chaulin A. M., Duplyakova P. D., Bikbaeva G. R., Tukhbatova A. A., Grigorieva E. V., Duplyakov D. V.*
Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study

Гареева Д. Ф., Хамитова А. Ф., Лакман И. А., Ронжин Р. П., Зулкарнеев Р. Х., Плотникова М. Р., Тулбаев Э. Л., Мотлох Л. Д., Загидуллин Н. Ш.

24 *Gareeva D. F., Khamitova A. F., Lakman I. A., Ronzhin R. P., Zulkarneev R. Kh., Plotnikova M. R., Tulbaev E. L., Motloch L. J., Zagidullin N. Sh.*
Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Мочула О. В., Усов В. Ю., Рябов В. В.

32 *Alekseeva Ya. V., Vyshlov E. V., Mochula O. V., Usov V. Yu., Ryabov V. V.*
Effect of intramyocardial haemorrhage on structural and functional echocardiographic parameters of myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction with

Анализ влияния геморрагического пропитывания миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Кутихин А. Г., Шишкова Д. К., Хрячкова О. Н., Фролов А. В., Шабаетов А. Р., Загородников Н. И., Маркова В. Е., Богданов Л. А., Осыев Н. Ю., Индукаева Е. В., Груздева О. В.

39 *Kutikhin A. G., Shishkova D. K., Khryachkova O. N., Frolov A. V., Shabaev A. R., Zagorodnikov N. I., Markova V. E., Bogdanov L. A., Osyayev N. Yu., Indukaeva E. V., Gruzdeva O. V.*
Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis

Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом

Олейников В. Э., Салымова Л. И., Хромова А. А., Куприянова С. Н., Квасова О. Г., Илясов И. Б.

50 *Oleinikov V. E., Salyamova L. I., Khromova A. A., Kupriyanova S. N., Kvasova O. G., Ilyasov I. B.*
Prediction of coronary atherosclerosis in young patients with coronary artery disease using a non-invasive biomarker

Прогнозирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста с использованием неинвазивного биомаркера

Летягина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю.
Характеристика реакции системной и периферической гемодинамики на ортостаз под влиянием комбинированной терапии блокатором кальциевых каналов и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

57 *Letyagina S. V., Baev V. M., Agafonova T. Yu.*
Central and peripheral hemodynamic responses to orthostasis in hypertensive males with chronic venous disorders taking combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor

- Майлян Д. Э., Коломиец В. В.
Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторинга артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью
- Гаспарян А. Ж., Гусева Е. В., Тарасовский Г. С., Каштанова С. Ю., Уцумьева М. Д., Шарф Т. В., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Масенко В. П., Скворцов А. А., Шлевков Н. Б.
Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахикардий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами
- Драпкина О. М., Джиоева О. Н., Кузуб А. А., Дадаев В. С.
Опыт проведения ассистированных осмотров с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов с острой сердечной недостаточностью в отделении интенсивной терапии
- Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г.
Некомпактная кардиомиопатия. Часть II: ограничения визуализирующих методик и генетического скрининга, клинические наблюдения
- Бабенко С. И., Муратов Р. М., Соболева Н. Н., Титов Д. А., Бакулева Н. П., Федосейкина М. И.
Отдаленные результаты протезирования аортального клапана ксеноперикардальным бескаркасным протезом “БиоЛАБ КБ/А”
- Рипп Т. М., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Ярославская Е. И., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Гапон Л. И., Мордовин В. Ф.
Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации
- Yilmaz Ak. H., Ozsahin Y., Baskurt Aladag N., Gencoglu F., Sahin Yildiz B., Haberal I., Koyuncu A. O., Yildiz M.
Decreased arterial compliance assessed by aortic pulse wave velocity is an important parameter for monitoring of blood pressure in patients with chronic inflammatory diseases
- Терегулов Ю. Э., Ацель Е. А., Максимова М. С., Максумова Н. В., Прокопьева С. Н., Чувашаева Ф. Р.
Методы оценки интегральной жесткости артериальной системы: сравнительный анализ, новые возможности
- Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Аলেখин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Маратов Д. И.
Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19
- 64 Maylyan D. E., Kolomiets V. V.
Calcium metabolism, arterial stiffness and 24-hour blood pressure monitoring data in postmenopausal women with magnesium deficiency, hypertension, and heart failure
- 72 Gasparyan A. Zh., Guseva E. V., Tarasovsky G. S., Kashtanova S. Yu., Utsumieva M. D., Sharf T. V., Mironova N. A., Sokolov S. F., Masenko V. P., Skvortsov A. A., Shlevkov N. B.
Changes of NT-proBNP and sST2 levels for predicting isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias and electrical storm in patients with systolic heart failure and various implanted devices
- 79 Drapkina O. M., Dzhioeva O. N., Kuzub A. A., Dadaev V. S.
Experience in using focused cardiac ultrasound in patients with acute heart failure in the intensive care unit
- 86 Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G.
Non-compaction cardiomyopathy. Part II: limitations of imaging techniques and genetic screening, clinical observations
- 96 Babenko S. I., Muratov R. M., Soboleva N. N., Titov D. A., Bakuleva N. P., Fedoseikina M. I.
Long-term results of aortic valve replacement with xenogenic pericardial stentless prosthesis BioLAB KB/A
- 103 Ripp T. M., Pekarskiy S. E., Baev A. E., Ryabova T. R., Yaroslavskaya E. I., Falkovskaya A. Yu., Sitkova E. S., Lichikaki V. A., Zyubanova I. V., Manukyan M. A., Gapon L. I., Mordovin V. F.
Comparative analysis of cardioprotective effects of two renal denervation techniques
- 111 Yilmaz Ak. H., Ozsahin Y., Baskurt Aladag N., Gencoglu F., Sahin Yildiz B., Haberal I., Koyuncu A. O., Yildiz M.
Снижение податливости аортальной стенки как важный параметр мониторинга артериального давления у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями
- 115 Teregulov Yu. E., Atsel E. A., Maksimova M. S., Maksumova N. V., Prokopyeva S. N., Chuvashaeva F. R.
Methods for assessing integral parameters of arterial stiffness: comparative analysis and new potential
- 121 Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Rybka M. M., Mamalyga M. L., Alekhin M. N., Klyuchnikov I. V., Antonova D. E., Marapov D. I.
Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19

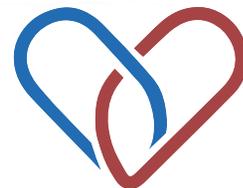
АТТЕНТО®

амлодипин + олесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Сокращенная информация

по применению лекарственного препарата Аттенито®

Показания к применению: Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олесартана медоксомилом или амлодипином).

Противопоказания: повышенная чувствительность к олесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью: стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС); артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы: Препарат Аттенито® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг. Максимальная суточная доза олесартана медоксомила составляет 40 мг.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенито® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенито® ЛП - 003818-191219.

* Олесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения

органов-мишеней

АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,

<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту. RU_Attento_04_2020_v1_print одобрен 07.2020

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604.

3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журавлева М. В., Палеев Ф. Н., Зырянов С. К., Яковлев А. Н., Марин Т. В., Гагарина Ю. В.
Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевых показателей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» — в перспективе трех лет

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

134 Zhuravleva M. V., Paleev F. N., Zyryanov S. K., Yakovlev A. N., Marin T. V., Gagarina Yu. V.
Effect of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the achievement of the targets of federal project on the prevention of cardiovascular diseases: 3-year perspective estimates

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Федоренко А. А., Карлина В. А., Авдонина Н. Г., Ендубаева Г. В., Зайцев В. В., Неплюева Г. А., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Ерастов А. М., Панарина С. А., Соловьев А. Е.
Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России

CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE

146 Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Solovyeva A. E., Fedorenko A. A., Karlina V. A., Avdonina N. G., Endubaeva G. V., Zaitsev V. V., Neplyueva G. A., Pavlyuk E. I., Dubinina M. V., Medvedeva E. A., Erastov A. M., Panarina S. A., Soloviev A. E.
Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia

Митрофанова Л. Б., Бобков Д. Е., Оганесян М. Г., Карпушев А. В., Кошечая Е. Г., Горшков А. Н., Федотов П. А., Борцова М. А., Гребенник В. К.
Исследование электрофизиологических свойств телочитов атриовентрикулярного узла и перифокальной зоны синусового узла у человека и свиньи

155 Mitrofanova L. B., Bobkov D. E., Oganesyanyan M. G., Karpushev A. V., Koshevaya E. G., Gorshkov A. N., Fedotov P. A., Bortsova M. A., Grebennik V. K.
Electrophysiological characteristics of telocytes of the atrioventricular node and sinoatrial node perifocal area in humans and pigs

Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю.
Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца

164 Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgeldyan K. I., Rublev V. Yu.
Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.
Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях

OPINION ON A PROBLEM

172 Chaulin A. M., Grigorieva Yu. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V.
Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients

Сапельников О. В., Ардус Д. Ф., Костин В. С., Ускач Т. М., Черкашин Д. И., Гришин И. Р., Богатырева К. Б., Емельянов А. В., Куликов А. А., Николаева О. А., Акчурин Р. С.
Нефлюороскопический подход к катетерному лечению фибрилляции предсердий

179 Sapelnikov O. V., Ardus D. F., Kostin V. S., Uskach T. M., Cherkashin D. I., Grishin I. R., Bogatyreva K. B., Emelyanov A. V., Kulikov A. A., Nikolaeva O. A., Akchurin R. S.
Nonfluoroscopic catheter ablation in patients with atrial fibrillation

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Енисеева Е. С., Протасов К. В., Гуртова Г. П.
Электрокардиографические признаки поражения ствола левой коронарной артерии при остром коронарном синдроме

LITERATURE REVIEW

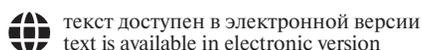
185 Eniseeva E. S., Protasov K. V., Gurtovaya G. P.
Electrocardiographic signs of the left main coronary artery disease in acute coronary syndrome

ИНФОРМАЦИЯ

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2020 году

INFORMATION

192 Russian Journal of Cardiology: contents for 2020



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Дорогие коллеги!

Перед Вами финальный номер уходящего 2020 года. Однако в преддверии наступающего 2021 года я не могу не обернуться назад. Год назад никто из нас даже не мог подумать, как он кардинально изменит окружающий нас мир. Многие из нас были вынуждены поменять специальность, оставшиеся в строю заменили ушедших в ковидные госпитали. Теряя друзей и коллег, мы стали больше ценить жизнь и беречь друг друга. Мы стали сильнее и приобрели бесценный опыт, старались, несмотря на тяжелую ситуацию двигаться вперед, осваивая новые способы общения с пациентами и коллегами, запуская новые проекты.

Номер 12-2020, который Вы держите в руках, посвящен вопросам инструментальной диагностики. В 2020 году вышел новый Core Curriculum for the Cardiologist Европейского общества кардиологов. В России формируется новый профессиональный стандарт врача-кардиолога. Современный кардиолог уже немыслим без самостоятельного выполнения большинства диагностических исследований.

В представленном вашему вниманию выпуске — различные по своему интересу и направлению работы. Несколько оригинальных публикаций (Мусихиной Н. А. и др.; Чаулина А. М. и др.; Гареевой Н. Ф. и др.) посвящены изучению различных маркеров воспаления и некроза при инфаркте миокарда. Сравнение кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации приведено в работе Рипп Т. М. и др. Оказалось, что через 12 месяцев после проведения дистальной ренальной денервации по сравнению со стандартной методикой значительно уменьшались толщина стенок левого желудочка, количество пациентов с гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией.

Интересным представляется опыт проведения ассистированных осмотров с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов с острой сердечной недостаточностью в отделении интенсивной терапии (Драпкина О. М. и др.). Показано, что подобный подход позволяет сократить время принятия решения более, чем на час. Первичный осмотр пациента с острой сердечной недостаточностью с использованием фокусной эхокардиографии позволяет вы-



явить клинически значимые нарушения внутрисердечной гемодинамики.

В статье Шляхто Е. В. и др. обсуждается значимость проблемы регистрации случаев заболеваемости и смертности от сердечной недостаточности и возможности использования показателя фракции выброса левого желудочка $<50\%$ в формах статистической отчетности для оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России.

Разбор возможностей и ограничений визуализирующих методик в диагностике некомпактного миокарда представлен в работе Вайханской Т. Г. и др.

Мы надеемся, что эти и другие материалы, представленные в данном выпуске, будут интересны кардиологам и врачам других специальностей. И еще, в 2020 году у нашего “Российского кардиологического журнала” стала формироваться семья — в сентябре вышел первый номер “Российский кардиологический журнал. Образование”. Надеемся, что он также займет достойное место в вашем профессиональном образовании.

С наступающим Новым 2021 годом! Пусть он будет спокойным и предсказуемым!

Искренне Ваш,
 Ответственный редактор номера,
 профессор Дмитрий Дупляков

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Yusuf, et al. (2020) исследовали профилактические эффекты полипилла (polypill) с ацетилсалициловой кислотой, статином и антигипертензивным препаратом. Было рандомизировано 5713 участников с повышенным риском по шкале INTERHEART; они принимали полипилл (40 мг симвастатина, 100 мг ателенолола, 25 мг гидрохлоротиазида и 10 мг рамиприла) или плацебо, АСК (75 мг) или плацебо в день и витамин D или плацебо. Первичной конечной точки достигли 126 участников (4,4%) в группе полипиллов и 157 (5,5%) в группе плацебо (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63-1,00); в группе сравнения полипилла и АСК первичная конечная точка была достигнута у 59 участников (4,1%) в группе комбинированного лечения и у 83 (5,8%) в группе двойного плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,50-0,97). В целом комбинированное лечение полипиллами и АСК привело к более низкой частоте сердечно-сосудистых событий, чем плацебо.

(По данным: NEJM, 2020)

Kalstad, et al. (2020) исследовали эффекты омега-3 ПНЖК у пожилых пациентов с недавним (2-8 недель) ИМ. Пациенты принимали по 1,8 г омега-3 ПНЖК и плацебо (кукурузное масло) ежедневно. Было включено 1072 пациента 70-82 лет. Первичными конечными точками были ОИМ, реваскуляризация, инсульт, смерть от всех причин, госпитализация по поводу СН. Вторичной конечной точкой была новая ФП. Первичная конечная точка наблюдалась у 108 (21,4%) пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, по сравнению с 102 (20,0%) пациентами, получавшими плацебо (ОР 1,08, 95% ДИ 0,82-1,41, $p=0,60$). Вторичная конечная точка наблюдалась у 28 (7,2%) пациентов, получавших омега-3 ПНЖК, vs 15 (4,0%) пациентов, получавших плацебо (ОР 1,84, 95% ДИ 0,98-3,45, $p=0,06$). Таким образом, клинически значимой разницы с плацебо не было выявлено.

(По данным: Circulation, 2020)

Эффект приёма ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и биологическим протезом митрального клапана исследовали Guimarães, et al. (2020). Сравнивались ривароксабан (20 мг/сут.) с варфарином (диапазон МНО 2,0-3,0). Было зарегистрировано 1005 пациентов. Первичная конечная точка в среднем была достигнута через 347,5 дня в группе ривароксабана и 340,1 дня в группе варфарина (разность 7,4 дня; 95% ДИ -1,4-16,3; $P<0,001$). Смерть от сердечно-сосудистых причин или тромбоэмболических осложнений случилась у 17 пациентов (3,4%) в группе ривароксабана и у 26 (5,1%) в группе варфарина (ОР 0,65; 95% ДИ 0,35-1,20). Частота инсульта составила 0,6% в группе ривароксабана и 2,4%

в группе варфарина (ОР 0,25; 95% ДИ 0,07-0,88). Ривароксабан показал у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезом митрального клапана эффективность, не уступающую варфарину.

(По данным: NEJM, 2020)

Namatani, et al. (2020) изучили прогностическую ценность BNP у пациентов с фибрилляцией предсердий без СН. Пациенты с высоким уровнем NT-proBNP были старше, имели более высокие показатели CHA₂DS₂-VASc и получали больше рецептов на ОАК ($p<0,001$). Уровень NT-proBNP был достоверно связан с более высокой частотой инсульта и системной эмболии, смерти от всех причин и госпитализации с СН в течение среднего периода наблюдения в 5,0 лет ($p<0,001$). Регрессионный анализ показал, что уровень NT-proBNP был независимым предиктором неблагоприятных исходов.

(По данным: Heart BMJ, 2020)

Allen, et al. (2020) изучили эффективность электронных напоминаний о важности терапии в достижении приверженности лечению у пациентов с ХСНнФВ. Пациентам с помощью гаджета показывались 3-минутное видео и 1-страничный чек-лист за 1 неделю, за 3 дня и за 24 часа до посещения клиники; демонстрировался материал о важности лечения согласно рекомендациям. Было включено 306 пациентов, 290 из которых посетили клинику в течение периода исследования: 145 использовали гаджет, 145 — контрольная группа. 49,0% участников вмешательства и 29,7% контрольных пациентов показали начало или усиление приверженности терапии согласно рекомендациям ($p=0,001$). Таким образом, электронные материалы показали значимый эффект в области улучшения приверженности.

(По данным: Circulation, 2020)

Golledge, et al. (2020) приводят результаты систематического обзора и метаанализа по применению антигипертензивных средств и антибиотиков у пациентов с аневризмой брюшной аорты, был также проведен субанализ отдельных видов антибиотиков (тетрациклинового ряда, макролидов. Всего включено 10 РКИ (суммарно 2045 человек с бессимптомной аневризмой). Срок наблюдения составил от 18 до 63 месяцев. Ни антигипертензивные препараты (средний рост аневризмы $2,0\pm 2,4$ vs $2,3\pm 2,7$ мм/год; 95% ДИ 0,19-0,06; $p=0,288$), ни антибиотики (средний рост аневризмы $2,6\pm 2,1$ vs $2,6\pm 2,5$ мм/год; 95% ДИ -0,38-0,16; $p=0,418$) не вызывали замедления прогрессирования аневризмы или снижения частоты осложнений.

(По данным: Heart BMJ, 2020)

Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение

Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костоусова А. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А., Бессонов И. С.

Цель. Оценить влияние биомаркеров воспаления на отдаленный прогноз у перенесших инфаркт миокарда (ИМ) пациентов с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. Обследовано 135 пациентов с ИМ, вошедших в регистр ЧКВ. 1 группа — 89 пациентов с сердечной недостаточностью с пограничными значениями ФВ ЛЖ 40-49% (СН-срФВ); 2 группа — 46 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (СН-сФВ). Определялись биомаркеры воспаления при поступлении в стационар, через 12 и 60 мес.

Результаты. Всего за время наблюдения умерло 18 человек. Выживаемость пациентов в сравниваемых группах через 60 мес. не различалась (в 1 группе — 85,0%; во 2 группе — 89,1%; $p=0,492$). Предикторами, ассоциированными со смертностью через 5 лет наблюдения, в общей группе явились лабораторные показатели: количество тромбоцитов (отношение рисков (ОР) 1,011, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,003-1,019; $p=0,010$), уровень гомоцистеина (ОР 1,172, 95% ДИ 1,008-1,364; $p=0,040$), увеличение матриксных металлопротеиназ 9 типа (ММП-9) >249 нг/мл (ОР 7,052; 95% ДИ 1,346-36,950; $p=0,021$). В обеих группах зарегистрировано снижение выживаемости у пациентов с высоким уровнем ММП-9 (>249 нг/мл). В 1 группе смертность была выше среди пациентов с уровнем тромбоцитов $>245 \cdot 10^9$ /л. В обеих группах за весь период наблюдения уровни маркеров воспаления превышали нормативные значения. Через 12 и 60 мес. динамика NT-проBNP, вч-СРБ, ФНО- α и гомоцистеина имела однонаправленный характер изменений в обеих группах, в частности, снижение показателей через 12 мес. с последующим их повышением через 60 мес.

Заключение. Факторами, оказавшими влияние на пятилетнюю выживаемость в общей группе пациентов после ИМ и ЧКВ явились биомаркеры: ММП-9, гомоцистеин и тромбоциты. В группе с СН-срФВ оказали негативное влияние на прогноз ММП-9 и тромбоциты. У пациентов с СН-сФВ снижение выживаемости было ассоциировано только с высоким уровнем ММП-9. Динамика маркеров воспаления и NT-проBNP указывает на наличие пролонгированного воспалительного ответа в обеих группах пациентов, сохраняющегося в течение 5 лет после ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, маркеры воспаления, 5-летнее наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Мусихина Н. А.* — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8280-2028, Петелина Т. И. — д.м.н., зам. директора по научной работе, в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179, Костоусова А. И. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-7268-3467, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования (эксперт-статистик), ORCID: 0000-0003-3675-1503, Бессонов И. С. — к.м.н., зав. лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
musihina@infarkta.net

вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, СН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СН-срФВ — хроническая сердечная недостаточность с пограничными значениями фракцией выброса левого желудочка, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-проBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 24.01.2020

Рецензия получена 26.04.2020

Принята к публикации 30.04.2020



Для цитирования: Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костоусова А. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А., Бессонов И. С. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3726. doi:10.15829/1560-4071-2020-3726

Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up

Musikhina N. A., Petelina T. I., Kostousova A. I., Gapon L. I., Gorbatenko E. A., Bessonov I. S.

Aim. To evaluate the effect of biomarkers of inflammation on the long-term prognosis in patients with myocardial infarction (MI) and heart failure (HF) with preserved and mid-range ejection fraction according to a registry of percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. A total of 135 patients with MI included in the PCI registry in 2012-2013 were examined. Group 1 included 89 patients with HF with mid-range

ejection fraction (HFmrEF) — 40-49%; group 2 included 46 patients with HF with preserved ejection fraction (HFpEF) — $\geq 50\%$. Biomarkers of inflammation were determined at admission to the hospital, after 12 and 60 months.

Results. Eighteen people died during the follow-up period. The survival rate of patients in the compared groups after 60 months did not differ (group 1 — 85,0%; group 2 — 89,1%, $p=0,492$). Mortality predictors were the platelet count (HR,

1,011; 95% CI, 1,003-1,019; $p=0,010$), homocysteine level (HR 1,172; 95% CI, 1,008-1,364; $p=0,040$), MMP-9 >249 ng/ml (HR, 7,052; 95% CI, 1,346-36,950; $p=0,021$). In both groups there was a decrease in survival in patients with high levels of MMP-9 (>249 ng/ml). In group 1, mortality was higher among patients with platelet count $>245 \cdot 10^9/l$. In both groups the levels of inflammatory markers exceeded the standard values for the entire period of follow-up. The dynamics of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α and homocysteine had a unidirectional pattern, in particular, a decrease in parameters after 12 months, followed by their increase after 60 months.

Conclusion. Levels of MMP-9, homocysteine, and platelets were the factors that influenced 5-year survival in the general group of patients after MI and PCI. In the group with HFmrEF, MMP-9 and platelets had a negative impact on the prognosis. In patients with HFpEF, reduced survival was associated only with high levels of MMP-9. The dynamics of markers of systemic inflammatory response and NT-proBNP indicates the prolonged inflammatory process in both groups of patients, persisting for 5 years after MI.

Key words: myocardial infarction, heart failure, markers of inflammation, 5-year follow-up.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Musikhina N. A.* ORCID: 0000-0002-8280-2028, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179, Kostousova A. I. ORCID: 0000-0002-7268-3467, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Bessonov I. S. ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Corresponding author: musikhina@infarkta.net

Received: 24.01.2020 **Revision Received:** 26.04.2020 **Accepted:** 30.04.2020

For citation: Musikhina N. A., Petelina T. I., Kostousova A. I., Gapon L. I., Gorbatenko E. A., Bessonov I. S. Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3726. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3726

Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), особенно, смерти, остается высоким не только в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ), но и в более поздние сроки. В оценке прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС) в последнее время широко используются биохимические маркеры системного воспаления, имеющие важное значение в патофизиологии острого периода ИМ.

Успехи в лечении острой стадии ИМ привели к увеличению числа пациентов с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), т.к. ИМ является у многих из них стартовой точкой в развитии ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ (СН-сФВ) и сниженной $\leq 40\%$ ФВ ЛЖ, которая сопряжена с высокой частотой повторных госпитализаций и высокой смертностью. В последнее время помимо разделения СН-сФВ и сниженной $\leq 40\%$ ФВ ЛЖ выделяют пациентов с пограничными (41-49%) значениями ФВ ЛЖ (СН-срФВ). Пациенты со значениями ФВ ЛЖ от 41 до 49% (СН-срФВ) представляют собой так называемую “серую” зону, которая до конца не изучена. В настоящее время пока не существует надежного способа стратификации рисков неблагоприятных событий при СН-сФВ и СН-срФВ [1]. Формирование дисфункции ЛЖ происходит не только за счет вовлечения нейрогуморальных систем, но и с участием иммунного воспаления. Предполагается, что повреждение миокарда с последующим его ремоделированием, дилатацией полостей в сочетании с гипоксией приводит к активации всех основных источников цитокинов — кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Возможно, что начальное повышение системной секреции цитокинов может быть связано непосред-

ственно с патогенезом заболеваний, обуславливающих ХСН, на последующих этапах течения которого включается один или несколько перечисленных механизмов [2-4]. В связи с этим достаточно большое значение приобретает определение биомаркеров у данной категории пациентов с прогностической целью.

Цель — оценить влияние биохимических маркеров воспаления на отдаленный прогноз у перенесших ИМ пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ по данным регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы

В работе представлены данные, полученные в регистровом исследовании (“Регистр чрескожных коронарных вмешательств”), проведенном в период 2012-2013гг на базе Тюменского кардиологического центра — филиала Томского НИИ кардиологии РАМН. Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях. У 359 человек, включенных в регистр, был диагностирован ОКС на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007г, и Европейского общества кардиологов (ЕОК)/Американской ассоциации кардиологов (АКК) 2011г. Всем пациентам после коронароангиографии выполнялось ЧКВ со стентированием с использованием ангиографического комплекса

Phillips Integris Allura (Голландия). В группу наблюдения вошло 135 человек с ИМ с подъемом сегмента ST (45,9%) и без подъема сегмента ST (54,1%), из них 89 пациентов с СН-срФВ — 1 группа и 46 пациентов с СН-сФВ — 2 группа. Пациенты в группах не различались по возрасту ($60,8 \pm 9,8$ лет и $59,2 \pm 9,3$, $p=0,468$, соответственно), полу и наличию таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ожирение. Оптимальная медикаментозная терапия включала назначение дезагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов, а также нитратов и диуретиков при необходимости. Спустя $12 \pm 3,1$ мес., а затем через $60 \pm 4,3$ мес. с пациентами устанавливался контакт, проводилось обследование.

Сбор венозной крови проводили при поступлении в стационар, через 12 и 60 мес. Нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты определяли импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор “Mindrey BC 5800” (Китай). В качестве биохимических маркеров воспаления определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ, референсные значения 0–3,0 мг/л) — иммунотурбидиметрическим методом аналитическим набором “С-reactive protein hs” (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания); интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β , референсные значения 0–5,0 пг/мл), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α , референсные значения 0–8,11 пг/мл) — “сэндвич” и гомоцистеин (НУС, референсные значения 5,0–15,0 мкмоль/л), терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) — конкурентным методом (твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США); матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9, референсные значения 20,3–77,2 нг/мл) — Bender MedSystems an eBioscience company, Австрия; тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1, референсные значения 92–116 нг/мл) — Human TIMP-1 Elisa K.t Invitrogen, США на анализаторе Personal Lab, Италия.

Распределение непрерывных данных проверяли критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении отличном от нормального — в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [25\%; 75\%]$). В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни при сравнении 2 независимых групп и критерий Фридмана с поправкой на множественные сравне-

ния для оценки значимости различий показателей в трех точках наблюдения. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Сравнение этих переменных в 2 группах проводили критерием χ^2 или точным критерием Фишера. Для оценки выживаемости в течение 5 лет среди пациентов, перенесших ИМ и ЧКВ, применяли анализ выживаемости Каплана-Майера. Для сравнения выживаемости за весь период наблюдения в двух группах использовали лог-ранк тест. Для оценки влияния независимых факторов на выживание и для прогнозирования риска наступления события применяли регрессионную модель Кокса.

Результаты

При выписке из стационара всем пациентам была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия. Через 1 год только три четверти пациентов продолжили принимать β -адреноблокаторы и статины, подобная тенденция сохранилась и через 5 лет наблюдения; увеличилось число пациентов без антитромботической терапии с 19,9% через 12 мес. до 29,7% через 60 мес. Проводимая терапия в течение 60 мес. не привела к достижению целевых значений атерогенных фракций липидного профиля ни в одной из групп.

В процессе наблюдения мы оценивали полученные данные при разделении пациентов в группы с СН-срФВ и СН-сФВ. Всего за время наблюдения умерло 18 человек (средний возраст умерших — $60,9 \pm 13,5$ лет; живых — $60,0 \pm 8,9$ лет). Выживаемость через 60 мес. составила 86,7%, различий в сравниваемых группах выявлено не было (85,0% и 89,1%, соответственно, $p=0,492$).

Характеристика биохимических параметров, исследованных проспективно через 12 и 60 мес., представлена в таблице 1. Мы наблюдали превышение исходных референсных значений высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), ММП-9 и ТИМП-1 в обеих группах пациентов, с тенденцией к снижению ММП-9 в точке 12 и 60 мес. наблюдения. Что касается вч-СРБ, ФНО- α и гомоцистеина, при тенденции к снижению показателя во 2 точке на-

Таблица 1
Влияние лабораторных маркеров воспаления на пятилетнюю смертность в общей группе пациентов, вошедших в исследование

Лабораторные показатели	ОР	95% ДИ	p
Тромбоциты, 10^9 /л	1,011	1,003-1,019	0,010
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,172	1,008-1,364	0,040
ММП-9 >249 нг/мл	7,052	1,346-36,950	0,021

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОР — отношение рисков.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей при динамическом наблюдении

Показатели	1 группа (n=89), (Ме [25%; 75%])			2 группа (n=46), (Ме [25%; 75%])		
	Исходно	Через 12 мес.	Через 60 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Через 60 мес.
NT-проBNP, пг/мл	976,74 [121,00; 736,50]	396,48 [100,62; 401,50]*	759,92 [84,90; 573,00]	558,86 [96,90; 489,00]	236,72 [64,90; 224,50] [§]	356,55 [70,30; 302,50] [§]
ИЛ-1β, пг/мл	3,87 [2,70; 4,55]	3,88 [3,13; 4,40]	2,53 [1,93; 2,76] ^{††}	3,64 [2,83; 4,43]	3,65 [2,78; 4,33]	2,34 [1,80; 2,52] ^{††}
ИЛ-6, пг/мл	3,87 [1,55; 4,10]	2,03 [1,35; 2,52]	2,32 [1,79; 2,83] ^{††}	3,40 [1,47; 3,79]	2,55 [1,39; 2,37]*	2,24 [1,51; 2,82] [†]
ИЛ-8, пг/мл	13,49 [8,55; 16,40]	15,63 [9,36; 19,50]	11,94 [7,92; 14,90] ^{††}	17,87 [10,30; 18,20]	15,88 [9,37; 18,70]	10,96 [7,82; 13,80] ^{††}
ФНО-α, пг/мл	6,18 [4,65; 7,49]	4,89 [3,15; 5,97]	6,41 [4,64; 7,55] [†]	6,24 [4,37; 8,49]	4,70 [3,55; 6,12]	5,86 [4,61; 7,39] [†]
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,80 [12,25; 18,20]	12,23 [8,16; 15,45]*	16,05 [8,16; 15,45] [†]	13,45 [10,30; 15,90]	11,36 [8,32; 14,75]**	14,31 [10,92; 15,85] ^{††}
ММП-9, нг/мл	237,62 [140,25; 303,05]	179,11 [144,47; 211,49]	133,53 [92,80; 184,45] [†]	202,43 [139,40; 230,40]	190,89 [139,25; 217,05]	160,40 [100,50; 207,45]
ТИМП-1, нг/мл	250,54 [187,90; 318,20]	252,25 [204,77; 313,40]	284,58 [204,77; 313,40]	249,27 [193,80; 294,05]	255,28 [203,22; 282,75]	255,33 [198,75; 310,65]
вч-СРБ, мг/л	4,80 [1,54; 8,21]	2,14 [0,54; 2,12]**	4,34 [0,54; 2,12]	4,41 [0,76; 6,02]	2,30 [0,50; 2,64]*	4,13 [1,43; 4,82]

Примечание: * — p<0,05 отличие между показателями исходно и через 12 мес., ** — p<0,01 отличие между показателями исходно и через 12 мес., † — p<0,05 отличие между показателями через 12 и 60 мес., †† — p<0,01 отличие между показателями через 12 и 60 мес., § — p<0,05 отличие между показателями в сравниваемых группах.

Сокращения: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-8 — интерлейкин-8, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, NT-проBNP — терминальный мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Влияние лабораторных маркеров воспаления на выживаемость пациентов в сравниваемых группах

Лабораторные показатели	Пятилетняя выживаемость	p
1 группа (СН-срФВ)		
ММП-9 >249 нг/мл	75,0%	0,026
ММП-9 <249 нг/мл	96,6%	
Тромбоциты >245*10 ⁹ /л	74,3%	0,015
Тромбоциты <245*10 ⁹ /л	93,3%	
2 группа (СН-сФВ)		
ММП-9 >249 нг/мл	55,6%	0,000
ММП-9 <249 нг/мл	97,1%	

Сокращения: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, СН-срФВ — хроническая сердечная недостаточность с пограничными значениями фракции выброса левого желудочка.

блюдения, зарегистрирована общая тенденция к повышению уровня показателей через 60 мес. наблюдения. Интерлейкины имели общую тенденцию к снижению уровня параметров к 3 точке наблюдения по сравнению с исходными данными в обеих группах. Таким образом, сравнительная характеристика биомаркеров в группах не сопровождалась значимыми различиями большинства изучаемых показателей. Закономерно в 1 группе уровни NT-проBNP были выше, чем во 2 группе через 12 и 60 мес. наблюдения. Кроме того, обращает на себя внимание и односторонний характер изменений уровня NT-проBNP через 12 и 60 мес. в обеих группах, схожий с динамикой таких воспалительных маркеров, как вч-СРБ, ФНО-α, гомоцистеин.

В общей группе пациентов факторами, имеющими независимое влияние на риск развития летального исхода за период наблюдения, стали такие лабораторные показатели, как тромбоциты, гомоцистеин и превышение уровня ММП-9 >249 нг/мл. При увеличении количества тромбоцитов на 1*10⁹/л повышается риск летального исхода на 1,1%, при увеличении уровня гомоцистеина на 1 мкмоль/л — на 17,2%, а при повышении ММП-9 >249 нг/мл риск увеличивается в 7 раз (табл. 2). Через 5 лет в обеих группах зарегистрировано снижение выживаемости у пациентов с высоким уровнем ММП-9 (>249 нг/мл). В 1 группе смертность была выше среди пациентов с уровнем тромбоцитов >245*10⁹/л. (табл. 3).

Обсуждение

Зарегистрированные закономерности динамики параметров сосудистого воспалительного ответа и NT-проBNP приводят к мысли о необходимости ассоциации выявленных изменений биохимических параметров с зарегистрированным устойчивым снижением процента принимаемых лекарственных препаратов. Мы не выявили влияния на выживаемость NT-проBNP, хотя в метаанализе 19 исследований было показано прогностическое значение BNP на увеличение относительного риска смерти [5]. В обеих группах пациентов до конечной точки наблюдения зарегистрированные уровни маркеров сосудистого воспаления, превышающие нормативные значения (вч-СРБ, ММП-9, ТИМП-1, гомоцистеин, NT-проBNP), свидетельствуют о наличии пролонгированного воспалительного потенциала для возможного развития ССО.

Считается, что повышение уровня ММП-9 является независимыми предиктором ССО у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца, имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов, коррелирует с высоким риском развития патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ за счет усиления деградации белков внеклеточного матрикса и тяжелых цепей миозина, влияет на неблагоприятный прогноз, связанный с дисфункцией ЛЖ [6, 7]. Эти данные нашли отражение и в нашей работе.

Многочисленные исследования подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего и быстрого прогрессирования атеросклероза, повреждения эндотелия, возникновения системной воспалительной реакции, активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза с неблагоприятным прогнозом у больных ИМ, а также является предиктором общей смертности и сердечно-сосудистых событий [8, 9]. В нашей работе данная теория нашла подтверждение. Уровень гомоцистеина достоверно повысился к 3 точке наблюдения в обеих группах независимо от исходной ФВ ЛЖ и был ассоциирован с другими маркерами воспалительной реакции и пятилетней выживаемостью в общей группе.

Помимо ведущей роли в инициации атеротромбоза тромбоциты выполняют важные функции в модуляции воспаления, они могут прилипать к интактным эндотелиальным клеткам и способствовать местному сосудистому воспалению, вовлекая лейкоциты через прямое взаимодействие или секретируя медиаторы воспаления, такие как хемокины [10]. Одной из причин повышения активности тромбоцитов может быть ускорение их продукции и оборота [11]. При стимуляции тромбоцитопоэза в кровотоке появляются крупные и ретикулярные “молодые” тромбоциты, которые являются не только маркерами, но и предикторами атеротромботических событий, и, в первую очередь, ОКС. Увеличение количества таких тромбоцитов у больных, получающих антитромбоцитарные препараты, может быть ассоциировано со снижением эффективности их антиагрегантного действия [12]. По результатам нашей работы повышение количества тромбоцитов, хотя и в меньшей степени, чем другие биомаркеры, влияет на показатели смертности у пациентов после ИМ и ЧКВ в течение 5 лет наблюдения, в основном за счет пациентов с СН-срФВ, что, возможно, объясняется дисфункцией тромбоцитов за счет нейрогуморальной активации при ХСН [13].

Таким образом, на сегодняшний день биомаркеры являются надежным, безопасным и объектив-

ным средством диагностики, контроля динамики процесса и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющих клинические и инструментальные данные, отражающие особенности патофизиологических механизмов развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний [14]. В целом надо отметить, что мультимаркерная стратегия ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и ХСН может стать многообещающим подходом, существенно изменяющим традиционные взгляды на диагностику и стратификацию риска, обеспечивая персонализированное патофизиологически обоснованное наблюдение и ведение пациентов.

Причина подобной динамики биомаркеров может лежать в патогенетической основе течения сосудистого воспалительного процесса, зависящего от тяжести основного и коморбидных состояний, и от комплаентности пациентов к терапии. Многогранность изучаемой проблемы вызывает необходимость продолжить поиск новых ассоциаций клинических проявлений и биомаркеров, позволяющих повлиять на уточнение патогенетических звеньев коморбидных составляющих процесса с целью снижения риска ССО, в т.ч. летальности.

Ограничения исследования. Изучая влияние уровня тромбоцитов на отдаленный прогноз, мы не исследовали агрегационную активность тромбоцитов, что, несомненно, могло бы объяснить представленные результаты.

Заключение

В нашем исследовании мы выявили биомаркеры, позволяющие прогнозировать риск развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет у перенесших ИМ и ЧКВ пациентов. Факторами, оказавшими влияние на пятилетнюю выживаемость в общей группе пациентов явились такие биомаркеры, как ММП-9, гомоцистеин и тромбоциты. Высокую значимость в неблагоприятном прогнозе у пациентов СН-срФВ показали ММП-9 и тромбоциты. У пациентов с СН-срФВ снижение выживаемости было ассоциировано только с высоким уровнем ММП-9. Динамика маркеров системной воспалительной реакции и NT-proBNP указывает на наличие пролонгированного воспалительного характера течения процесса в обеих группах пациентов, сохраняющегося в течение 5 лет после ИМ, возможно, в определенной степени ассоциированного с приверженностью пациентов к проводимой терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Rajendiran KS. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(1):29-32. doi:10.1080/09674845.2014.11669959.
3. Nikiforova TA, Shchekochikhin DYU, Kopylov FYu, et al. Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Therapeutic archive*. 2016;9:102-5. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. и др. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2016;9:102-5. doi:10.17116/terarkh2016889102-105.
4. Tokmachev RE Participation of cytokines in the development of heart failure. *Young scientist*. 2015;3(83):296-8. <https://moluch.ru/archive/83/15046>. (In Russ.) Токмачев Р.Е. Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности. *Молодой учёный*. 2015;3(83):296-8. <https://moluch.ru/archive/83/15046>.
5. Medvedeva EA, Surkova EA, Lymareva LV, et al. Molecular biomarkers in the diagnosis, risk stratification, and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):86-91. (In Russ.) Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал* 2016;(8):86-91. doi:10/15829/1560-4071-2016-8-86-91.
6. Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical and prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and clinical medicine*. 2019;4(2):84-94. (In Russ.) Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы, клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):84-94. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94.
7. Zhu JJ, Zhao Q, Qu HJ, et al. Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 levels in prediction of in-hospital mortality in patients who received emergent percutaneous coronary artery intervention following myocardial infarction. *Oncotarget*. 2017;8(62):105809-18. doi:10.18632/oncotarget.22401.
8. Fu Z, Qian G, Xue H, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of long-term clinical outcomes in Chinese octogenarians with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1467-74. doi:10.2147/CIA.S91652.
9. Davidchek EV, Snezitskiy VA, Niconova LV. Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and Diabetes mellitus. Education Establishment Grodno State Medical University. 2015;1:9-13. (In Russ.) Давыдчик Э.В., Снежитский В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2015;1:9-13.
10. Duchene J, von Hundelshausen P. Platelet-derived chemokines in atherosclerosis. *Hamostaseologie*. 2015;35(2):137-41. doi:10.5482/HAMO-14-11-0058.
11. Mazurov AV. Turnover of platelets and atherothrombosis. *Atherothrombosis*. 2017;(2):131-141. (In Russ.) Мазуров А.В. Оборот тромбоцитов и атеротромбоз. *Атеротромбоз*. 2017;(2):131-141. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-131-141.
12. Buryachkovskaya LI, Uchitel IA, Sumarokov AB, et al. The multi-functionality of platelets, their activation and possibilities of its evaluation. *Cardiovascular diseases Bulletin of the Bakulev research center of the Russian Academy of medical Sciences*. 2007;8(2):43-50. (In Russ.) Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумарокв А.Б. и др. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки. *Сердечно-сосудистые заболевания Бюллетень НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН*. 2007;8(2):43-50.
13. Sernerer GG, Boddì M, Cecioni I, et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Cir. Res*. 2001;88(9):961-8. doi:10.1161/hh0901.089882.
14. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, et al. Prospective analysis of lipid spectrum parameters and markers of inflammatory vascular response with prediction of adverse coronary events in patients with coronary heart disease after angioplasty with stenting. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(8):471-7. (In Russ.) Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И. и др. Проспективный анализ параметров липидного спектра и маркеров воспалительного сосудистого ответа с прогнозом нежелательных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца после ангиопластики со стентированием. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(8):471-7. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-8-471-477.

Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование

Чаулин А. М.^{1,2}, Дуплякова П. Д.², Бикбаева Г. Р.¹, Тухбатова А. А.¹, Григорьева Е. В.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

Цель. Оценка возможности использования ротовой жидкости в качестве неинвазивного диагностического материала у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В пилотное одноцентровое проспективное исследование включены 47 пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ, среди которых было 33 мужчины (71%) и 14 женщин (29%), средний возраст составил 61,72±12,09 лет. Всем пациентам была успешно проведена реперфузионная терапия. Группу контроля составили 15 человек, у которых ИМ не подтвердился. Пациентам параллельно определяли концентрацию высокочувствительного тропонина I (вч-ТнI) в сыворотке крови и ротовой жидкости. Метод определения — иммунохемилюминесцентный ферментативный анализ (CLEIA) на автоматическом анализаторе PATHFAST (LSI Medience Corporation). Умеренночувствительный тропонин I (уч-ТнI) определяли в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США). Биохимические параметры (общий билирубин, креатинин, глюкоза, ревматоидный фактор, щелочная фосфатаза и другие) определяли на автоматическом анализаторе Fuguo CA-400 (Япония).

Результаты. Уровни вч-ТнI у пациентов с ИМ были достоверно выше, чем у здоровых пациентов как в сыворотке крови (8,73±1,17 нг/мл vs 0,012±0,03 нг/мл, $p<0,001$), так и в ротовой жидкости (0,41±0,11 нг/мл vs 0,004±0,001 нг/мл, $p<0,001$). Кроме того, у пациентов с ИМ между концентрацией вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкостью отмечена умеренная корреляция ($r=0,319$; $p<0,05$).

Уровни вч-ТнI в сыворотке крови у пациентов с ИМ с зубцом Q ($n=33$) и без зубца Q ($n=14$) составили — 10,11±1,53 нг/мл vs 5,48±1,29 нг/мл, соответственно ($p=0,025$). Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ с зубцом Q ($n=33$) и без зубца Q ($n=14$) составили — 0,42±0,14 нг/мл vs 0,40±0,16 нг/мл, соответственно ($p=0,925$).

Уровень вч-ТнI в сыворотке крови при передней локализации ($n=19$) составил 8,92±2,06 нг/мл vs 8,91±1,81 нг/мл при задней ($n=23$) ($p=0,997$). Концентрация вч-ТнI в ротовой жидкости — 0,21±0,06 нг/мл vs 0,57±0,21 нг/мл, соответственно, при передней и задней локализации ($p=0,107$).

Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ при использовании обычных пластиковых пробирок ($n=26$) и специальных микропробирок Sarstedt ($n=21$) составили — 0,56±0,19 нг/мл и 0,22±0,10 нг/мл, соответственно ($p=0,12$).

Заключение. Проведенное пилотное исследование доказало возможность обнаружения вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с доказанным ИМ. Между уровнем вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкости присутствует умеренная корреляционная связь, что может быть обусловлено особенностями преаналитического этапа или состоянием слизистой оболочки полости рта.

Необходимо проведение дальнейших исследований для определения референсных значений данного показателя в ротовой жидкости при ИМ.

Ключевые слова: высокочувствительный тропонин I, инфаркт миокарда, неинвазивная диагностика, ротовая жидкость.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории; ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дуплякова П. Д. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Тухбатова А. А. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 5, ORCID: 0000-0002-8061-6766, Григорьева Е. В. — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-5146-1566, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alekseymichailovich22976@gmail.com

вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, ИМ — инфаркт миокарда, уч-ТнI — умеренночувствительный тропонин I, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 30.03.2020

Рецензия получена 24.04.2020

Принята к публикации 30.04.2020



Для цитирования: Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Григорьева Е. В., Дупляков Д. В. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3814. doi:10.15829/1560-4071-2020-3814

Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study

Chaulin A. M.^{1,2}, Duplyakova P. D.², Bikbaeva G. R.¹, Tukhatova A. A.¹, Grigorieva E. V.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Aim. To assess the potential of using oral fluid as a non-invasive diagnostic material in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The pilot, single-center, prospective study included 47 patients with documented MI, among whom there were 33 men (71%) and 14 women (29%) (mean age, 61,72±12,09 years). All patients successfully treated with reperfusion therapy. The control group consisted of 15 people in

whom MI was not confirmed. The concentration of high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) in blood and oral fluid was determined using chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) on a PATHFAST analyzer (LSI Medience Corporation). Medium sensitivity cardiac troponin I (ms-cTnI) was determined in blood using an Access 2 immunoassay system analyzer (Beckman Coulter, USA). Levels of total bilirubin, creatinine, glucose, rheumatoid factor, alkaline

phosphatase and other biochemical parameters were determined on a Furuno CA-400 analyzer (Japan).

Results. The levels of hs-cTnI in patients with MI were significantly higher than in healthy patients both in blood ($8,73 \pm 1,17$ ng/ml vs $0,012 \pm 0,03$ ng/ml, $p < 0,001$) and oral fluid ($0,41 \pm 0,11$ ng/ml vs $0,004 \pm 0,001$ ng/ml, $p < 0,001$). In patients with AMI, there was a moderate correlation between the concentration of hs-cTnI in the serum and the oral fluid ($r = 0,319$; $p < 0,05$).

The serum level of hs-cTnI in patients with Q-wave ($n = 33$) and non-Q-wave ($n = 14$) MI was $10,11 \pm 1,53$ ng/ml vs $5,48 \pm 1,29$ ng/ml, respectively ($p = 0,025$). The oral fluid concentration of hs-cTnI in patients with W-wave ($n = 33$) and non-Q-wave ($n = 14$) MI was $0,42 \pm 0,14$ ng/ml vs $0,40 \pm 0,16$ ng/ml, respectively ($p = 0,925$).

The serum level of hs-cTnI in anterior MI ($n = 19$) was $8,92 \pm 2,06$ ng/ml vs $8,91 \pm 1,81$ ng/ml in posterior one ($n = 23$) ($p = 0,997$). The concentration of hs-cTnI in the oral fluid was $0,21 \pm 0,06$ ng/ml vs $0,57 \pm 0,21$ ng/ml, respectively ($p = 0,107$).

The oral fluid concentrations of hs-TnI in patients with MI using conventional plastic tubes ($n = 26$) and special Sarstedt microtubes ($n = 21$) were $0,56 \pm 0,19$ ng/ml and $0,22 \pm 0,10$ ng/ml, respectively ($p = 0,12$).

Conclusion. This pilot study has proven the possibility of detecting hs-cTnI in the oral fluid of patients with MI. There was a moderate correlation between the level of hs-cTnI in blood serum and oral fluid. Further research is needed to determine the hs-cTnI reference values in the oral fluid of patients with MI.

Ведущими по чувствительности и специфичности биомаркерами повреждения миокарда среди всех известных считаются кардиоспецифические тропонины I и T [1, 2]. Тропонин, обнаружение которого в сыворотке крови ранее считалось ключевым признаком инфаркта миокарда (ИМ), в настоящий момент можно считать нормальным метаболитом, поскольку высокочувствительным методом он определяется в сыворотке крови даже у здоровых лиц [2].

Интерес в изучении диагностических возможностей ротовой жидкости в последнее время проявляют специалисты разных областей — эндокринологи, нефрологи, стоматологи и другие [3, 4]. Слюна человека — динамическая биологическая жидкость, находящаяся в основном в полости рта. Она вырабатывается преимущественно парными крупными слюнными железами (околоушной, подъязычной и подчелюстной), а также, в значительно меньшей степени, мелкими слюнными железами. Следует различать такие понятия, как слюна и ротовая жидкость. Ротовой жидкостью (“смешанная слюна”) следует считать суммарный секрет всех слюнных желез, представителей микрофлоры и продуктов их жизнедеятельности, десневую жидкость, остатки пищи и др., тогда как слюна — секрет непосредственно самих слюнных желез [4, 5]. Ключевая функция ротовой жидкости заключается в обеспечении оптимальной (удовлетворительной) среды для здоровья тканей полости рта, действуя как буферная смазка, поддерживая резервуар ионов, а также в помощи нормальному протеканию начальных этапов пищеварения. Свойство ротовой жидкости, которое делает ее столь ценной для клиницистов, заключается в том, что она в некоторой степени отражает уровни биомаркеров, присутствующих в сыворотке крови, на которые клиницисты опираются при постановке

Key words: high-sensitivity cardiac troponin I, myocardial infarction, non-invasive diagnostics, oral fluid.

Relationships and Activities: none.

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ²Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Tukhbatova A. A. ORCID: 0000-0002-8061-6766, Grigorieva E. V. ORCID: 0000-0002-5146-1566, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author: alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 30.03.2020 **Revision Received:** 24.04.2020 **Accepted:** 30.04.2020

For citation: Chaulin A. M., Duplyakova P. D., Bikbaeva G. R., Tukhbatova A. A., Grigorieva E. V., Duplyakov D. V. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3814

диагноза. Протеомные исследования выявили более 1 тыс. белков и 19 тыс. уникальных пептидных последовательностей в ротовой жидкости, многие из которых в последнее время являются объектами пристального изучения [3, 6]. Несомненными преимуществами ротовой жидкости в качестве биологического материала перед сывороткой крови можно считать неинвазивность, нетравматический и безболезненный способ получения, отсутствие необходимости в квалифицированном персонале при получении пробы.

Принимая во внимание многочисленные сообщения об успешном использовании ротовой жидкости в диагностике различных заболеваний, мы решили изучить диагностическую ценность высокочувствительного тропонина I (вч-ТнI) в ротовой жидкости у пациентов с ИМ. Для решения этой задачи исследование было разделено на несколько последовательных этапов. На первом этапе исследования, который представлен в данной статье, мы планировали изучить саму возможность обнаружения повышенного уровня вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ.

Цель исследования — изучить возможности использования ротовой жидкости в качестве неинвазивного диагностического материала у пациентов с острым ИМ.

Материал и методы

Пилотное одноцентровое проспективное исследование выполнялось по стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие.

Критерии включения в исследование: пациенты любого пола и возраста, подтвержденный диагноз

ИМ (временной промежуток 12-24 ч от момента госпитализации), проведение реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство или тромболитическая терапия), добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: хроническая болезнь почек (ХБП) и другие патологические состояния, вызывающие некоронарогенное повышение сердечных тропонинов (кардиомиопатии, миокардиты, ложноположительные интерференции гетерофильными антителами, щелочной фосфатазой, билирубином, ревматоидным фактором и другими).

У всех пациентов производили венепункцию антекубитальных вен с целью получения венозной крови. После этого пациентам предлагалось сдать ротовую жидкость путем сплевывания в течение 1-2 мин. При этом часть пациентов собирали ротовую жидкость в обычные пластиковые пробирки, а другая часть в специальные микропробирки Sarstedt (Сарштедт, Германия), предназначенные для сбора слюны. Подобным образом мы решили сравнить диагностическую эффективность при использовании различных типов пробирок.

Биологический материал (кровь и ротовая жидкость) доставлялся в лабораторию для дальнейшей пробоподготовки и определения умеренночувствительного тропонина I (уч-ТнI) и вч-ТнI, а также ряда биохимических показателей. Центрифугирование образцов крови и ротовой жидкости с целью получения надосадочной жидкости проводили в режиме 3000 об./мин в течение 5 мин. Некоторые образцы ротовой жидкости (с повышенной вязкостью) дополнительно центрифугировали до обеспечения оптимального для анализа агрегатного состояния.

Вч-ТнI определяли в ротовой жидкости и сыворотке крови с помощью компактного иммунохемилюминесцентного экспресс-анализатора PATHFAST (LSI Medience Corporation), концентрацию выражали в нанogramмах на миллилитр (нг/мл). Принцип метода определения сердечного тропонина I основан на иммунохемилюминесцентном ферментативном анализе (CLEIA) и состоит из нескольких фаз: на первой стадии происходит взаимодействие диагностических антител, меченых щелочной фосфатазой с эпитопами молекулы тропонина I; на второй стадии вносится люминесцентный субстрат, который ферментируется щелочной фосфатазой, что приводит к испусканию фотонов, интенсивность которых подсчитывается фотоумножителем. Интенсивность сигнала прямо пропорциональна количеству связавшихся диагностических антител с искомым антигеном (тропонином I), и концентрация вычисляется по калибровочной кривой.

Уч-ТнI определяли в сыворотке крови при помощи автоматического иммунохимического анализатора Access 2 (Beckman Coulter, США). Биохимические показатели (глюкоза, креатинин, ревматоидный

фактор, щелочная фосфатаза, общий билирубин) измерялись на автоматическом анализаторе Furuno SA-400 (Япония).

Полученные данные были проанализированы с помощью пакета Statistica 7,0. Результаты выражались в виде $M \pm m$ (средней арифметической и ошибки средней арифметической). Группы случай/контроль сравнивались с помощью непарного и независимого критерия Стьюдента. Исследование взаимосвязи (корреляции) выполняли при помощи корреляционного анализа Пирсона. Критическим показателем уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 62 пациента, из них в основную группу вошли пациенты с подтвержденным диагнозом ИМ ($n=47$), а контрольную группу составили пациенты ($n=15$), госпитализированные с другими заболеваниями (перенесенный ранее ИМ, стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, гипертония). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты основной и контрольной групп достоверно не различались по возрасту, но среди пациентов основной группы преобладали мужчины (71,3%). Уровень креатинина и расчетная скорость клубочковой фильтрации достоверно между группами не различались. Отсутствие повышения уровня ряда биохимических показателей (ревматоидный фактор, общий билирубин, щелочная фосфатаза) позволили нам практически исключить ложноположительную интерференцию. В целом уровни биохимических показателей (глюкоза, креатинин, ревматоидный фактор, общий билирубин и щелочная фосфатаза) достоверно не отличались между группами.

Реваскуляризация миокарда была выполнена всем пациентам. ИМ с зубцом Q сформировался у 70% пациентов, без зубца Q — у 30% пациентов.

У всех 47 пациентов основной группы уровни уч-ТнI были выше верхней референтной границы ($>0,4$ нг/мл), тогда как у пациентов контрольной группы он не определялся (0,00 нг/мл) либо его значения не превышали 0,02 нг/мл.

Сывороточные уровни вч-ТнI у пациентов с ИМ также во много раз превышали пороговые значения (99 перцентиль, установленный для нашей тест-системы, $>0,015$ нг/мл; для перевода на общераспространенные единицы измерения нг/л нужно умножить на 1000 = 15 нг/л) и составили — $8,73 \pm 1,17$ нг/мл. У пациентов контрольной группы ($n=15$) сывороточная концентрация вч-ТнI составила $0,012 \pm 0,03$ нг/мл, достоверность различий между группами $p < 0,001$.

В ротовой жидкости пациенты с подтвержденным диагнозом ИМ имели достоверно более высокие уровни вч-ТнI по сравнению с лицами контрольной

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных пациентов*

Параметр/показатель	Пациенты с ИМ (n=47)	Контрольная группа (n=15)
Возраст, годы	61,72±12,09	57,1±10,2
Пол, М	33 (71,3%)	7 (46%)
Гипертония (абс.; %)	44 (93,6%)	9 (60,0%)
Перенесенный ИМ (абс.; %)	10 (21,2%)	2 (13,3%)
Перенесенный инсульт (абс.; %)	3 (6,3%)	2 (13,3%)
Заболевания периферических артерий (абс.; %)	9 (19,1%)	4 (26,6%)
ХСН III-IV ФК (абс.; %)	6 (12,7%)	3 (20,0%)
Курение (абс.; %)	8 (17,0%)	2 (13,3%)
Сахарный диабет (абс.; %)	9 (19,1%)	1 (6,6%)
Морфин (абс.; %)	29 (61,7%)	-
Бета-блокаторы (абс.; %)	47 (100%)	13 (86,6%)
Ингибиторы АПФ (абс.; %)	43 (91,4%)	9 (60%)
Статины (абс.; %)	47 (100%)	9 (60%)
Аспирин (абс.; %)	47 (100%)	9 (60%)
Тромболитическая терапия (абс.; %)	7 (14,8%)	-
Чрескожное коронарное вмешательство (абс.; %)	40 (85,2%)	-
Повышение уч-ТнI в сыворотке крови (абс.; %)	47 (100%)	-
Глюкоза, мкмоль/л	5,22±0,31	4,62±0,46
Креатинин, мкмоль/л	109,34±10,82	105,42±9,61
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	79,11±11,08	83,26±14,15
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	5,67±4,56	4,88±3,74
Общий билирубин, мкмоль/л	12,35±4,57	14,86±3,89
Щелочная фосфатаза, Ед/л	123,48±39,72	118,31±28,01
ИМ с зубцом Q (абс.; %)	33 (70%)	-
ИМ без зубца Q (абс.; %)	14 (30%)	-
Передняя стенка (абс.; %)	19 (40,4%)	-
Задняя стенка (абс.; %)	23 (49,0%)	-
Неуточненная (абс.; %)	5 (10,6%)	-

Примечание: * — достоверных различий между группами ни по одному параметру отмечено не было.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИМ — инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Концентрация вч-ТнI у пациентов с острым ИМ и в группе контроля

	Пациенты с ИМ (n=47)	Контрольная группа (n=15)	P
вч-ТнI, нг/мл (в сыворотке крови)	8,73±1,17	0,012±0,03	p<0,001
вч-ТнI, нг/мл (в ротовой жидкости)	0,41±0,11	0,004±0,001	p<0,001

Примечание: М — средняя величина, m — ошибка средней арифметической, p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, ИМ — инфаркт миокарда.

ной группы: 0,41±0,11 нг/мл vs 0,004±0,001 нг/мл (p<0,001) (табл. 2). Между концентрацией вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкостью у пациентов с ИМ была обнаружена умеренная корреляционная связь (r=0,319; p<0,05).

Уровни вч-ТнI в сыворотке крови у пациентов с ИМ с зубцом Q (n=33) и без зубца Q (n=14) составили — 10,11±1,53 нг/мл vs 5,48±1,29 нг/мл, соответственно (p=0,025). Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ с зубцом Q (n=33) и без зубца Q (n=14) составили — 0,42±0,14 нг/мл vs 0,40±0,16 нг/мл, соответственно (p=0,925).

Уровень вч-ТнI в сыворотке крови при передней локализации (n=19) составил 8,92±2,06 нг/мл vs 8,91±1,81 нг/мл при задней (n=23) (p=0,997).

Концентрация вч-ТнI в ротовой жидкости — 0,21±0,06 нг/мл vs 0,57±0,21 нг/мл, соответственно, при передней и задней локализации (p=0,107).

Концентрации вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ при использовании обычных пластиковых пробирок (n=26) и специальных микропробирок Sarstedt (n=21) составили — 0,56±0,19 нг/мл и 0,22±0,10 нг/мл, соответственно (p=0,12).

Обсуждение

На сегодняшний день большинство биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, присутствующих в крови, было также идентифицировано в ротовой жидкости (рис. 1) [2]. Однако количество исследований, посвященных неинвазивному определению сер-

дечных биомаркеров, пока относительно невелико, что создает необходимость проведения дальнейших исследований.

Полученные нами результаты о повышении уровня вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с ИМ согласуются с работами других авторов [7-10]. Группе американских исследователей под руководством Floriano PN (2009) впервые удалось определить >20 биомаркеров, в т.ч. тропонин I в ротовой жидкости у пациентов с ИМ при помощи нанотехнологии lab-on-a-chip (“лаборатория на чипе”, LOC) [7]. В последующем Miller CS, et al. (2010) обнаружили повышенный уровень миоглобина в ротовой жидкости пациентов с ИМ [8]. Mirzaii-Dizgah I, et al. (2013) провели ряд исследований, в которых определяли биомаркеры ИМ в ротовой жидкости пациентов: креатинкиназы МВ-фракцию и сердечные тропонины Т и I при помощи иммуноферментного анализа [9, 10].

Однако существующих на текущий момент данных недостаточно для использования этой возможности в клинической практике. В первую очередь следует отметить, что отсутствуют конкретные референтные величины уровней сердечных тропонинов для других биологических жидкостей, в частности, для ротовой, в связи с относительно немногочисленным количеством исследований [2]. Полученные значения уровней тропонинов в ротовой жидкости отличаются в работах разных исследователей. Очевидное несоответствие в концентрациях между различными исследованиями можно объяснить использованием разных коммерческих наборов/методов определения концентрации тропонинов. Диагностические антитела, входящие в состав разных иммунотестов, отличаются тем, что направлены на разные антигенные детерминанты молекулы тропонинов. Иными словами, разные тест-системы для определения тропонинов определяют разные эпитопы молекул гетерогенной фракции тропонинов: одиночные свободные тропонины, комплексы тропонинов, фрагменты тропонинов разных размеров и молекулярной массы, а также их окисленные и фосфорилированные производные [2]. В нашем исследовании был использован высокочувствительный иммунохемилюминесцентный анализ, в отличие от исследований Floriano PN (2009) и Mirzaii-Dizgah I (2013), где использовали методы LOC и иммуноферментный анализ [7, 9, 10].

В проведенном нами исследовании установлено, что сывороточный уровень вч-ТнI у пациентов с ИМ с зубцом Q оказался достоверно выше такового у пациентов с ИМ без зубца Q ($p=0,025$), однако в ротовой жидкости различия не были статистически значимыми. Локализация ишемического повреждения не оказывала значимого влияния на результат — у пациентов с передним и задним инфарктом ни сывороточные, ни слюнные уровни вч-ТнI достоверно не отличались. Весьма вероятно, что это связано с феноменом вымы-

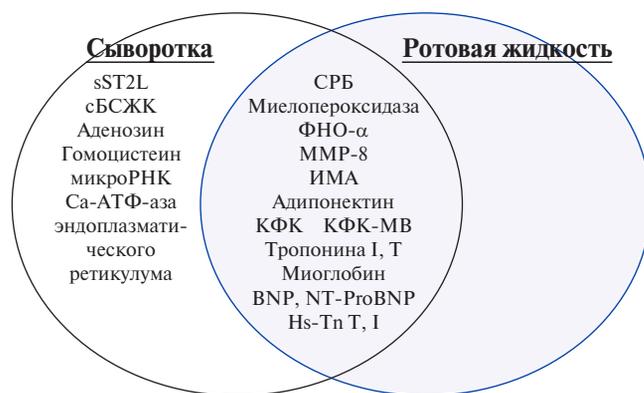


Рис. 1. Основные сердечные биомаркеры, обнаруживаемые в сыворотке крови и ротовой жидкости [2].

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфат, ИМА — ишемией модифицированный альбумин, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистого заболевания, сБСЖК — кардиальный белок, связывающий жирные кислоты, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, MMP-8 — матриксная металлопротеиназа-8, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, sST2L — изоформа белка ST2, Hs-Tn — высокочувствительный тропонин.

вания тропонинов из некротической зоны, который определяется степенью реперфузии, а также многими другими параметрами — временем поступления пациента и временем взятия биоматериала, используемого метода определения тропонинов, и другими. Так, по данным исследования Chia S, et al., наилучшая корреляция уровня тропонинов с размером инфаркта наблюдалась у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, через 72-96 ч от момента возникновения симптомов ишемии [11]. Тогда как в нашем исследовании взятие биоматериала производилось через 12-24 ч от момента поступления пациентов. Кроме того, мы не обнаружили значимых различий в уровнях вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов при использовании различных пробирок для получения биоматериала.

Биологические жидкости человека, в частности ротовая, считаются ультрафильтраатами плазмы крови, а потому содержат почти те же самые компоненты, но в разных соотношениях, что в первую очередь обусловлено механизмами их перемещения (фильтрации) [2, 10, 12]. Механизмы транспорта тропонинов в другие биологические жидкости через гематотканевые барьеры являются дискуссионными. Так, по мнению ряда исследователей тропонины являются слишком крупными белковыми молекулами для того, чтобы пройти через гломерулярный и гематосаливарный фильтры (барьеры). Действительно, в работе Ziebig R, et al. (2003) у большинства пациентов с ИМ тропонин I в моче не определялся, и авторы пришли к выводу, что сердечные тропонины в силу своих размеров не могут проходить через клубочковый фильтр [12, 13]. В то же самое время пациенты с ХБП даже в отсутствии коронарной патологии могут иметь повышен-

ный уровень тропонинов. Причем у пациентов с более выраженной ХБП (более выраженным угнетением гломерулярной фильтрации) уровни тропонинов были выше, чем у пациентов с начальными стадиями ХБП, в связи с чем ряд исследователей придает почкам ведущую роль в элиминации тропонинов из крови [12]. Кроме того, недавнее исследование выявило тропонин I в утренней моче как у всех здоровых пациентов, так и у пациентов с повышенным артериальным давлением; причем концентрации тропонина I у пациентов с гипертензией оказались достоверно выше, чем у нормотоников. Это можно считать прямым доказательством роли почек в элиминации тропонинов. Можно предположить, что успешность данного исследования [14] связана с использованием высокочувствительного иммуноанализа, по сравнению с работой Ziebig R [13], которые применили умеренночувствительную систему, детектирующей способности которой оказалось недостаточно для обнаружения столь относительно невысоких концентраций тропонина I.

Одним из факторов, способствующих фильтрации тропонинов через узкие поры, является внутри- и внеклеточная деградация на более мелкие фрагменты. По современным данным, в сыворотке крови обнаруживается несколько десятков фрагментов различного размера и молекулярной массы. По всей видимости, более мелкие фрагменты могут преодолевать гистогематические барьеры, о чем свидетельствуют многочисленные работы, в которых тропонины были обнаружены в моче [14], ликворе [15], ротовой жидкости [2, 7, 9, 10]. При этом данные фрагменты могут “увидеть” только те тест системы, в составе которых присутствуют специфические антитела к ним.

Другим важным фактором, влияющим на диагностическую ценность всех лабораторных тестов и, в частности, на исследование ротовой жидкости, является преаналитический этап, который в значи-

тельной степени зависит от правильности следования всем рекомендациям при сборе биоматериала, а также работы среднего медицинского персонала. Согласно современным данным, основные ошибки, связанные с некорректными лабораторными результатами, обусловлены в 70% случаев преаналитическими нарушениями. Преаналитический этап, включающий условия взятия, особенности пробоподготовки, также не был стандартизирован и отличался в работах разных исследователей, что несомненно могло оказать влияние на результат.

Из ограничений данного способа определения тропонина I следует отметить, что на результат может влиять состояние слизистой оболочки полости рта и сопутствующие (фоновые) стоматологические заболевания, время приема пищи, характер проведения чистки зубов и ополаскивание полости рта, скорость сбора слюны. В наших дальнейших исследованиях мы планируем учитывать эти моменты для повышения эффективности использования ротовой жидкости в диагностике ИМ.

Заключение

Проведенное пилотное исследование доказало возможность обнаружения вч-ТнI в ротовой жидкости у пациентов с доказанным ИМ. Между уровнем вч-ТнI в сыворотке крови и ротовой жидкости присутствует умеренная корреляционная связь, что может быть обусловлено особенностями преаналитического этапа или состоянием слизистой оболочки полости рта. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения референсных значений данного показателя в ротовой жидкости при ИМ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
2. Chaulin AM, Karlsyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
3. Lee JM, Garon E, Wong DT. Salivary diagnostics. *Orthod Craniofac Res*. 2009;12(3):206-11. doi:10.1111/j.1601-6343.2009.01454.x.
4. Vavilova TP, Yanushevich OO, Ostrovskaya IG. Saliva. Analytical capabilities and prospects. М.: BINOM, 2014. p. 312. (In Russ.) Вавилова Т. П., Янушевич О. О., Островская И. Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: Издательство БИНОМ. 2014. с. 312. ISBN: 978-5-9518-0577-5.
5. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-9. doi:10.1067/mpr.2001.113778.
6. Foley JD 3rd, Sneed JD, Steinhubl SR, et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(2):207-14. doi:10.1016/j.oooo.2012.03.003.
7. Floriano PN, Christodoulides N, Miller CS, et al. Use of saliva-based nano-biochip tests for acute myocardial infarction at the point of care: a feasibility study. *Clin Chem*. 2009;55(8):1530-8. doi:10.1373/clinchem.2008.117713.
8. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med*. 2010;4(1):171-189. doi:10.2217/bmm.09.68
9. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *Indian J Med Res*. 2013;138(6):861-5.
10. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Dis*. 2013;19(2):180-4. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
11. Chia S, Senatore F, Raffel OC, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):415-23. doi:10.1016/j.jcin.2008.04.010.
12. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi:10.1186/1471-2369-14-229.
13. Ziebig R, Lun A, Hocher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191-3. doi:10.1373/49.7.1191
14. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high-sensitive troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13(3):62-4. doi:10.22514/SV133.062017.13.
15. Chen JH, Inamori-Kawamoto O, Michiue T, et al. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval. *Leg Med (Tokyo)*. 2015;17(5):343-50. doi:10.1016/j.legmed.2015.03.007.

Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента STГареева Д. Ф.¹, Хамитова А. Ф.¹, Лакман И. А.², Ронжин Р. П.², Зулкарнеев Р. Х.^{1,2}, Плотникова М. Р.¹, Тулбаев Э. Л.¹, Мотлох Л. Я.³, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

Мультимаркерный подход для оценки прогноза пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является многообещающей стратегией.

Цель. Оценка прогностической возможности биомаркеров (растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), пентраксин 3 (Ptx-3) и N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP)) в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) через 2 года наблюдения (Follow-up, FU) после ИМпST.

Материал и методы. У 154 пациентов с ИМпST при поступлении в стационар в сыворотке крови были определены концентрации биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3. В течение 2-летнего FU (734,2±61,2 дней) концентрации биомаркеров коррелировали с риском комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда (ИМ) + инсульт + сердечно-сосудистая госпитализация + сердечно-сосудистая смерть).

Результаты. При анализе за 2-летний период СССР наблюдались у 81 пациента (55,1%; сердечно-сосудистая смерть: n=33 (22,1%), повторный ИМ: n=28 (18,8%), инсульт: n=8 (5,4%), госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний, отличной от ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти: n=12 (8,2%)). NT-proBNP (отношение рисков (ОР) =1,19, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,018-1,32, p<0,001) и sST2 (ОР =1,000013, 95% ДИ 1,00-1,001, p=0,007) коррелировали с СССР в отличие от Ptx-3 (ОР =1,178, 95% ДИ 0,798-1,73, p=0,434). Наиболее точный прогноз СССР был показан для модели с тремя биомаркерами (AIC=831, BIC=843, LR=12,45, p=0,033).

Заключение. После ИМпST, NT-proBNP и sST2, но не Ptx-3, предсказывали СССР, в то время как 3-маркерный анализ показал более высокую точность по сравнению с одно- и двухмаркерным.

Ключевые слова: ИМпST, сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смерть, стратификация риска, sST2, NT-proBNP, пентраксин-3.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; ²ФГБОУ ВО Уфимский авиационно-технический университет, Уфа, Россия; ³Университетская клиника внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия.

Гареева Д. Ф.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Хамитова А. Ф. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7496-7172, Лакман И. А. — к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Ронжин Р. П. — магистрант направления программная инженерия, ORCID: 0000-0002-7290-6480, Зулкарнеев Р. Х. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9749-7070, Плотникова М. Р. — к.м.н., зав. отделением кардиологии Клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-9627-5508, Тулбаев Э. Л. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1105-7542, Мотлох Л. Я. — Privat Dozent, Dr med, MD, PhD, ORCID: 0000-0002-5829-6743, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, директор НИИ Кардиология, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Danika09@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СССР — сердечно-сосудистые события, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, FU — follow-up, период наблюдения, LR — отношение правдоподобия, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

Рукопись получена 04.06.2020

Рецензия получена 09.07.2020

Принята к публикации 17.07.2020



Для цитирования: Гареева Д. Ф., Хамитова А. Ф., Лакман И. А., Ронжин Р. П., Зулкарнеев Р. Х., Плотникова М. Р., Тулбаев Э. Л., Мотлох Л. Я., Загидуллин Н. Ш. Прогностическая значимость комбинации новых биомаркеров в долгосрочной стратификации неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3948. doi:10.15829/1560-4071-2020-3948

Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarctionGareeva D. F.¹, Khamitova A. F.¹, Lakman I. A.², Ronzhin R. P.², Zulkarneev R. Kh.^{1,2}, Plotnikova M. R.¹, Tulbaev E. L.¹, Motloch L. J.³, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

A multi-marker approach for assessing the prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a promising strategy.

Aim. To assess the potential prognostic power of soluble growth stimulation gene-2 (sST2), pentraxin 3 (PTX3), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in stratification of the risk of major cardiovascular events (CVE) during 2-year follow-up after STEMI.

Material and methods. In 154 patients with STEMI, serum concentrations of NT-proBNP, sST2, and PTX-3 were determined upon admission to hospital. During the two-year follow-up period (734,2±61,2 days), correlation of biomarker concentrations with the risk of a composite endpoint (myocardial infarction + stroke + hospitalization due to cardiovascular disease + cardiovascular death) was analyzed.

Results. In the 2-year follow-up, CVE were observed in 81 (55,1%) patients (CV death (n=33; 22,1%), recurrent MI (n=28; 18,8%), stroke (n=8; 5,4%), hospitalization due to cardiovascular disease other than MI, stroke or cardiovascular death (n=12; 8,2%). NT-proBNP (HR, 1,19; 95% CI, 1,018-1,32, p<0,001) and sST2 (HR, 1,000013; 95% CI, 1,00-1,001, p=0,007) correlated with CVE in contrast to Ptx-3 (HR, 1,178; 95% CI, 0,798-1,73, p=0,434). The most accurate prediction of CVE was shown in the model with three biomarkers (AIC=831, BIC=843, LR=12,45, p=0,033).

Conclusion. After STEMI, NT-proBNP and sST2, but not Ptx-3, predicted CVE, while 3-marker analysis showed higher accuracy compared to single- and double-marker.

Key words: STEMI, cardiovascular events, cardiovascular death, risk stratification, sST2, NT-proBNP, pentraxin-3.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; ²Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russia; ³University Clinic of Internal Medicine II, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria.

Gareeva D.F.* ORCID: 0000-0002-1874-8661, Khamitova A.F. ORCID: 0000-0002-7496-7172, Lakman I.A. ORCID: 0000000198769202, Ronzhin R.P. ORCID: 0000-0002-7290-6480, Zulkarneev R. Kh. ORCID: 0000-0002-9749-7070, Plotnikova M.R. ORCID: 0000-0001-9627-5508, Tulbaev E.L. ORCID: 0000-0002-1105-7542, Motloch L.J. ORCID: 0000-0002-5829-6743, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
Danika09@mail.ru

Received: 04.06.2020 **Revision Received:** 09.07.2020 **Accepted:** 17.07.2020

For citation: Gareeva D.F., Khamitova A.F., Lakman I.A., Ronzhin R.P., Zulkarneev R. Kh., Plotnikova M.R., Tulbaev E.L., Motloch L.J., Zagidullin N. Sh. Prognostic significance of a combination of novel biomarkers in the long-term stratification of adverse outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3948. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3948

Несмотря на разработку новых стратегий лечения, ишемическая болезнь сердца остается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Инфаркт миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST (ИМпST) приводит как к осложнениям в остром периоде, так и к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (ССС) в долгосрочном периоде [1]. Поэтому среди этих пациентов выявление лиц с высоким риском является одной из основных целей в повседневной клинической практике.

Использование кардиоспецифических биомаркеров способствует улучшению точности диагностики состояния, а также способствует проведению стратификации риска осложнений и СССР как в период госпитализации, так и в отдалённом (1-5 лет) периоде [2]. Их концентрация коррелирует с тяжестью события, отражает динамику заболевания и эффективность проводимой терапии. Наряду с классическими биомаркерами, такими как креатинфосфокиназа-МВ, аспартатаминотрансфераза, и прочно вошедшими в клиническую практику тропонинами Т и I, появляются “новые” сывороточные биомаркеры: растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), пентраксин 3 (Ptx-3) и N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), рост концентрации которых определяет разные механизмы повреждения ткани миокарда [3, 4]. Действительно, высокие уровни NT-proBNP являются прогностически значимыми при оценке риска внезапной смерти, повторного ИМ и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только у пациентов с ИМ, но и у пациентов с нестабильной стенокардией [4]. Тем не менее, чувствительность и специфичность этих маркеров остается низкой [5] и, следовательно, необходимы дополнительные инструменты для оценки сердечно-сосудистых исходов.

Доказано, что мультимаркерные аналитические подходы повышают чувствительность и специфичность прогноза. Следовательно, у пациентов с ИМ они могут быть более эффективным инструментом в прогнозировании неблагоприятных СССР. “Новые” сывороточные биомаркеры, такие как sST2 и Ptx-3, недавно были представлены в качестве потенциально эффективного инструмента для улучшения стратификации риска СССР [6]. Ptx-3 относится к семейству пентраксина, а sST2 как член семейства рецепторов интерлейкина-1 является стимулирующим фактором роста. Повышение его концентрации в крови указывает на высокий риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью [7]. Повышение Ptx-3 характерно для пациентов с наличием ишемической болезни сердца, в т.ч. при остром коронарном синдроме (ОКС), а его высокие уровни в плазме крови являются предикторами неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [8]. Тем не менее, прогностическая способность обоих биомаркеров оценивать исход у больных после ИМ остается предметом дискуссий. В то время как уровни Ptx-3 в плазме крови предсказывают клинические исходы у пациентов с ХСН, его прогностическая ценность для долгосрочного прогноза больных после ИМ ещё не ясна. В наших предыдущих исследованиях было показано, что у пациентов с ИМпST высокие показатели sST2 и Ptx-3 и NT-proBNP ассоциировались с сердечно-сосудистой смертностью, а мультимаркерный подход улучшил точность стратификации данной конечной точки [9]. Вопрос о том, может ли у пациентов с ИМпST комбинация “новых” биомаркеров, таких как NT-proBNP с sST2 и Ptx-3, улучшить долгосрочную прогностическую точность композитной конечной точки, остается неясным.

Таблица 1
Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
N	147
Пол (муж), n (%)	118 (80,3)
Возраст, лет	60,9±12,1
ФВ ЛЖ (%)	52,8±7,2
ОНМК, n (%)	5 (3,4)
ИМ в анамнезе, n (%)	34 (23,1)
АКШ, n (%)	1 (2,9)
КАГ и стентирование инфаркт-связанной артерии, n (%)	15 (44,1)
Курение, n (%)	86 (58,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	138 (93,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	23 (15,6)
Стратегия реваскуляризации	
Неотложная ТЛТ, n (%)	13 (8,8)
Неотложная ТЛТ с последующей КАГ, n (%)	22 (15,0)
Неотложная КАГ, n (%)	112 (76,2)
Пораженные артерии при КАГ:	
ЛКА, n (%)	1 (0,7)
ПМЖА, n (%)	51 (38,1)
ОА, n (%)	12 (8,9)
ПКА, n (%)	48 (35,8)
Многососудистое поражение, n (%)	12 (8,9)
Лечение после выписки	
иАПФ/сартаны, n (%)	143 (97,3)
В-блокаторы, n (%)	139 (94,6)
Диуретики, n (%)	51 (34,7)
Антагонисты альдостерона, n (%)	37 (25,2)
Ивабрадин, n (%)	12 (8,1)
Статины, n (%)	139 (94,6)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	142 (96,0)
Тиенопиридины, n (%)	138 (93,8)
— клопидогрель, n (%)	110 (78,7)
— тикагрелор, n (%)	28 (21,3)
НОАК и варфарин, n (%)	7 (4,8)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая коронарная артерия, НОАК — новые антикоагулянты, ОА — огибающая артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ТЛТ — тромболитическая терапия.

Целью исследования была оценка возможностей стратификации комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки у пациентов с ИМпСТ путем комбинации сывороточных биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3. В течение двухлетнего периода наблюдения определяли взаимосвязь исходных концентраций биомаркеров в сыворотке крови с частотой неблагоприятных ССС, определяемых как частота ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистые госпитализации и смерти.

Материал и методы

В это проспективное нерандомизированное одностороннее исследование было включено 154 пациента, которые были госпитализированы в связи с ИМпСТ в первичный сосудистый центр. Диагноз устанавливался по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и верифицировался клинически, по последующим ЭКГ, эхокардиографически, по лабораторным и данным коронароангиографии (КАГ) в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) [10]. В зависимости от временного окна проявления симптомов и наличия КАГ больным проводилась неотложная КАГ или тромболитическая терапия. Проведение тромболитической терапии на догоспитальном этапе было обусловлено госпитализацией части пациентов из отдаленных районов и длительным временем доставки в стационар. Пациентам при отказе от КАГ и наличии нефропатии (13 пациентов из 147) проводилась только тромболитическая терапия. При появлении у пациентов признаков неэффективной тромболитической терапии КАГ выполнялось в кратчайшие сроки (табл. 1). При проведении КАГ всем 134 пациентам было выполнено стентирование ИМ-связанной артерии. Медикаментозная терапия и рекомендации по дальнейшему лечению после ИМ были проведены в соответствии с рекомендациями ЕОК [10].

Данное исследование является продолжением нашего исследования, опубликованного в январе 2020г в журнале Journal of Clinical Medicine [9] в той же когорте пациентов. В нём был проведён анализ предикторных возможностей биомаркеров только в отношении сердечно-сосудистой смертности.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения были: возраст >18 лет и ИМпСТ в соответствии с рекомендациями ЕОК. Критериями невключения были: >48 ч от начала ОКС, тяжелая клапанная дисфункция, определяемая как тяжелая регургитация или стеноз сердечных клапанов, дилатационная кардиомиопатия, постоянная фибрилляция предсердий и/или трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада II-III степени по данным анамнеза и ЭКГ, имплантированный кардиостимулятор, острая легочная эмболия и недавнее (<3 лет) злокачественное заболевание, тяжелая форма хронической обструктивной болезни легких и бронхиальная астма; острые инфекционные заболевания на момент госпитализации, почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², беременность и лактация.

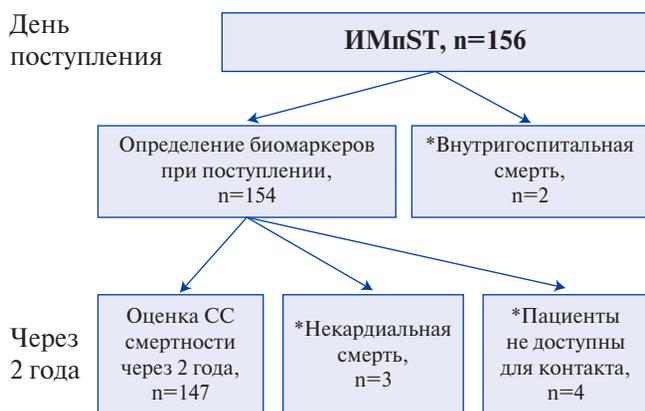


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: * — пациенты были исключены из исследования.

Сокращения: ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СС — сердечно-сосудистый.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В течение первых 3 часов с момента поступления у пациентов брали венозную кровь, центрифугировали и замораживали сыворотку для дальнейших анализов. Концентрацию биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3 анализировали с помощью иммуноферментного анализа (Critical diagnostics, США, Biomedica, Словакия, Nycult biotech, США). FU анализ проводился через 2 года \pm 3 мес. (734,2 \pm 61,2 дня) от ИМпST с помощью региональной информационно-аналитической медицинской системы “Промед”. Данная программа позволяет осуществлять дистанционный мониторинг выписок из стационара и свидетельств о смерти. В случае отсутствия каких-либо заметок с пациентом связывались по телефону, чтобы предотвратить потерю информации.

Композитная конечная точка (неблагоприятных ССС) была определена как частота повторных ИМ + ОНМК + госпитализации по сердечно-сосудистым причинам + сердечно-сосудистая смертность в течение периода FU. Пациенты, умершие в течение 6 дней первичной госпитализации, пациенты, умершие вследствие других причин (травмы, опухоли, рак, самоубийства и т.д.) и пациенты, с которыми связь была потеряна, были исключены из анализа. Таких пациентов было девять: 2 смерти были связаны с травмой, 1 пациент умер от рака, ещё 2 пациента умерли в течение пяти дней госпитализации. Кроме того, контакт с четырьмя пациентами был потерян вследствие переезда, и они также были исключены из анализа.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета SPSS 21 и R Studio. Данные представлены в виде средних значений (M) и стандартного отклонения. В качестве статистических критериев для определения различий в подгруппах использовался критерий Манна-Уитни как имеющий наибольшую статистическую мощность

Таблица 2

Показатели биомаркеров в общей группе

Параметр	Значение	Референсное значение
n	147	
Креатинин, ммоль/л	100,97 \pm 25,28	мужчины — 80-115, женщины — 53-97
КФК-МВ, ммоль/л	112,16 \pm 94,47	5-24
Тропонин I, нг/мл	1625,4 \pm 2882,1	0-0,1
NT-proBNP, пг/мл	1342,8 \pm 1648,2	0,5-30
sST2, нг/мл	58,17 \pm 60,03	мужчины — 8,5-49,3, женщины — 7,1-33,5
Ptx-3, нг/мл	170,9 \pm 117,29	-

Сокращения: КФК-МВ — креатинфосфокиназа фракция МВ, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

Таблица 3

ССС в группе через 2 года

	ИМпST, n=147
Умершие, n	33 (22,1%)
ИМ, n	28 (18,8%)
ОНМК, n	8 (5,4%)
Госпитализации, n	12 (8,2%)
Комбинированная точка (ССС)	81 (55,1%)

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда повторный, ИМпST — инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССС — сердечно-сосудистые события.

среди непараметрических тестов при малых объемах выборок. Качественные признаки анализировались с помощью стандартного статистического критерия Хи-квадрат. Для оценки прогностического значения показателей определялись площади под ROC-кривой (AUC) и пороговые значения рассчитывались также с использованием ROC-кривых. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистическая обработка проводилась с применением пакета прикладных программ SPSS 21 и MedCalc 8.2.0.3.

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики исследуемой когорты, а также обследование и лечение на стационарном этапе и рекомендации при выписке из стационара. Мужчины (n=118) преобладали над женщинами (n=29). Из сопутствующих заболеваний встречались артериальная гипертензия (n=167, 92%), ИМ в анамнезе (42, 23%), сахарный диабет 2 типа (31,17%). Медикаментозное лечение в стационаре и после выписки осуществлялось в соответствии с действующими рекомендациями ЕОК [10].

При проведении статистической обработки получены средние значения исследуемых биомаркеров, и данные результаты представлены в таблице 2. В на-

Таблица 4

Точки отсечения биомаркеров для CCC в течение двух лет FU после ИМпST

Биомаркер	CCC				
	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	p
NT-proBNP, пг/мл	>2247	38,8	85,7	0,625	0,020
sST2, нг/мл	>110	68,2	50,0	0,477	0,814
Ptx-3, нг/мл	>122,0	72,5	44,3	0,526	0,593

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3, CCC — сердечно-сосудистые события.

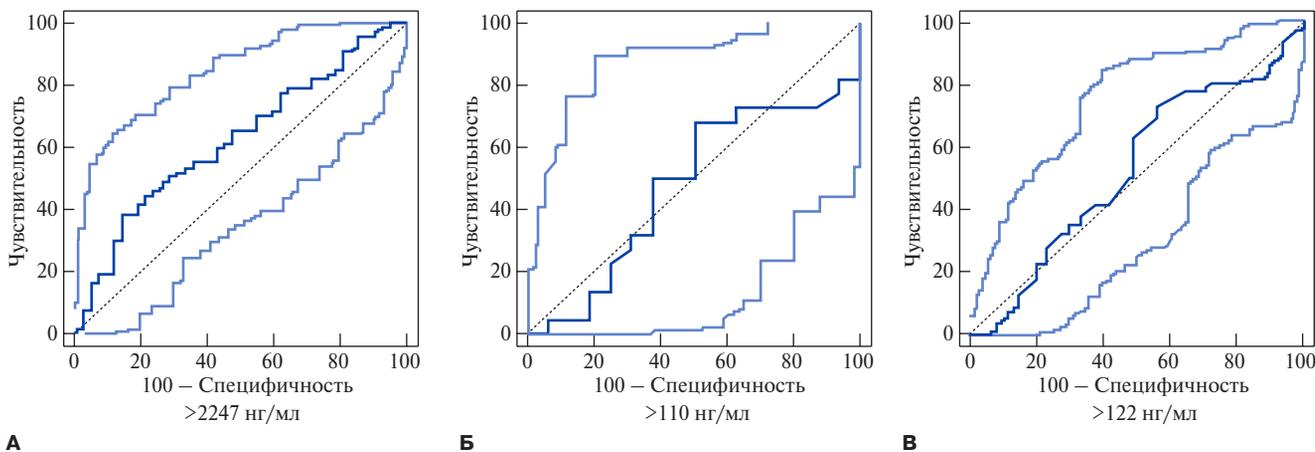


Рис. 2. Точки отсечения для CCC для биомаркеров NT-proBNP (А), sST2 (Б) и Ptx-3 (В) через два года FU после ИМпST при ROC-анализе.

Таблица 5

Одномерная регрессия Кокса для биомаркеров и частота развития CCC после ИМпST

Биомаркер	Коэффициент±SD	Отношение рисков	AUC	95% ДИ	P
Log (NT-proBNP)	0,1781±0,051	1,19	0,526	1,08-1,32	0,0006
sST2 ²	0,000013±0,000000007	1,000013	0,625	1,00-1,001	0,007
Log (Ptx-3)	0,167±0,20	1,178	0,477	0,798-1,73	0,4344

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

стоящее время нормативные показатели для Ptx-3 не разработаны. Все значения при ОКС в общей группе были повышены в несколько раз и в особенности тропонина I.

За 2 года (734,2±61,2 дня) композитная точка CCC (ИМ + ОНМК + сердечно-сосудистой госпитализации и смерть) наблюдалась у 81 пациента (55,1%: сердечно-сосудистая смертность 33 (22,1%), повторный ИМ n=28 (18,8%), ОНМК n=8 (5,4%), госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин n=12 (8,2%)) (табл. 3).

Статистический анализ проводился по описанной математической модели. Через 2 года после ИМпST в зависимости от CCC при ROC-анализе оценивали точки отсечения исследованных биомаркеров (табл. 4, рис. 2). Логарифмический критерий и критерий Уилкоксона-Гехана показали достоверную точку отсечения среди биомаркеров для CCC только для NT-proBNP (>2247 пг/мл, p=0,02) (табл. 5).

Были построены кривые выживаемости Каплана-Майера для частоты CCC через 2 года выше и ниже точки отсечения для исследуемых биомаркеров NT-ProBNP, sST2 и Ptx-3 (рис. 3). Показано небольшое расхождение в выживаемости между частотой CCC для NT-ProBNP и sST2, а для Ptx-3 кривые были почти идентичны.

На следующем этапе конечные точки исследуемых биомаркеров анализировались методом одномерной регрессии Кокса. Для этого значения NT-proBNP и Ptx3 были представлены в логарифмическом, а для sST2 — в квадратичном видах. В таблице 4 представлены коэффициенты одномерной регрессии Кокса для CCC для исследуемых биомаркеров. Для оценки коэффициентов смертности в модели Кокса использовался метод аппроксимации Эфрона (метод частичного правдоподобия). Действительно, в одномерной регрессии Кокса биомаркеры NT-proBNP и sST2 были способны пред-

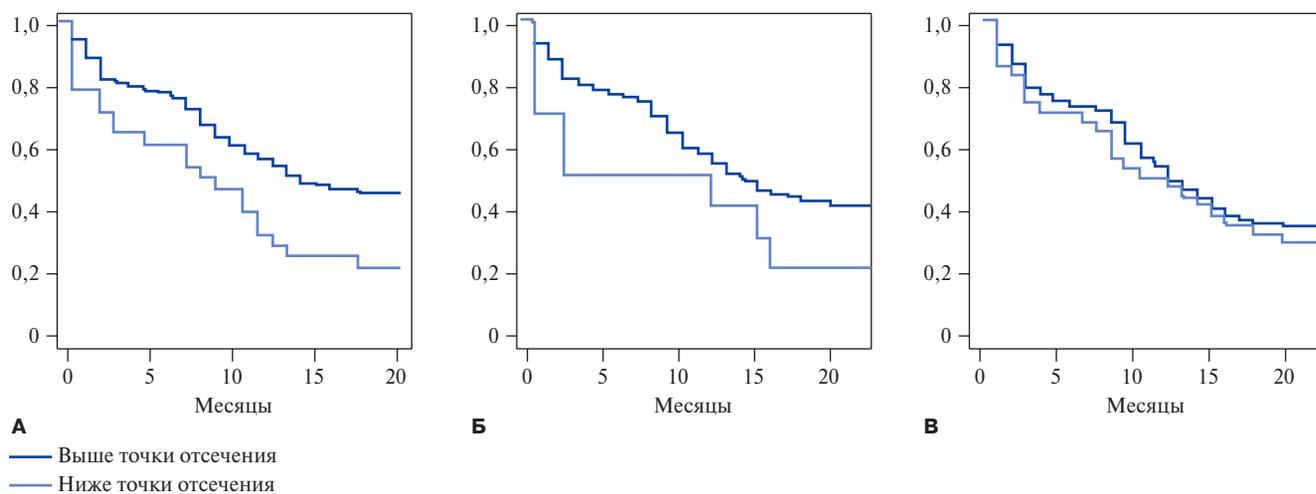


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Майера для ССС в двухлетнем анализе для NT-proBNP (А), sST2 (Б) и Ptx-3 (В).

Таблица 6

**Многофакторный регрессионный анализ ФР
для разных комбинаций биомаркеров при прогнозировании ССС через 2 года после ИМпСТ**

Биомаркеры и значение отсечения	Коэффициент±SD	ОР	95% ДИ	p
Комбинация NT-proBNP + sST2 + Ptx-3 (AIC=831, BIC=843, LR=12,45, p=0,033)				
NT-proBNP >2247 пг/мл	0,54±0,26	1,72	1,03-2,86	0,037
sST2 >110 нг/мл	-0,04±0,33	0,96	0,51-1,82	0,902
Ptx-3 >122 нг/мл	0,31±0,24	1,37	0,85-2,20	0,199
Возраст >65 лет	0,31±0,24	1,17	0,84-2,21	0,219
Мужской пол	0,121±0,22	1,13	0,72-1,74	0,599
Тропонин I	0,35±0,21	1,42	1,15-1,75	0,174
Комбинация NT-proBNP + Ptx-3 (AIC=828, BIC=838, LR=10,76, p=0,034)				
NT-proBNP >2247 пг/мл	0,54±0,26	1,72	1,03-2,86	0,037
Ptx-3 >122 нг/мл	0,31±0,24	1,36	0,86-2,15	0,196
Возраст >65 лет	0,31±0,24	1,36	0,84-2,21	0,214
Мужской пол	0,111±0,21	1,12	0,91-1,38	0,606
Тропонин I	0,37±0,20	1,45	1,19-1,77	0,160
Комбинация NT-proBNP + sST2 (AIC=830, BIC=840, LR=12,44, p=0,034)				
NT-proBNP >2247 пг/мл	0,58±0,26	1,78	1,07-2,96	0,023
sST2 >110 нг/мл	0,08±0,32	1,08	0,58-2,04	0,805
Возраст >65 лет	0,33±0,25	1,39	0,85-2,26	0,185
Мужской пол	0,15±0,23	1,16	0,92-1,46	0,521
Тропонин I	0,41±0,21	1,51	1,22-1,86	0,091
Комбинация sST2 + Ptx-3 (AIC=833, BIC=843, LR=8,27, p=0,081)				
sST2 >110 нг/мл	-0,048±0,32	1,72	0,50-1,79	0,881
Ptx-3 >122 нг/мл	0,36±0,24	1,43	0,89-2,29	0,137
Возраст >65 лет	0,48±0,23	1,61	1,04-2,52	0,034
Мужской пол	0,15±0,22	1,13	0,72-1,74	0,599
Тропонин I	0,40±0,21	1,49	1,20-1,84	0,101

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, LR — отношение правдоподобия, NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, Ptx-3 — пентраксин 3.

сказывать ССС ($p < 0,01$). Биомаркер NT-proBNP (AUC=0,8, $p < 0,001$) показал более высокую прогностическую ценность для ССС чем sST2 (AUC=0,625, $p = 0,02$).

На основе тестов Уилкоксона-Гехана и логарифмического анализа были проанализированы

характеристики пациентов (табл. 1 и 2) для оценки контрольных переменных, ассоциированных с ССС в течение периода FU ($p < 0,1$). Было показано, что следующие параметры ассоциировались с ССС с $p < 0,1$: NT-proBNP, sST2, Ptx-3, возраст >65 лет, мужской пол и высокий уровень тропонина I.

Биомаркеры NT-proBNP, sST2 и Ptx-3 были бинаризованы и преобразованы в фиктивные переменные в соответствии с точками отсечения, полученными выше в ROC-анализе. Это было сделано для оценки комбинированного воздействия факторов риска (ФР) на ССС в двухлетнем FU при относительно небольшом объеме исходных данных. Кроме того, дискретные переменные позволяют более точно интерпретировать соотношение рисков в модели Кокса.

На следующем этапе было проведено сравнение прогностической мощности мультимаркерных подходов (различные возможности комбинации NT-proBNP, sST2 и Ptx-3) для ССС на основе информационных критериев Акайке (AIC) и Шварца (BIC) с контрольными переменными. Переменные биомаркеров NT-proBNP, sST2 и Ptx-3 были преобразованы в двоичную форму для обеих моделей. Сравнение двух биомаркерных моделей (sST2 + NT-proBNP, sST2 + Ptx-3 и NT-proBNP + Ptx-3) и модели с тремя биомаркерами позволило найти наиболее точную возможность согласно статистическим параметрам AIC и BIC. В таблице 5 представлены результаты коэффициентов и многофакторный анализ риска модели Кокса для ССС в двухлетнем анализе FU. Наиболее точный прогноз ССС был показан для модели с тремя биомаркерами, однако с низким отношением правдоподобия (LR) 12,45 ($p=0,034$). Следует отметить, что комбинация NT-proBNP и sST2 лишь немного уступала трёхкомпонентной конечной точке с LR 12,44 ($p=0,034$, табл. 6).

Обсуждение

Для рациональной стратификации риска у пациентов с ИМпСТ и получения дополнительной прогностической информации было предположено использовать комбинацию сывороточных биомаркеров, участвующих в различных патологических реакциях при ССС [11]. Большинство мультимаркерных подходов включают добавление новых многообещающих биомаркеров к уже хорошо изученным ФР [12, 13]. Пациенты высокого риска имеют большую продолжительность госпитализации, частоту обращений в поликлинику, частоту имплантаций кардиодефибрилляторов и поэтому им рекомендована другая стратегия вторичной профилактики, реабилитации и т.п.

Вместе со стандартными биомаркерами прогностическая ценность “новых” биомаркеров NT-proBNP (маркер стресса миокарда), sST2 (маркер фиброза и ремоделирования миокарда) и Ptx-3 (маркер воспаления) была проанализирована у 147 пациентов с ИМпСТ в отношении неблагоприятных ССС через 2 года. В настоящем исследовании для конечной точки ССС точка отсечения (cut-off point) для sST2 была $>47,2$ нг/мл (отношение рисков (OR) = 1,000012, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,000-1,001,

$p=0,071$, 68,2%, 50,7%), NT-proBNP $>463,0$ (OR = 1,19, 95% ДИ 1,018-1,32, $p<0,01$, 38,8%, 85,7%). Кривые выживаемости Каплана-Майера выше и ниже точки отсечения показали расхождение кривых для NT-proBNP и sST2, но не для Ptx-3.

В исследовании Bayes-Genis A, et al. (2015) у 1015 пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ sST2 продемонстрировал долгосрочную стратификацию риска у пациентов с различными концентрациями биомаркеров других патогенетических классов в сыворотке крови [10]. Таким образом, отношение риска смерти на основе растворимой формы sST2 составило 1,22 (95% ДИ 1,08-1,37; $p=0,001$) в верхнем терциле NT-proBNP и 2,02 (95% ДИ 1,61-2,52; $p=0,001$) в нижнем терциле NT-proBNP. В многоцентровом исследовании с 1141 амбулаторными пациентами с систолической сердечной недостаточностью риск сердечно-сосудистых исходов был выше при концентрации sST2 $\geq 36,3$ нг/мл по сравнению со sST2 $<22,3$ нг/мл (OR 1,9; 95% ДИ 1,3-2,9; $p=0,002$) [12]. Этот факт свидетельствует о том, что сам по себе sST2 не может рассматриваться как ФР, что было подтверждено в исследовании CLARITY-TIMI [4]. Ehab K, et al. (2016) определяли уровень сывороточного Ptx-3 у пациентов с ИМпСТ. У пациентов с ИМпСТ уровень Ptx-3 был значительно выше, чем у группы сравнения, и его рекомендовали в качестве раннего маркера ИМ [13]. Точка отсечения была 4,35 нг/мл, также ниже, чем в нашем исследовании. Как указано выше, во время ИМ отмечается низкая специфичность sST2 по отношению к конечным точкам [4]. Однако для комбинации sST2 и NT-proBNP прогностическая способность повышалась с 0,82 (95% ДИ 0,77-0,87) до 0,86 (95% ДИ 0,81-0,90, $p=0,017$). Комбинация sST2 и NT-proBNP значительно улучшила точность стратификации риска. Высокий Ptx-3 предсказывал долговременную смертность в нескольких проспективных обсервационных исследованиях [14, 15]. В наших предыдущих исследованиях у пациентов с ИМпСТ уже была показана значимость сочетания биомаркеров sST2 + Ptx-3 + NT-proBNP в диагностике сердечно-сосудистой смертности [2, 9]. В другом схожем по дизайну с нашим исследованием, AUC составлял 0,872 для sST2 (чувствительность 76,27% и специфичность 85,92%) и 0,902 для NT-proBNP (96,61%, 77,69%), а уровни sST2 в сыворотке и NT-proBNP были независимым ФР для ССС [16]. У 1401 пациента с ИМпСТ медиана sST2 составила 48,7 нг/мл, и более высокие значения были связаны с большим избыточным риском смерти и сердечной недостаточности независимо от других прогностических показателей при 5-летнем наблюдении [7].

В настоящем исследовании у 147 пациентов со ИМпСТ в 2-летнем FU-анализе мы исследовали способность сывороточных биомаркеров sST2,

Ptx-3 и NT-proBNP стратифицировать риск развития неблагоприятных ССС. Через 2 года после ИМ NT-proBNP и sST2 по отдельности предсказывали сердечно-сосудистые события, и двухмаркерное сочетание NT-proBNP и sST2 было значимым в прогнозировании ССС (LR=12,44, p=0,034). Трёхкомпонентная комбинированная конечная точка NT-proBNP + sST2 + Ptx-3 (LR=12,45, p=0,033) незначительно превосходила комбинацию NT-proBNP + sST2. Таким образом, была показана эф-

фективность новых биомаркеров в прогнозировании ССС после ИМ в течение 2-летнего периода.

Ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки и короткий период FU, что ограничивает статистические возможности анализа.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101(17):1413-21. doi:10.1136/heartjnl-2014-307310.
- Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin SZ, et al. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2018;24(1):101-7. (In Russ.) Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З. и др. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):101-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107.
- Aydin S, Ugur K, Aydin S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;17;15:1-10. doi:10.2147/VHRM.S166157.
- Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*. 2018;283(6):530-43. doi:10.1111/joim.12756.
- James S, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1146-54. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.056.
- Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, et al. Serum pentraxin 3 levels are associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris. *J Invest Med*. 2013;61(2):278-85. doi:10.2310/JIM.0b013e31827c2971.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
- Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;15;57(7):861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.
- Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550.
- Ibanez B, James S, Agewall S, 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):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, et al. Multimarker testing with ST2 in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):76B-80B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.045.
- Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):183-90. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965020.
- El Melegry EK, Badr EA, El Kersh AM, et al. Pentraxin 3 genotyping in relation to serum levels of pentraxin 3 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*. 2016;13:6-13. doi:10.1016/j.ctsc.2015.11.002.
- Altay S, Cakmak HA, Kemaloglu Oz T, et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction: 5-year prospective cohort study. *Anatol J Cardiol*. 2017;17:202-9. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.7307.
- Akgul O, Baycan OF, Bulut U, et al. Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2015;26:592-7. doi:10.1097/MCA.0000000000000280.
- Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):2677-84. doi:10.1111/jcmm.13183.

Анализ влияния геморрагического пропитывания миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента STАлексеева Я. В.^{1,2}, Вышлов Е. В.^{1,2}, Мочула О. В.¹, Усов В. Ю.¹, Рябов В. В.^{1,2}**Цель.** Оценить влияние геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).**Материал и методы.** В исследование последовательно включено 60 пациентов с первичным ИМпST. На вторые сутки после острого коронарного события всем исследуемым проводилась магнитно-резонансная томография сердца с парамагнитным контрастным усилением. ГПМ визуализировалось как гипointенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме. Далее всем пациентам выполнялся стандартный протокол ЭхоКГ на седьмые сутки после инфаркта миокарда.**Результаты.** Феномен ГПМ встречался у 31 пациента, в 51,6% случаев. При этом наиболее часто, у 22 пациентов (70,9%), ГПМ выявлялось в сочетании с микроваскулярной обструкцией (МВО). У 9 пациентов (29%) из 31 визуализировался изолированный феномен ГПМ. Более низкие значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и объемных показателей ЛЖ ассоциировались с сочетанием МВО и ГПМ. В то же время показатели объемных характеристик и ФВ ЛЖ при изолированном ГПМ были сопоставимы с группой, где феномены микрососудистого повреждения отсутствовали. При количественной оценке ГПМ к площади ЛЖ продемонстрировано, что ГПМ занимает 1% (1-3%). Проведение корреляционного анализа показало умеренную обратную корреляцию между площадью ГПМ и сократительной функцией ЛЖ: чем больше площадь ГПМ, тем ниже ФВ ЛЖ ($R=-0,35$; $p=0,007$).**Заключение.** Проведен анализ влияния разных фенотипов ГПМ на структурно-функциональные показатели миокарда по данным ЭхоКГ в ранний постинфарктный период у пациентов с первичным ИМпST. Показано, что комбинация ГПМ с МВО и изолированное ГПМ по-разному влияют на сократительную функцию ЛЖ. Сочетание ГПМ с МВО является предиктором снижения ФВ ЛЖ и расширения конечно-систолического объема, конечно-систолического индекса, в то время как изолированное ГПМ не влияет на изменение данных показателей. Продемонстрированы корреляции между площадью ГПМ и снижением ФВ ЛЖ, а также увеличением конечно-систолического индекса.**Ключевые слова:** микрососудистое повреждение, феномен геморрагического пропитывания миокарда, ИМпST, инфаркт миокарда.**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам "Влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на течение воспалительного ответа при инфаркте миокарда".**ID исследования:** ClinicalTrials.gov (NCT03677466).¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Алексеева Я. В.* — м.н.с. отделения неотложной кардиологии; ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-0903-0102, Вышлов Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии; доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-3699-4807, Мочула О. В. — к.м.н., м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов, ORCID: 0000-0001-7978-5514, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии; профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
marckova.yanochka@yandex.ru

ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ИП — импульсные последовательности, КСО — конечно-систолический объем, КСИ — конечно-систолический индекс, МВО — микроваскулярная обструкция, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 23.07.2020**Рецензия получена** 12.09.2020**Принята к публикации** 18.09.2020**Для цитирования:** Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Мочула О. В., Усов В. Ю., Рябов В. В. Анализ влияния геморрагического пропитывания миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4032. doi:10.15829/1560-4071-2020-4032**Effect of intramyocardial haemorrhage on structural and functional echocardiographic parameters of myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction with**Aleksееva Ya. V.^{1,2}, Vyshlov E. V.^{1,2}, Mochula O. V.¹, Usov V. Yu.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2}**Aim.** To analyze the effect of intramyocardial haemorrhage (IMH) on the structural and functional echocardiographic parameters of myocardium in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).**Material and methods.** The study included 60 patients with primary STEMI reperfused within 12 hours after symptom onset. On the second day after the event, all subjects underwent gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging(MRI). IMH was visualized as T2-weighted hypointense areas. Subsequently, all patients underwent the standard echocardiography on the 7th day after MI.**Results.** IMH was revealed in 31 patients (51,6%). In 22 patients (70,9%), IMH was accompanied by microvascular obstruction (MVO). In the remaining 9 patients (29%), an isolated IMH phenomenon was visualized. Lower values of left ventricular ejection fraction (LVEF) and LV volume parameters were associated with a combina-

tion of MVO and IMH. At the same time, the indices of volumetric characteristics and LVEF in isolated IMH were the same as in the group without IMH and MVO. It was demonstrated that the IMH occupies 1% (1-3%) of the LV myocardium. Correlation analysis showed a moderate inverse correlation between the IMH area and LV contractile function: the larger the area, the lower the LVEF ($R=-0,35$; $p=0,007$).

Conclusions. The analysis of the influence of different IMH phenotypes on the structural and functional echocardiographic parameters of myocardium in the short-term period after STEMI has shown that the combination of IMH with MVO and isolated IMH have different effects on LV contractile function. The combination of IMH with MVO is a predictor of a decrease in LVEF and increase of end-systolic volume (ESV), while an isolated IMH does not affect these parameters. Correlations between the IMH area and a decrease in LVEF, as well as an increase in ESV, have been demonstrated.

Key words: microvascular injury, intramyocardial haemorrhage, STEMI, myocardial infarction.

Relationships and Activities. This work was supported by a fellowship of the President of the Russian Federation for young scientists and post-graduate students "The influence of microvascular myocardial injury on the course of the inflammatory response in myocardial infarction".

Отсутствие перфузии на микрососудистом уровне, несмотря на восстановление кровотока в эпикардиальной артерии, является лимитирующим фактором реперфузионной терапии при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. Актуализация проблемы микрососудистого повреждения во многом ассоциирована с изучением возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов, перенесших острое коронарное событие. Согласно проведенным исследованиям, МРТ сердца с контрастным усилением — высокочувствительный и специфичный метод, позволяющий визуализировать повреждение на уровне микроциркуляции [2].

На сегодняшний день известно, что микрососудистое повреждение гетерогенно, оно включает в себя несколько феноменов: изолированной микроваскулярной обструкции (МВО), комбинации МВО с геморрагическим пропитыванием миокарда (ГПМ), а также, согласно последним данным, изолированное ГПМ. Необходимо отметить, что до последнего времени ГПМ всегда ассоциировалось с МВО [2]. Однако недавно Reinstadler SJ, et al. была продемонстрирована неоднородность феномена ГПМ, т.к. помимо его комбинации с МВО, была описана группа с изолированным ГПМ [3]. Ранее нами также были показаны разные фенотипы феномена ГПМ у пациентов с первичным ИМпST [4].

Если МВО относится к общепризнанным предикторам патологического ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности, то мнения о ГПМ противоречивы [5-9]. Согласно метаанализу, включающему 9 исследований, возникновение ГПМ рассматривается как прогностически более неблагоприятный фактор, который ассоциирован со снижением сократительной функции и патологическим ремоделированием миокарда. В исследованных работах у всех пациентов встречалась комбинация

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03677466

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Alekseeva Ya. V.* ORCID: 0000-0003-0903-0102, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0002-3699-4807, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Usov V. Yu. ORCID: 0000-0001-7978-5514, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author:
marckova.yanochka@yandex.ru

Received: 23.07.2020 **Revision Received:** 12.09.2020 **Accepted:** 18.09.2020

For citation: Alekseeva Ya. V., Vyshlov E. V., Mochula O. V., Usov V. Yu., Ryabov V. V. Effect of intramyocardial haemorrhage on structural and functional echocardiographic parameters of myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction with. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4032. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4032

ГПМ с МВО [7]. Существует и противоположная точка зрения, согласно которой ГПМ не оказывает значимого воздействия на процессы ремоделирования миокарда [6]. Амбивалентность полученных результатов в отношении ГПМ показывает, что на сегодняшний день не устранен дефицит знаний относительно данного феномена. Дискутабельным сохраняется вопрос, является ли ГПМ только "спутником" или причиной обширного повреждения миокарда. Помимо этого, интерес представляет изучение гетерогенности данного феномена и оценка структурно-функциональных показателей миокарда в зависимости от фенотипа ГПМ.

Цель исследования — оценить влияние ГПМ миокарда на структурно-функциональные показатели миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с первичным ИМпST.

Материал и методы

За период с марта 2018г по февраль 2019г в исследование последовательно включено 60 пациентов с первичным ИМпST, поступивших в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в первые 12 ч от начала заболевания. Всем больным выполнялась экстренная реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии. Для коронарной реперфузии применялись 2 метода — первичное чрескожное коронарное вмешательство ($n=21$) и фармакоинвазивная стратегия ($n=39$). Выбор стратегии реперфузии проводился на догоспитальном этапе согласно рекомендациям по ИМпST [1]. Критериями исключения были отказ пациента, повторный ИМ, выполнение ранее реваскуляризации коронарных артерий, нестабильная гемодинамика, острые психические расстройства, тяжелая сопутствующая патология и противопоказания к выполнению МРТ миокарда. Все пациенты перед включением подписывали информированное добровольное согласие. Протокол исследования был

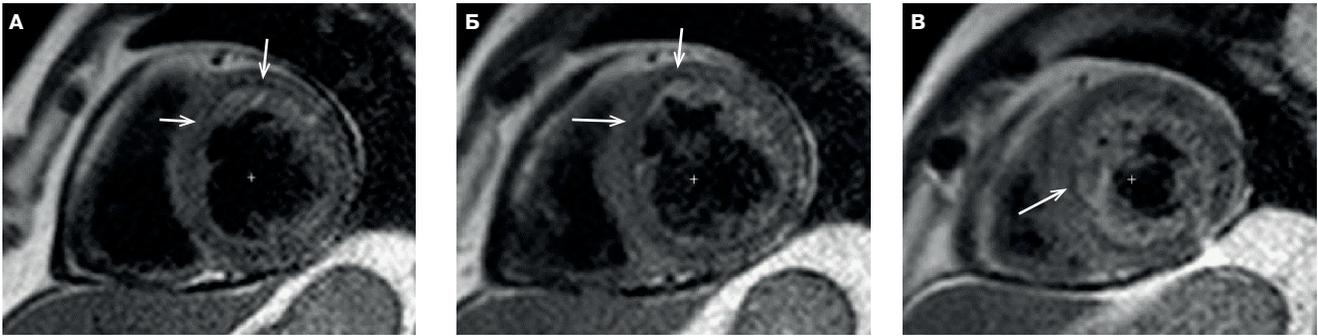


Рис. 1. Геморрагическое пропитывание по МРТ сердца. Короткая ось базального, среднего и апикального (А, Б, В) отделов ЛЖ.
Примечание: стрелками показаны гипоинтенсивные участки в проекции передней стенки ЛЖ (А, Б) и ниже-боковой стенки (Б, В) ЛЖ в режиме T2-WI.

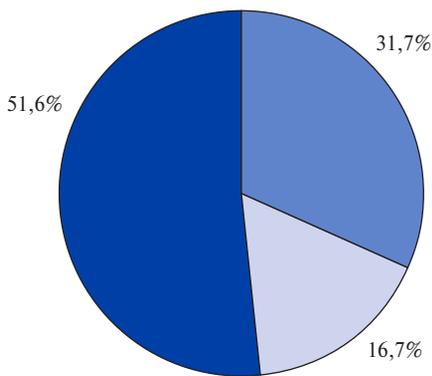


Рис. 2. Распространенность феноменов микрососудистого повреждения у пациентов с первичным ИМnST.

Сокращения: ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, МВО — микроваскулярная обструкция.

одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии.

На вторые сутки после острого коронарного события всем исследуемым проводилась МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением на томографе Toshiba Vantage Titan, с индукцией магнитного поля 1,5 Т. МРТ выполнялась на основе базового кардиологического пакета Cardiac с получением изображений миокарда в синхронизации электрокардиографии и дыхания. Для контрастного исследования был использован контрастный препарат на основе хелатов гадолиния. Протокол МРТ сердца включал стандартные импульсные последовательности (ИП) (ИП TSE T2-взвешенная последовательность “темная кровь”, T1-взвешенная последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани) — по короткой оси в двухкамерной проекции; динамические последовательности (ИП GRE-SSFP “светлая кровь”) — по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух-, четырехкамерной проекции; МРТ с отсроченным контрастированием через 8-15 мин после внутривенного введения контрастного препарата (ИП GRE IR с подбором времени инверсии, TSE

T1) — по короткой оси в двухкамерной проекции, по длинной оси в двух-, четырехкамерной проекции.

ИМ оценивали по следующим критериям: очаговое усиление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях, контрастирование миокарда субэндокардиально или в различной степени трансмуральности стенки левого желудочка (ЛЖ), на изображениях в отсроченную фазу контрастирования в последовательности “Inversion recovery” и накоплению контрастного вещества в сегментах миокарда, соответствующим бассейнам кровоснабжения коронарных артерий. ГПМ визуализировалось как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2 взвешенном режиме (рис. 1). МВО определялась как гипоинтенсивные участки в отсроченную фазу контрастирования в последовательности “Inversion recovery”.

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) в двухмерном режиме по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне двух и четырех камер и по длинной оси ЛЖ) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S (1,5-4,6 МГц). Стандартные ЭхоКГ были оценены через 7 дней после ИМ.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 10. Полученные значения представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей (Q₂₅; Q₇₅). Статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивались с помощью U критерия Mann-Whitney. Для определения значимости различий при множественном сравнении применялся критерий Kruskal-Wallis. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, F-критерия Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась с помощью корреляционного анализа по Spearman R. Для оценки связи различных факторов использовали методы логистической регрессии.

Таблица 1

**Клинико-анамнестические характеристики пациентов,
включенных в исследование в зависимости от наличия феноменов микрососудистого повреждения**

Показатель	Отсутствие микрососудистого повреждения, n=19	Феномен ГПМ, n=31	Феномен ГПМ	
			Изолированный, n=9	Комбинация с МВО, n=22
Возраст (лет)	59 (49-66)	60 (55-68)	65 (62-69)*	62 (55-65)
Пол (м/ж)	15/4	23/8	6/3	17/5
ИМТ (кг/м ²)	26 (24-30)	27,4 (24,2-31)	25,01 (21,5-29,05)*	28,23 (26,7-31)
GRACE (%)	2 (1-3)	2 (1-4)	4 (2-5,5)	2 (1-4)
Время боль-реперфузия (мин)	130 (91-160)	162 (100-275)	113 (100-179)	193 (95-400)
Способ реперфузии (ФИС/первичное ЧКВ)	14/5	15/16	5/4	10/12
Локализация ИМ (n, %)				
Передний	10 (52,6)	20 (64,5)	4 (44,4)	16 (72,7)
Нижний	9 (47,4)	11 (35,5)	5 (55,6)	6 (27,3)
Killip (n, %)				1
I	15 (78,9)	24 (77,4)	8 (88,9)	6 (72,7)
II	4 (21,1)	7 (22,6)	1 (11,1)	6 (27,3)
Q-ИМ (n, %)	10 (52,6)	16 (51,6)	6 (66,7)	10 (52,6)
Кровоток по TIMI ≤1 до ЧКВ (n, %)	1 (5,5)	10 (32,6)	2 (22,2)	8 (36,4)
No-reflow по КАГ после ЧКВ (n, %)	-	3 (9,6)	-	3 (13,6)
Тропонин I, нг/л	4,66 (2,2-34,7)	38,2 (17,3-95,2) [§]	18,7 (17,3-22,8)	46,5 (14,9-98,8) [†]
Площадь поврежденного миокарда по данным МРТ сердца (%)	10 (8-18)	24 (17,5-29) [§]	23,2 (9-25)	24,8 (17,5-35) [†]
Факторы риска ИБС				
Гипертоническая болезнь (n, %)	18 (94,7)	28 (90,3)	8 (88,9)	20 (90,9)
Сахарный диабет (n, %)	2 (10,5)	9 (29)	2 (22,2)	7 (31,8)
Дислипидемия (n, %)	18 (94,7)	30 (96,7)	9 (100)	21 (95,5)
Ожирение (n, %)	6 (31,6)	9 (29)	2 (22,2)	7 (26,3)
Курение (n, %)	16 (84,2)	22 (70,9)	7 (77,8)	15 (68,2)
Лечение на госпитальном этапе				
АСК+Клопидогрел (n, %)	7 (36,9)	14 (45,2)	5 (55,6)	9 (40,9)
АСК+Тикагрелор (n, %)	12 (63,1)	18 (58)	4 (44,4)	14 (63,6)
иАПФ (n, %)	17 (89,5)	29 (93,5)	7 (77,8)	22 (100)
β-адреноблокаторы (n, %)	15 (78,9)	28 (90,3)	6 (66,7)	22 (100)
Статины (n, %)	19 (100)	31 (100)	9 (100)	22 (100)

Примечание: * — $p < 0,05$ — различие между группой с изолированным ГПМ и группой с отсутствием микрососудистого повреждения; [§] — различие между группой ГПМ всего и группой с отсутствием микрососудистого повреждения; [†] — различие между комбинацией ГПМ с МВО и группой с отсутствием микрососудистого повреждения.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, МВО — микроваскулярная обструкция, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФИС — фармакоинвазивная стратегия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Согласно данным МРТ сердца с контрастным усилением, выполненного на вторые сутки после ИМ, общая частота встречаемости микрососудистого повреждения составила 68,3% (n=41). У 10 пациентов повреждение микроциркуляции было представлено изолированным феноменом МВО, что составило 16,7%. Феномен ГПМ встречался у 31 пациента, в 51,6% случаев. При этом наиболее часто, у 22 пациентов (70,9%), ГПМ выявлялось в сочетании с МВО. У 9 пациентов (29%) из 31 визуализировался изолированный феномен ГПМ. У 19 пациен-

тов микрососудистое повреждение отсутствовало, что составило 31,7% случаев, и данные пациенты были выбраны в качестве группы сравнения (рис. 2).

Клинико-анамнестические характеристики пациентов, в зависимости от наличия феномена ГПМ, представлены в таблице 1.

Ранее нами были более подробно описаны характеристики групп в зависимости от фенотипа микрососудистого повреждения [4]. В условии увеличения выборки и детальном рассмотрении ГПМ мы получили аналогичный результат: большие значения тропонина-I и площади повреждения миокарда наблюдались в группе ГПМ. При разделении ГПМ на изолированное и комбинацию с МВО, именно сочетание феноменов показало влияние на измене-

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ на седьмые сутки от первичного ИМпST в зависимости от наличия феномена ГПМ

Показатель	Отсутствие феноменов МВО и/или ГПМ, n=19	Феномен ГПМ, n=31	Феномен ГПМ	
			Изолированный, n=9	Комбинация с МВО, n=22
ФВ ЛЖ, %	64,5 (60-68)	53,9 (48-60) [†]	64 (58,5-66)	52 (48-58)*
КДО, мл	93,5 (80,5-108)	100 (89-120)	92 (86-105)	115 (95-133)
КСО, мл	35,5 (28,5-43)	47 (35-61) [†]	33,5 (31,5-39,5)	53 (40-66)*
КДИ, мл/м ²	49,9 (43,5-54,3)	54,2 (46,8-60,6)	49,3 (45,2-56,6)	57,2 (50,9-67,7)
КСИ, мл/м ²	19,5 (16,1-22,4)	25,3 (19,4-32,9) [†]	19,1 (16,6-23,3)	28,2 (22,3-33,7)*
ИНЛС, усл. ед.	1,22 (1,0-1,5)	1,44 (1,25-1,75) [†]	1,19 (1,19-1,44)	1,44 (1,12-1,75)*
УО, мл	58 (48-67)	58 (47-65)	57 (53-66,5)	60 (49-75)
ММ, г	197,5 (167-232)	204 (174-240)	176,5 (169-206)	208 (181-243)
ИММ, г/м ²	97 (93-123)	107 (96-127)	103 (92-109)	113 (98-133)

Примечание: [†] — p<0,05 — различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и феноменом ГПМ (всего); * — p<0,05 — различие между группой с отсутствием микрососудистого повреждения и изолированным феноменом ГПМ.

Сокращения: ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, МВО — микроваскулярная обструкция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КДИ — конечно-диастолический индекс, КСИ — конечно-систолический индекс, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, УО — ударный объем, ММ — масса миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, усл. ед. — условные единицы.

ние перечисленных показателей. Также сохраняется ранее описанная тенденция к наличию более длительного периода ишемии в группе ГПМ с МВО. По данным коронароангиографии, феномен no-reflow встречался у троих пациентов, все случаи относились к группе комбинации МВО с ГПМ по данным МРТ. Помимо этого, в группе сочетания ГПМ с МВО наблюдалась тенденция к более частому отсутствию кровотока в эпикардиальной артерии (TIMI ≤1) до проведения ангиопластики в сравнении с пациентами с отсутствием микрососудистого повреждения. При проведении сравнительного анализа группы с изолированным ГПМ и отсутствием микрососудистого повреждения выявлены статистически значимые отличия по возрасту и индексу массы тела: пациенты были старше и с меньшей массой тела.

Структурно-функциональные параметры ЛЖ по данным ЭхоКГ в зависимости от наличия феномена ГПМ в ранний постинфарктный период представлены в таблице 2. Вне зависимости от наличия поражения микрососудистого русла интегральные показатели ЭхоКГ значимо не отличались от нормальных значений. Возможно, это обусловлено включением в исследование не тяжелых пациентов и ранним выполнением реперфузионной терапии.

Наличие ГПМ независимо ассоциировалось с более низкими показателями фракции выброса (ФВ) ЛЖ (53,9% [48-60] vs 64,5% [60-68]; p=0,002), увеличением размеров конечно-систолического объема (КСО) (47 мл [35-61] vs 35,5 мл [28,5-43]; p=0,02) и конечно-систолического индекса (КСИ) (25,3 мл/м² [19,4-32,9] vs 19,5 мл/м² [16,1-22,4], p=0,005), в отличие от пациентов, у которых микрососудистое повреждение отсутствовало (табл. 2). При оценке конечно-диастолических размеров статически значимых различий между группами обнаружено не было. Показатели индекса нарушения локальной сократи-

мости (ИНЛС) были выше в группе с наличием ГПМ (1,22 [1,0-1,5] vs 1,44 [1,25-1,75]; p=0,007).

При разделении пациентов на группы изолированного ГПМ и комбинации ГПМ с МВО обнаружено различное влияние на сократительную функцию миокарда и объемные показатели ЛЖ. Более низкие значения ФВ ЛЖ (52% [48-58] vs 64,5% [60-68]) и увеличение КСО (53 мл [40-66] vs 35,5 мл [28,5-43]), КСИ (28,2 мл/м² [22,3-33,7] vs 19,5 мл/м² [16,1-22,4]) ассоциировались с сочетанием МВО и ГПМ. В то же время показатели объемных характеристик и ФВ ЛЖ при изолированном ГПМ были сопоставимы с группой, где феномены микрососудистого повреждения отсутствовали. Аналогичные результаты были продемонстрированы и при анализе ИНЛС. Показатель ИНЛС был значимо выше в группе комбинации МВО с ГПМ, при изолированном ГПМ подобной корреляции не наблюдалось.

Используя логистический регрессионный анализ, было показано, что сочетание феноменов ГПМ и МВО является предиктором снижения сократительной функции ЛЖ в ранний постинфарктный период (отношение шансов =1,1; 95% доверительный интервал 1,02-1,19; p=0,005). Влияние изолированного ГПМ на ФВ ЛЖ не достигло статистической значимости (1,08; 0,99-1,18; p=0,07).

Помимо самого факта наличия ГПМ оценивалось влияние его площади на сократительную функцию ЛЖ. При количественной оценке ГПМ к площади ЛЖ продемонстрировано, что ГПМ занимает 1% (1-3%). Площадь ГПМ была сопоставима как в комбинации с МВО, так и при изолированном варианте: 1% (0,6-2,2) vs 1% (0,7-1,4).

Проведение корреляционного анализа показало умеренную обратную корреляцию между площадью ГПМ и сократительной функцией ЛЖ: чем больше площадь ГПМ, тем ниже ФВ ЛЖ (R=-0,35; p=0,007)

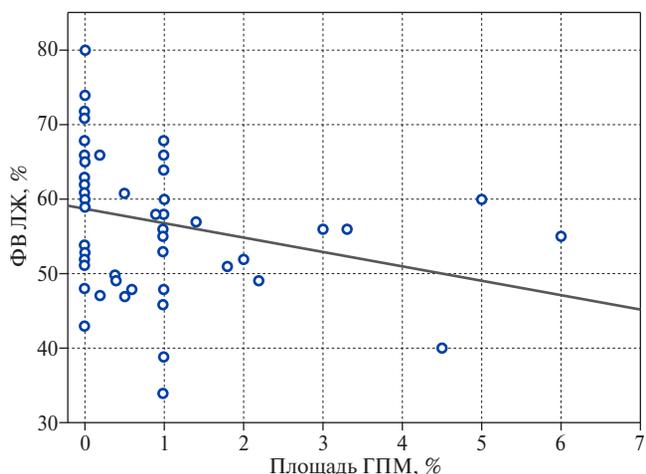


Рис. 3. График взаимосвязи между площадью ГПМ и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ через 7 дней после ИМ.

Сокращения: ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, ЛЖ — левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

(рис. 3). Оценивая отдельно влияние площади ГПМ на ФВ ЛЖ при изолированном варианте подобной зависимости выявлено не было, однако это может быть обусловлено малым количеством наблюдений. При анализе размера ГПМ на объемные показатели ЛЖ установлены прямые положительные корреляции с размером КСИ ($R=0,29$; $p=0,02$), которые также не подтверждались при прицельном рассмотрении пациентов с изолированным ГПМ (рис. 4).

Обсуждение

Несмотря на то, что микрососудистое повреждение при ИМ исследовано во многих аспектах, сохраняется актуальность изучения феномена ГПМ. До сих пор не ясным остается механизм формирования данного феномена, а также продолжают дискуссии, является он причиной или результатом реперфузионно-ишемической травмы. Согласно наиболее распространенной точке зрения, развитие ГПМ связывают с появлением необратимой МВО, в связи с чем ассоциируют его с тяжелой микрососудистой дисфункцией [7, 10-13].

Распространенность феномена ГПМ, по данным проведенных исследований, широкая. Данный феномен визуализируют у 30-60% пациентов с ИМпСТ [10, 13]. По результатам нашей работы, ГПМ выявлялось в 51,6% случаев. Продемонстрировано, что ГПМ гетерогенно и наиболее часто ассоциировано с МВО. Однако в 15% случаев встречался изолированный феномен ГПМ. Схожие данные по визуализации изолированного ГПМ были описаны в единственном недавно опубликованном исследовании Reinstadler SJ, et al., где ГПМ без МВО выявлялось у 2% пациентов [3]. Прицельного изучения данного фенотипа феномена ГПМ не проводилось. Анализируя причину более частой встречаемости изолированного ГПМ в вы-

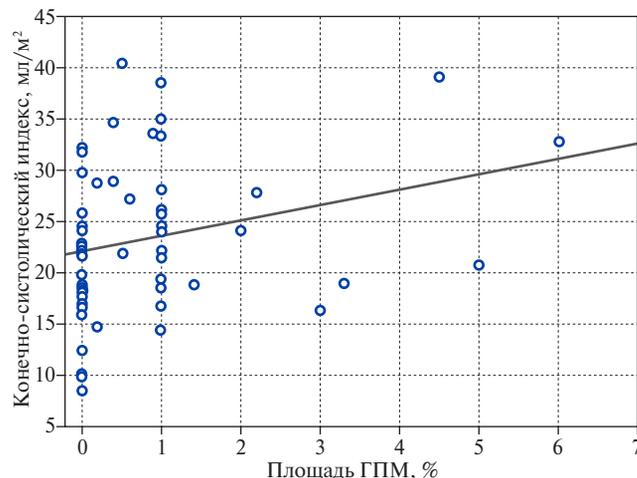


Рис. 4. График взаимосвязи между площадью ГПМ и КСИ ЛЖ по данным ЭхоКГ через 7 дней после ИМ.

Сокращения: ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, ЛЖ — левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

полненном исследовании, было выдвинуто предположение о наличии взаимосвязи между применением фармакоинвазивной стратегии и развитием изолированного ГПМ, однако корреляций получено не было, что может быть обусловлено небольшой выборкой. Вторым возможным объяснением является ограничения режима T2, который применялся в нашей работе, т.к. доказано, что T2* более чувствителен и специфичен для визуализации ГПМ [11]. В связи с этим применение T2 режима могло способствовать принятию артефактов за феномен ГПМ.

Планируя данное исследование, мы ожидали, что присутствие ГПМ приводит к значимому ухудшению сократимости и быстрому прогрессированию патологического ремоделирования миокарда. Анализ результатов показал, что снижение ФВ ЛЖ и увеличение объемных показателей ЛЖ независимо коррелирует с наличием именно комбинации ГПМ с МВО. Выявленные закономерности подтверждают опубликованные данные относительно влияния ГПМ на сократимость ЛЖ, т.к. в проведенных исследованиях ГПМ во всех случаях встречалось в комбинации с МВО, поэтому ГПМ ассоциировали с прогнозированием снижения ФВ ЛЖ, а также прогрессивным изменением его геометрии [2, 11-13]. Принципиально новым является то, что мы показали, что в группе изолированного ГПМ, напротив, не было выявлено влияния на сократительную функцию и объемные показатели ЛЖ. Кроме того, структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ в группе с изолированным ГПМ были сопоставимы с группой, где микрососудистое повреждение отсутствовало.

Продемонстрировано, что значения площади ГПМ по отношению к площади ЛЖ составляют 1% (1-3%). Однако несмотря на малый размер ГПМ, со-

гласно исследованиям показано, что сам факт наличия ГПМ связан с большим размером ИМ, патологическим ремоделированием, систолической дисфункцией и неблагоприятным клиническим исходом. Важно отметить, что перечисленные закономерности также были установлены при изучении именно комбинации ГПМ с МВО [2, 7, 13]. В связи с чем ряд авторов полагают, что оценка МВО и ее площадь играют более значимую роль в процессах заживления инфарктированного участка и ремоделирования миокарда. Так, в работе Ma M, et al. показано, что размер МВО, вне зависимости от наличия и размера ГПМ, имеет более выраженную корреляцию с размером поврежденного миокарда [6]. Влияние площади изолированного ГПМ на ФВ ЛЖ не оценивалось ни в одном из исследований. По данным нашей работы показано, что если не разделять феномены на изолированный и комбинацию, площадь ГПМ коррелирует со снижением ФВ и расширением КСИ ЛЖ. Однако при прицельном рассмотрении площади изолированного ГПМ на структурно-функциональные показатели ЛЖ, аналогичных зависимостей не показано.

Изучение МРТ сердца у пациентов с ИМ в качестве диагностического инструмента является относительно новым направлением в кардиологии. Возможность данного метода неинвазивно прижизненно визуализировать разные фенотипы микрососудистого повреждения продемонстрировала существующий барьер на пути изучения процессов ремоделирования миокарда. В связи с чем актуальными являются вопросы: изолированное ГПМ и комбинация ГПМ с МВО — звенья одного процесса и появление какого из феноменов микрососудистого повреждения или именно их комбинации в большей

степени ассоциировано с развитием патологического ремоделирования миокарда, а также как мы можем повлиять на повреждение микрососудистого русла? Вероятно, что экстравазация эритроцитов в миокард, лежащая в основе ГПМ, является только пустковым механизмом, провоцирующим каскад реакций, приводящих к выраженным структурно-функциональным изменениям в сердце. Поэтому интерес представляет дальнейшее изучение ГПМ, в особенности, в аспекте его влияния на хроническое асептическое воспаление.

Ограничения исследования. Малое количество наблюдений в группе с изолированным ГПМ; отсутствие технической возможности применения T2* режима МРТ.

Заключение

Проведен анализ влияния разных фенотипов ГПМ на структурно-функциональные показатели миокарда по данным ЭхоКГ в ранний постинфарктный период у пациентов с первичным ИМпСТ. Показано, что комбинация ГПМ с МВО и изолированное ГПМ по-разному влияют на сократительную функцию ЛЖ. Сочетание ГПМ с МВО является предиктором снижения ФВ ЛЖ и расширения КСО, КСИ, в то время как изолированное ГПМ не влияет на изменение данных показателей. Продемонстрированы корреляции между площадью ГПМ и снижением ФВ ЛЖ, а также увеличением КСИ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам “Влияние феноменов микрососудистого повреждения миокарда на течение воспалительного ответа при инфаркте миокарда”.

Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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.
- Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Recent Advances, Controversies, and Future Directions*. *Circulation*. 2018;137:1949-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693.
- Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2019;20:138-46. doi:10.1093/ehjci/jej101.
- Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Ryabov VV, et al. Phenomenons of microvascular injury in primary myocardial infarction with ST-segment elevation. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2019;14(2):54-60. (In Russ.) Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. и др. Феномены микрососудистого повреждения миокарда при первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиологический вестник*. 2019;14(2):54-60. doi:10.17116/Cardiobulletin20191402154.
- Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship Between Microvascular Obstruction and Adverse Events Following Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-segment Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Data Pooled Analysis From Seven Randomized Trials. *European Heart Journal*. 2017;38(47):3502-10. doi:10.1093/eurheartj/ehx414.
- Ma M, Diao K, Yang Z, et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *An observational cohort study*. *Medicine*. 2018;97(30):e11617. doi:10.1097/MD.00000000000011617.
- Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, et al. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(9):940-52. doi:10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
- Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction. *European Radiology*. 2019;(29):2369-77. doi:10.1007/s00330-018-5895-z.
- Karimianpour A, Maran A. Advances in Coronary No-Reflow Phenomenon — a Contemporary Review. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018;20:44. doi:10.1007/s11883-018-0747-5.
- Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, et al. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(3):156-67. doi:10.1038/nrcardio.2014.188.
- Amier RP, Tijssen RYG, Teunissen PFA, et al. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e005651. doi:10.1161/JAHA.117.005651.
- Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfed acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30:1440-9. doi:10.1093/eurheartj/ehp093.
- Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfed ST-Segment-Elevation myocardial infarction. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2016;9:2-59. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004148.

Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом

Кутихин А. Г., Шишкова Д. К., Хрячкова О. Н., Фролов А. В., Шабаев А. Р., Загородников Н. И., Маркова В. Е., Богданов Л. А., Осев Н. Ю., Индукаева Е. В., Груздева О. В.

Цель. Изучить механизмы формирования кальций-фосфатных бионов (КФБ), являющихся одним из триггеров дисфункции эндотелия, в крови пациентов с коронарным (КоА) и каротидным атеросклерозом (КаА) в сравнении со здоровыми донорами крови.

Материал и методы. В исследование было включено 264 субъекта: 88 пациентов с гемодинамически значимым (потребовавшим проведения каротидной эндартерэктомии вследствие ишемического инсульта (n=44) или хронической ишемии головного мозга (n=44)) КаА, 88 пациентов с гемодинамически значимым (ставшим причиной стабильной ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда (ИМ)) КоА и 88 участников эпидемиологического исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study), не имеющих гемодинамически значимого КаА по данным ультразвукового исследования и симптоматического КоА. У включенных в исследование пациентов определялись параметры системного минерального гомеостаза: уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, а также концентрации общего белка и ингибиторов внескелетной кальцификации альбумина и фетуина-А в сыворотке крови. Помимо этого, посредством перенасыщения (+2 ммоль/л) сыворотки крови пациентов солями кальция (CaCl₂) и фосфора (Na₂HPO₄) с последующей инкубацией при 37° С в течение 24 ч определялась ее склонность к формированию КФБ в сравнении с контрольной сывороткой.

Результаты. Выявлено, что пациенты с КаА (как нестабильным, т.е. вызвавшим ишемический инсульт, так и стабильным) и ИМ характеризуются повышенной склонностью сыворотки крови к формированию КФБ, а также сниженной концентрацией общего белка и альбумина в сочетании с повышенным уровнем ионизированного кальция. Корреляционный анализ позволил выявить, что формирование КФБ в сыворотке крови ассоциировано со снижением общего белка и альбумина. Таким образом, при истощении белкового депо в крови повышается уровень свободных ионов кальция, нейтрализуемых далее путем формирования КФБ, являющихся вторичным депо ионов кальция.

Заключение. Формирование КФБ в сыворотке крови обусловлено вызванным снижением концентрации общего белка и альбумина, повышением уровня ионизированного кальция и ассоциировано с развитием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах, включая прогрессирование КоА от стабильной ишемической болезни сердца до ИМ.

Ключевые слова: атеросклероз, дисфункция эндотелия, минеральный гомеостаз, фосфат кальция, кальций-фосфатные бионы.

Отношения и деятельность. Работа (дизайн, проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных) выполнена в рамках поискового научного исследования (ПНИ) № 2020_419_29 "Определение склонности сыворотки крови пациентов с коронарным и мультифокальным атеросклерозом к формированию эндогенных кальций-фосфатных наночастиц, триггера дисфункции эндотелия и атеросклероза", выполняемого НИИ КПССЗ.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Кутихин А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857, Шишкова Д. К.* — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-1518-3888, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Фролов А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-2366-6545, Шабаев А. Р. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9734-8462, Загородников Н. И. — аспирант, ORCID: 0000-0003-3539-0291, Маркова В. Е. — лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6652-5745, Богданов Л. А. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4124-2316, Осев Н. Ю. — лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: нет, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shishkovadk@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КаА — каротидный атеросклероз, КоА — коронарный атеросклероз, КФБ — кальций-фосфатные бионы, ОШ — отношение шансов, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХПН — хроническая почечная недостаточность, FDR — false discovery rate.

Рукопись получена 05.05.2020

Рецензия получена 20.05.2020

Принята к публикации 06.06.2020



Для цитирования: Кутихин А. Г., Шишкова Д. К., Хрячкова О. Н., Фролов А. В., Шабаев А. Р., Загородников Н. И., Маркова В. Е., Богданов Л. А., Осев Н. Ю., Индукаева Е. В., Груздева О. В. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3881. doi:10.15829/1560-4071-2020-3881

Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis

Kutikhin A. G., Shishkova D. K., Khryachkova O. N., Frolov A. V., Shabaev A. R., Zagorodnikov N. I., Markova V. E., Bogdanov L. A., Osyayev N. Yu., Indukaeva E. V., Gruzdeva O. V.

Aim. To study the formation of calcium phosphate bions (CPB), a trigger of endothelial dysfunction in the patients with coronary and carotid atherosclerosis as compared to healthy blood donors.

Material and methods. The study included 264 individuals: 88 patients with cerebrovascular disease who underwent carotid endarterectomy due to ischemic stroke (n=44) or chronic cerebral ischemia (n=44); 88 patients with coronary artery disease (44 patients with stable angina requiring coronary artery bypass graft surgery and 44 patients with myocardial infarction); 88 healthy volunteers enrolled into Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study who did not have symptomatic coronary or hemodynamically relevant carotid atherosclerosis as measured by ultrasound. We further measured serum parameters defining mineral homeostasis: total and ionized calcium, phosphate, total protein, albumin, and fetuin-A. We also determined serum calcification propensity by means of supersaturation (+2 mmol/L) with CaCl_2 and Na_2HPO_4 followed by incubation at 37° C for 24 hours.

Results. Patients with carotid atherosclerosis (either with ischemic stroke or chronic cerebral ischemia) or myocardial infarction were characterized by an increased calcification propensity in combination with reduced total protein and albumin and elevated ionized calcium. Correlation analysis revealed that serum calcification was associated with a decrease in serum total protein and albumin. Therefore, depletion of serum protein mineral depot leads to the elevation of ionized calcium which is further aggregated into calcium phosphate bions, a secondary mineral depot.

Conclusion. Formation of CPB in the serum is induced by an elevation of ionized calcium caused by a reduction of total protein and albumin and is associated with increased risk and progression of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, endothelial dysfunction, mineral homeostasis, calcium phosphate, calcium phosphate bions.

Relationships and Activities. The work (design, experiments, analysis and interpretation of data) was carried out as part of an exploratory research № 2020_419_29 "Determination of the propensity of blood serum of patients with coronary and multifocal atherosclerosis to form endogenous calcium-phosphate nanoparticles, a trigger of endothelial dysfunction and atherosclerosis", performed by the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857, Shishkova D. K.* ORCID: 0000-0002-1518-3888, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Frolov A. V. ORCID: 0000-0003-2366-6545, Shabaev A. R. ORCID: 0000-0002-9734-8462, Zagorodnikov N. I. ORCID: 0000-0003-3539-0291, Markova V. E. ORCID: 0000-0002-6652-5745, Bogdanov L. A. ORCID: 0000-0003-4124-2316, Osyayev N. Yu. ORCID: none, Indukaeva E. V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X.

*Corresponding author: shishkovadk@gmail.com

Received: 05.05.2020 **Revision Received:** 20.05.2020 **Accepted:** 06.06.2020

For citation: Kutikhin A. G., Shishkova D. K., Khryachkova O. N., Frolov A. V., Shabaev A. R., Zagorodnikov N. I., Markova V. E., Bogdanov L. A., Osyayev N. Yu., Indukaeva E. V., Gruzdeva O. V. Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3881. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3881

Перенасыщение крови ионами кальция (Ca^{2+}) и фосфора (PO_4^{3-}) ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [1-3], однако патофизиологические основы данной клинико-эпидемиологической связи остаются неясными. В ответ на превышение физиологических уровней кальция и фосфора в результате действия минерального шаперона фетуина-А происходит агрегация избыточных минеральных ионов в кальций-фосфатные бионы (КФБ) [4, 5], которые, защищая организм от внескелетной, в т.ч. сосудистой кальцификации, далее необратимо интернализируются эндотелиальными клетками [6], вызывая пермеабиллизацию их лизосомальной мембраны [7] и приводя к неспецифическому провоспалительному ответу и клеточной гибели [6]. В сочетании данные процессы приводят к формированию патологического микроокружения, потенцирующего развитие дисфункции эндотелия [6] и воспаления адвентиции [8]; данные последствия, в свою очередь, вносят существенный вклад в формирование неоинтимы.

Хотя корреляция между повышенным уровнем КФБ в сыворотке крови и повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти, ожидаемая при выраженном участии данных частиц в патогенезе дисфункции эндотелия и сосудов-

того воспаления, впервые была выявлена у пациентов с хронической болезнью почек [9, 10], последние исследования указывают на ее присутствие и у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и без почечной дисфункции [11], предполагая общий и единый патофизиологический механизм.

Целью текущей работы было изучение связи формирования КФБ в сыворотке крови с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и различной степени прогрессирования, а также расшифровка обуславливающих данный эффект патогенетических механизмов у указанных когорт пациентов.

Материал и методы

В исследование было включено 264 субъекта: 1) 88 пациентов, поступивших в нейрохирургическое отделение ГБУЗ КО "КОККД им. акад. Л.С. Барбараша" с гемодинамически значимым (потребовавшим проведения каротидной эндартерэктомии вследствие ишемического инсульта (ИИ) (n=44) или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) (n=44)) каротидным атеросклерозом (КаА); 2) 44 пациента, поступивших в кардиохирургическое отделение НИИ КПССЗ с потребовавшей коронарного шунтирования стабильной ИБС, а также 44 пациента, поступивших

в кардиологическое отделение ГБУЗ КО “КОККД им. акад. Л. С. Барбараша” с инфарктом миокарда (ИМ); 3) 88 участников эпидемиологического исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study), обследованных на базе НИИ КПССЗ и не имеющих гемодинамически значимого (стеноз >50% просвета сосуда) КаА по данным ультразвуковой доплерографии и симптоматического коронарного атеросклероза (КоА) в анамнезе. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (дата заседания 10.09.2018, протокол № 100920180-ЛФАА). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Таким образом, критериями включения в исследование были 1) проведенная пациенту каротидная эндартерэктомия вследствие ХИГМ или ИИ, либо проведенное пациенту коронарное шунтирование по поводу стабильной ИБС, либо госпитализация по поводу ИМ, либо участие в эпидемиологическом исследовании PURE с заполнением соответствующих анкет и отсутствием КаА и КоА по вышеперечисленным критериям; 2) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерием исключения было неполное прохождение запланированных исследований независимо от причины (с обязательной заменой участника исследования). Гендерно-возрастные характеристики, коморбидные патологии и лекарственный анамнез включенных в исследование субъектов приведены в таблице 1.

У включенных в исследование пациентов при помощи автоматизированного биохимического анализатора Konelab 60i (Thermo Scientific) определялись параметры, определяющие системный минеральный гомеостаз: уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, а также концентрации общего белка и альбумина. Концентрация фетуина-А в сыворотке крови определялась посредством иммуноферментного анализа (RD191037100, BioVendor) согласно протоколу производителя на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific). Для определения склонности сыворотки крови к формированию КФБ в 96-луночные плоскодонные культуральные планшеты (92696, Techno Plastic Products) раскапывали по 100 мкл сыворотки пациента на лунку с последующим выделением контрольной лунки (+4 мкл предварительно отфильтрованной через поры диаметром 220 нм стерильной бидистиллированной воды) и экспериментальной лунки с предварительно отфильтрованными через поры диаметром 220 нм растворами солей кальция и фосфора (+2 мкл 0,1 М CaCl₂ и +2 мкл 0,1 М Na₂HPO₄). Далее планшеты инкубировали

в течение 24 ч (МСО-18AIC, Sanyo) при температуре тела человека (37° С), поддержании атмосферы 95% воздуха: 5% CO₂ для поддержания pH и высокой влажности для предотвращения высыхания содержимого лунок. После этого во всех лунках измеряли оптическую плотность на длине волны 650 нм на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific) и вычитали фоновый шум путем вычитания значений контрольной сыворотки из значений экспериментальной.

Сравнения между двумя группами проводили по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков и по критерию Манна-Уитни при анализе количественных признаков. Сравнения между тремя группами проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса, при этом поправка на множественные сравнения выполнялась посредством двухэтапного расчета средней доли ложных отклонений гипотез по Беньямини, Кригеру и Йекутиели (false discovery rate, FDR). В этом случае анализировались значения q (значения p, скорректированные с учетом FDR). Корреляционный анализ также выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software) с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Кроме того, проводили анализ отношения шансов (ОШ) наличия гемодинамически значимого КаА или КоА, а также их нестабильных форм (ИИ и ИМ, соответственно) в зависимости от их вхождения в различные процентиля уровней параметров минерального гомеостаза в онлайн-калькуляторе MedCalc (MedCalc Software, https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Значения p или q (в случае применения критерия Краскела-Уоллиса с FDR-поправкой) <0,05 (вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу в менее чем 5%) признавались статистически значимыми.

Результаты

Повышение склонности сыворотки крови к формированию бионов наблюдалось как у пациентов с КаА независимо от его клинической манифестации (стабильная ХИГМ и нестабильный ИИ), так и у пациентов с нестабильным КоА (ИМ) (рис. 1). В то же время данное увеличение имело лишь характер статистически незначимой тенденции у пациентов со стабильной ИБС (рис. 1).

С целью изучения механизмов, обуславливающих данный эффект, были измерены уровни основных параметров минерального гомеостаза — общего и ионизированного кальция, фосфора, общего белка, альбумина и фетуина-А. Несмотря на снижение уровня общего кальция у пациентов с КаА и КоА, у данных групп отмечалось статистически значимое повышение уровня свободного (ионизированного) кальция, а также выраженные снижение концен-

Таблица 1

Гендерно-возрастные характеристики, коморбидные патологии и лекарственный анамнез включенных в исследование субъектов

Группа пациентов/изучаемый сопутствующий фактор	Пациенты с ХИГМ	Пациенты с ИИ	Р	Пациенты со стабильной ИБС	Пациенты с ИМ	Р	Пациенты с КаА	Пациенты с КоА	Р	Пациенты с ССЗ	Здоровые доноры крови	Р
Гендерно-возрастные характеристики												
Мужской пол	26/44 (59,09%)	31/44 (70,46%)	0,37	35/44 (79,55%)	30/44 (68,19%)	0,33	57/88 (64,77%)	65/88 (73,86%)	0,25	122/176 (69,3%)	51/88 (58,0%)	0,09
Возраст	6,70 (61,0-73,7)	64,50 (59,25-70,0)	0,07	64,0 (58,0-69,0)	63,0 (56,7-71,7)	0,95	66,0 (61,0-72,0)	64,0 (58,0-69,0)	0,09	65,0 (60,0-71,0)	63,0 (57,2-67,0)	0,01
Сопутствующие заболевания или патологические состояния												
Артериальная гипертензия	41/43 (95,3%)	39/41 (95,1%)	0,64	38/42 (90,5%)	26/31 (83,9%)	0,62	80/84 (95,2%)	64/73 (87,7%)	0,15	144/157 (91,7%)	31/88 (35,2%)	0,01
Хроническая сердечная недостаточность	36/43 (83,7%)	37/41 (90,2%)	0,57	41/42 (97,6%)	12/31 (38,7%)	0,01	73/84 (86,9%)	53/73 (72,6%)	0,04	126/157 (80,2%)	3/88 (3,4%)	0,01
Хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма	3/43 (7,0%)	7/41 (17,1%)	0,27	0/42 (0,0%)	4/31 (12,9%)	0,06	10/84 (11,9%)	4/73 (5,5%)	0,26	14/157 (8,9%)	11/88 (12,5%)	0,50
Курение	2/43 (4,6%)	6/41 (14,6%)	0,24	18/42 (42,9%)	20/31 (64,5%)	0,11	8/84 (9,5%)	38/73 (52,0%)	0,01	46/157 (29,3%)	22/88 (25,0%)	0,57
Хроническая болезнь почек	4/43 (9,3%)	4/41 (9,8%)	0,76	9/42 (21,4%)	3/31 (9,7%)	0,31	8/84 (9,5%)	12/73 (16,4%)	0,29	20/157 (12,7%)	6/88 (6,8%)	0,22
Сахарный диабет	10/43 (23,2%)	13/41 (31,7%)	0,53	12/42 (28,6%)	6/31 (19,4%)	0,53	23/84 (27,4%)	18/73 (24,7%)	0,84	41/157 (26,1%)	3/88 (3,4%)	0,01
Избыточная масса тела	25/43 (58,1%)	20/41 (48,8%)	0,52	18/42 (42,9%)	3/31 (9,7%)	0,01	45/84 (53,6%)	21/73 (28,8%)	0,01	66/157 (42,0%)	30/88 (34,1%)	0,28
Ожирение	5/43 (11,6%)	9/41 (22,0%)	0,33	16/42 (38,1%)	14/31 (45,2%)	0,71	14/84 (16,7%)	30/73 (41,0%)	0,01	44/157 (28,0%)	40/88 (45,4%)	0,01
Количественные показатели												
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 (24,2-32,0)	26,3 (24,6-32,8)	0,88	28,71 (25,9-31,8)	27,0 (23,0-33,0)	0,29	26,9 (24,5-32,1)	28,5 (24,4-32,3)	0,81	27,8 (24,5-32,2)	28,8 (25,3-32,4)	0,25
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	73,0 (60,0-82,0)	77,0 (66,0-91,5)	0,13	87,0 (70,7-96,5)	84,0 (65,0-96,0)	0,67	74,0 (63,2-87,7)	86,0 (66,5-96,0)	0,01	78,0 (65,0-92,0)	90,0 (77,0-98,0)	0,01
Фракция выброса левого желудочка, %	64,0 (60,5-65,5)	65,0 (64,0-67,0)	0,10	62,0 (48,0-65,0)	52,0 (45,0-61,0)	0,01	64,0 (62,0-65,7)	55,0 (46,0-63,0)	0,01	62,0 (52,5-65,0)	-	-
Число пораженных коронарных артерий по данным коронарной ангиографии	-	-	-	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,01	-	2,0 (2,0-3,0)	-	-	-	-
Процент стеноза брахиоцефальных артерий	75,0 (70,0-83,5)	86,0 (75,5-95,0)	0,01	-	-	-	80,0 (70,0-90,0)	-	-	-	-	-
Лекарственный анамнез до поступления в стационар (клиника НИИ КПССЗ или БУЗ КО "КОКК Д. им. акад. Л. С. Барбараша"												
Антиагреганты	25/43 (58,1%)	15/41 (36,6%)	0,08	33/42 (78,6%)	16/31 (51,6%)	0,03	40/84 (47,6%)	49/73 (67,1%)	0,02	89/157 (56,7%)	15/88 (17,0%)	0,01
Бета-адреноблокаторы	16/43 (37,2%)	13/41 (31,7%)	0,76	28/42 (66,7%)	14/31 (45,2%)	0,11	29/84 (34,5%)	42/73 (57,5%)	0,01	71/157 (45,2%)	7/88 (8,0%)	0,01
Ингибиторы АПФ	7/43 (16,3%)	3/41 (7,3%)	0,35	17/42 (40,5%)	11/31 (35,5%)	0,85	10/84 (11,9%)	28/73 (38,4%)	0,01	38/157 (24,2%)	13/88 (14,8%)	0,11
Статины	29/43 (67,4%)	14/41 (34,1%)	0,01	35/42 (83,3%)	18/31 (58,1%)	0,03	43/84 (51,2%)	53/73 (72,6%)	0,01	96/157 (61,1%)	4/88 (4,5%)	0,01
Нитраты	0/43 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0,91	2/42 (4,8%)	0/31 (0,0%)	0,61	0/84 (0,0%)	2/73 (2,7%)	0,41	2/157 (1,3%)	0/88 (0,0%)	0,75
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	16/43 (37,2%)	5/41 (12,2%)	0,02	16/42 (38,1%)	8/31 (25,8%)	0,39	21/84 (25,0%)	24/73 (32,9%)	0,36	45/157 (28,7%)	10/88 (11,4%)	0,01
Антагонисты альдостерона	2/43 (4,7%)	1/41 (2,4%)	0,96	3/42 (7,1%)	1/31 (3,2%)	0,83	3/84 (3,6%)	4/73 (5,5%)	0,85	7/157 (4,5%)	0/88 (0,0%)	0,11
Блокаторы кальциевых каналов	14/43 (32,5%)	5/41 (12,2%)	0,05	19/42 (45,2%)	9/31 (29,0%)	0,24	19/84 (22,6%)	28/73 (38,4%)	0,05	47/157 (29,9%)	7/88 (8,0%)	0,01
Диуретики	0/43 (0,0%)	1/41 (2,4%)	0,97	7/42 (16,7%)	4/31 (12,9%)	0,91	1/84 (1,2%)	11/73 (15,1%)	0,01	12/157 (7,6%)	6/88 (6,8%)	0,99
Антикоагулянты	5/43 (11,6%)	1/41 (2,4%)	0,23	3/42 (7,1%)	1/31 (3,2%)	0,83	6/84 (7,1%)	4/73 (5,5%)	0,92	10/157 (6,4%)	1/88 (1,1%)	0,12

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КаА — каротидный атеросклероз, КоА — коронарный атеросклероз, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

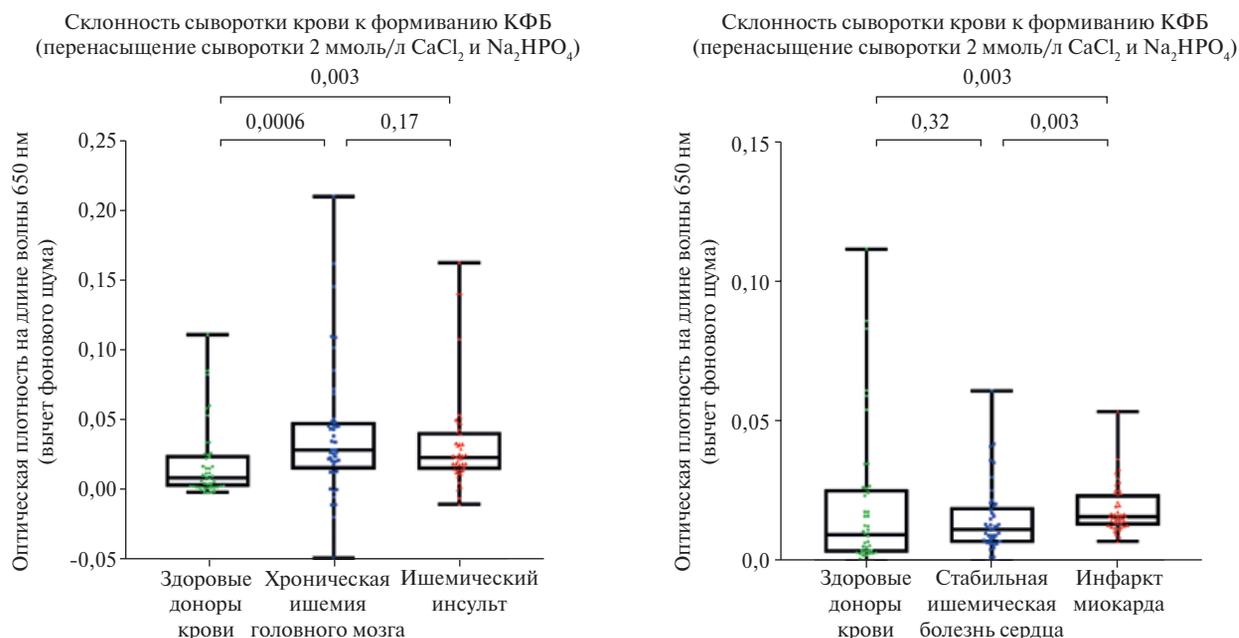


Рис. 1. Сравнительный анализ склонности сыворотки крови здоровых доноров крови, пациентов со стабильными (ХИГМ) и нестабильными (ИИ) каротидными атеросклеротическими бляшками и пациентов со стабильными (стабильная ИБС) и нестабильными (ИМ) коронарными атеросклеротическими бляшками к формированию КФБ при ее перенасыщении солевыми растворами кальция (CaCl_2) и фосфора (Na_2HPO_4) в концентрации 2 ммоль/л. Каждая точка на графике соответствует измерению от одного пациента, линия внутри "коробки" обозначает медиану, границы "коробок" обозначают межквартильное расстояние, границы "усов" — минимальное и максимальное значения. Критерий Краскела-Уоллиса с FDR-поправкой на множественные сравнения. Значения P приведены над графиками.

Сокращение: КФБ — кальций-фосфатные бионы.

трации общего белка и альбумина, ответственного за связывание значительной доли свободных ионов кальция в крови (рис. 2).

В то же время не было выявлено статистически значимых различий в уровне сывороточного фосфора и ключевого ингибитора внескелетной минерализации фетуина-А, ответственного за стабилизацию комплексов фосфата кальция на субнаноразмерном уровне и за формирование КФБ, являющихся следующей линией предотвращения эктопической кальцификации в организме человека (рис. 3).

Стоит отметить, что полученные различия, хотя статистически и были значимыми (рис. 1, 2), не вполне отчетливо визуализировались на графиках, поскольку статистическая значимость, очевидно, была достигнута не столько за счет величины эффекта, сколько за счет существенного объема выборки. Поэтому был проведен анализ ОШ наличия КаА и КоА, отраженного вышеуказанными клиническими проявлениями, у исследуемых субъектов в зависимости от их вхождения в различные процентиля уровней параметров минерального гомеостаза. Независимо от выбираемого процентиля пациенты с КоА (табл. 2) и КаА (табл. 3) характеризовались повышенной склонностью сыворотки крови к формированию бионов, при этом данный параметр и при таком виде анализа был ассоциирован с нестабильным КоА (табл. 4), но не КаА (табл. 5). Аналогичные результаты были получены относительно парамет-

ров, регулирующих формирование КФБ в сыворотке крови — уровню ионизированного кальция и концентрациям общего белка и альбумина (табл. 2-5).

Для математического подтверждения предлагаемой патофизиологической концепции был выполнен ранговый корреляционный анализ, который также продемонстрировал выраженную прямую корреляционную связь уровня общего кальция с концентрациями общего белка ($r=0,680$) и альбумина ($r=0,706$), ожидаемую сильную прямую корреляционную связь концентраций общего белка и альбумина ($r=0,869$), а также убедительную обратную корреляционную связь склонности сыворотки крови к формированию КФБ с концентрацией общего белка ($r=-0,451$) и альбумина ($r=-0,508$) (табл. 6).

Обсуждение

Клиническая значимость феномена образования КФБ в крови обусловлена повышенной склонностью сыворотки крови пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) и больных АГ к формированию КФБ в сравнении с сывороткой условно здоровых доноров крови [11]. Кроме того, повышенная склонность сыворотки крови к формированию КФБ ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХПН 3 и 4 стадий [12], а также у больных терминальной ХПН [9], включая перенесших трансплантацию почки [13]. При этом пациенты с увеличенной склонностью

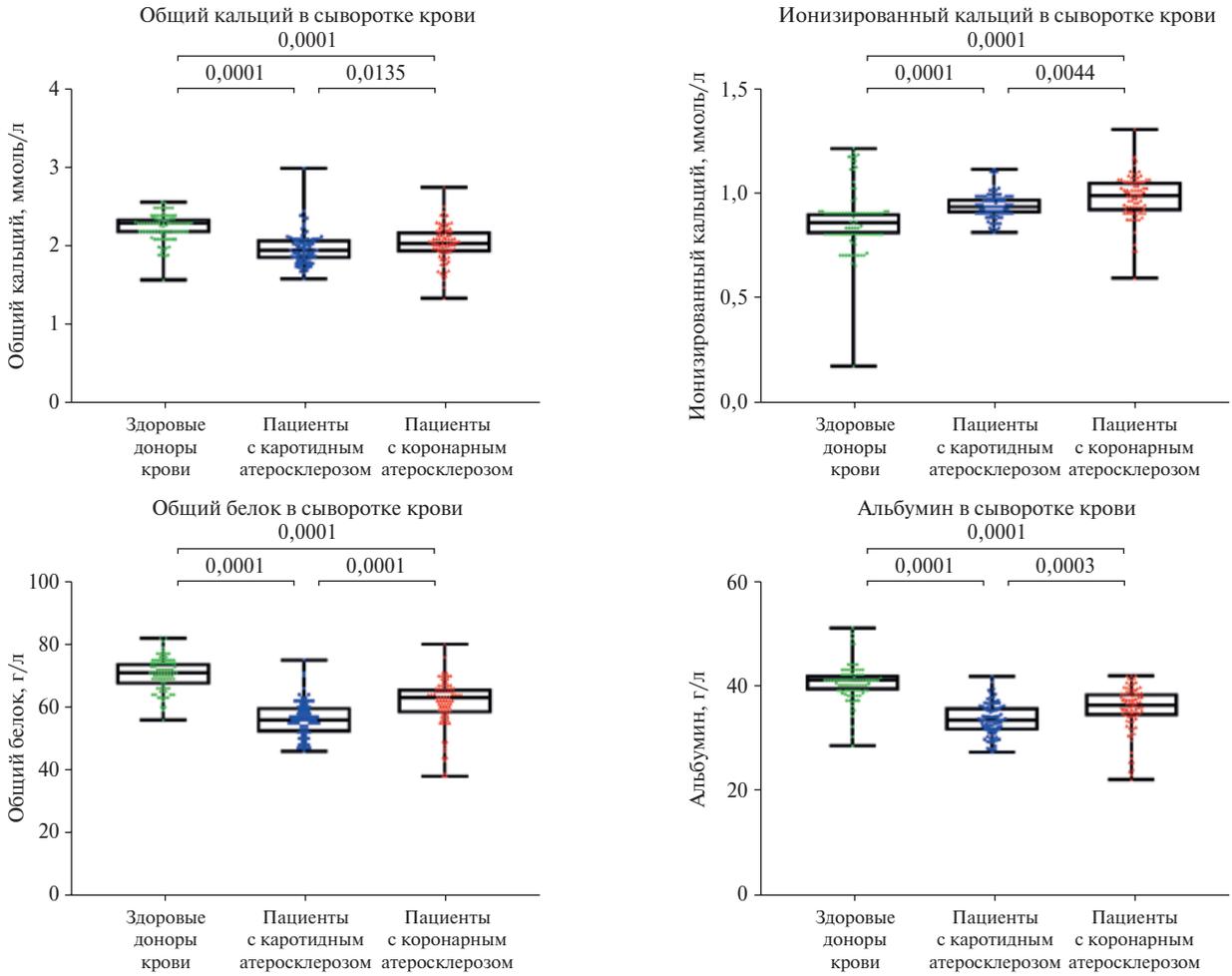


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня сывороточного общего и ионизированного кальция, общей белковой фракции, а также связывающего ионы кальция альбумина у здоровых доноров крови, пациентов со стабильными (ХИГМ) и нестабильными (ИИ) каротидными атеросклеротическими бляшками и пациентов со стабильными (стабильная ИБС) и нестабильными (ИМ) коронарными атеросклеротическими бляшками. Каждая точка на графике соответствует измерению от одного пациента, линия внутри “коробки” обозначает медиану, границы “коробок” обозначают межквартильное расстояние, границы “усов” — минимальное и максимальное значения. Критерий Краскела-Уоллиса с FDR-поправкой на множественные сравнения. Значения P приведены над графиками.

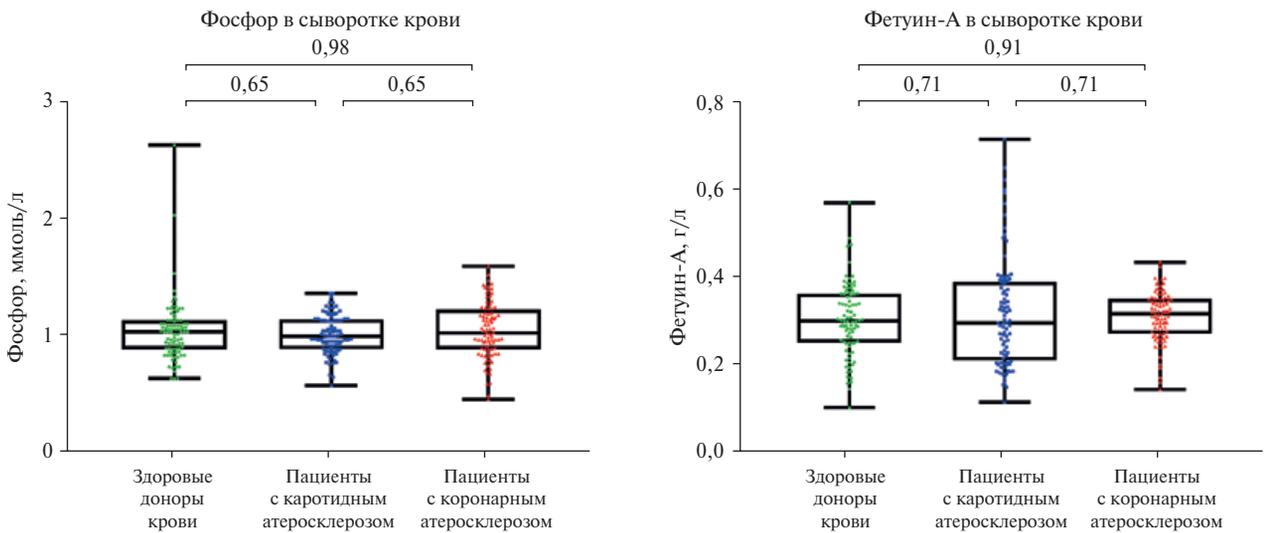


Рис. 3. Сравнительный анализ уровня фосфора и ингибитора внескелетной кальцификации фетуина-А у здоровых доноров крови, пациентов со стабильными (ХИГМ) и нестабильными (ИИ) каротидными атеросклеротическими бляшками и пациентов со стабильными (стабильная ИБС) и нестабильными (ИМ) коронарными атеросклеротическими бляшками. Каждая точка на графике соответствует измерению от одного пациента, линия внутри “коробки” обозначает медиану, границы “коробок” обозначают межквартильное расстояние, границы “усов” — минимальное и максимальное значения. Критерий Краскела-Уоллиса с FDR-поправкой на множественные сравнения. Значения P приведены над графиками.

Таблица 2

**Анализ ОШ наличия гемодинамически значимого
(потребовавшего коронарного шунтирования или ставшего причиной ИМ)
КоА у участников исследования в зависимости от их вхождения
в различные процентиля уровней параметров минерального гомеостаза**

Процентиль	ОШ	95% ДИ	P
Склонность сыворотки к формированию бионов			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	1,90	1,04-3,46	0,0356
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	2,43	1,13-5,23	0,0237
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	3,75	1,42-9,88	0,0075
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	3,88	1,31-11,47	0,0142
Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	13,19	6,43-27,04	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	11,49	4,85-27,24	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	18,60	5,98-57,82	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	16,35	4,76-56,14	0,0001
Уровень общего белка в сыворотке крови			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,076	0,04-0,16	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,013	0,004-0,045	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,005	0,001-0,028	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,007	0,001-0,038	0,0001
Уровень альбумина в сыворотке крови			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,086	0,04-0,17	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,028	0,01-0,08	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,020	0,006-0,072	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,018	0,004-0,072	0,0001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

**Анализ ОШ наличия гемодинамически значимого
(потребовавшего проведения каротидной эндартерэктомии вследствие ИИ или ХИГМ)
КаА у исследуемых субъектов в зависимости от их вхождения
в различные процентиля уровней параметров минерального гомеостаза**

Процентиль	ОШ	95% ДИ	P
Склонность сыворотки к формированию бионов			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	5,10	2,69-9,69	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	8,74	3,79-20,14	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	8,00	3,09-20,72	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	6,98	2,53-19,24	0,0002
Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	3,74	2,00-6,97	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	8,74	3,79-20,14	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	10,06	3,51-28,84	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	50,87	6,30-310,54	0,0002
Уровень общего белка в сыворотке крови			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,01	0,004-0,028	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,001	0,0001-0,009	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,001	0,0001-0,013	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,001	0,0001-0,012	0,0001
Уровень альбумина в сыворотке крови			
Половина (n=88) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,016	0,006-0,04	0,0001
Терциль (n=59) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,003	0,0004-0,015	0,0001
Квартиль (n=44) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,002	0,0002-0,017	0,0001
Квинтиль (n=38) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,0023	0,0002-0,023	0,0001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 4

Анализ ОШ наличия нестабильного (ставшего причиной ИМ) КоА у исследуемых субъектов в зависимости от их вхождения в различные процентиля уровней параметров минерального гомеостаза

Процентиль	ОШ	95% ДИ	P
Склонность сыворотки к формированию бионов			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	3,73	1,55-9,02	0,0034
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	4,72	1,48-15,03	0,0087
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	9,15	2,07-40,39	0,0035
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	12,57	2,19-72,23	0,0046
Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	15,12	5,37-42,61	0,0001
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	27,24	6,28-118,09	0,0001
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	13,57	2,99-61,58	0,0007
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	10,00	2,06-48,56	0,0043
Уровень общего белка в сыворотке крови			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,58	0,25-1,34	0,20
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,76	0,27-2,13	0,60
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	1,00	0,31-3,26	1,00
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	1,25	0,34-4,64	0,74
Уровень альбумина в сыворотке крови			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,69	0,30-1,61	0,39
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,57	0,20-1,62	0,29
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,69	0,21-2,27	0,55
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,51	0,13-1,92	0,32

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Анализ ОШ наличия нестабильного (ставшего причиной ИИ) КаА у исследуемых субъектов в зависимости от их вхождения в различные процентиля уровней параметров минерального гомеостаза

Процентиль	ОШ	95% ДИ	P
Склонность сыворотки к формированию бионов			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,48	0,20-1,12	0,09
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,43	0,15-1,24	0,12
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,69	0,21-2,28	0,54
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,64	0,17-2,39	0,50
Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	2,09	0,89-4,88	0,09
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	1,52	0,54-4,28	0,43
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	1,75	0,52-5,84	0,36
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	1,27	0,33-4,97	0,73
Уровень общего белка в сыворотке крови			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	1,44	0,62-3,33	0,39
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	1,52	0,54-4,28	0,43
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	1,20	0,37-3,92	0,76
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,80	0,21-3,00	0,73
Уровень альбумина в сыворотке крови			
Половина (n=44) (верхние 50%: нижние 50% значений)	0,70	0,30-1,61	0,39
Терциль (n=29) (верхние 33%: нижние 33% значений)	0,52	0,19-1,43	0,20
Квартиль (n=22) (верхние 25%: нижние 25% значений)	0,69	0,21-2,28	0,54
Квинтиль (n=18) (верхние 20%: нижние 20% значений)	0,40	0,11-1,55	0,19

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

сыворотки крови к формированию КФБ характеризуются повышенным риском смерти как от всех, так и отдельно от сердечно-сосудистых причин [13], а также повышенным риском развития ИМ и заболеваний периферических артерий [9]. Последние ис-

следования также демонстрируют, что повышенная склонность сыворотки к формированию КФБ ассоциирована с более выраженным коронарным кальцинозом и более высоким риском прогрессирования этого патологического процесса у пациентов с ХПН

Таблица 6

Корреляционный анализ параметров минерального гомеостаза по Спирмену у всех пациентов (n=264, ранговая корреляция). Значимые корреляции ($-0,4 < r > 0,4$) выделены

	Общий кальций	Ионизированный кальций	Общий белок	Альбумин	Фосфор	Фетуин-А	Склонность сыворотки крови к формированию КФБ
Общий кальций		-0,011	0,680	0,706	0,245	0,086	-0,328
Ионизированный кальций	-0,011		-0,150	-0,140	0,112	-0,066	0,118
Общий белок	0,680	-0,150		0,869	0,140	0,134	-0,451
Альбумин	0,706	-0,140	0,869		0,233	0,111	-0,508
Фосфор	0,245	0,112	0,140	0,233		0,132	-0,015
Фетуин-А	0,086	-0,066	0,134	0,111	0,132		-0,020
Склонность сыворотки крови к формированию КФБ	-0,328	0,118	-0,451	-0,508	-0,015	-0,020	

Сокращение: КФБ — кальций-фосфатные бионы.

на различных стадиях, исключая начальную и терминальную [10]. Это косвенно подтверждается данными о том, что высокое содержание КФБ в системном кровотоке может служить суррогатным маркером КоА, коррелируя как с объемом бляшки в целом, так и с объемом ее липидного компонента, а также превалируя у пациентов с острым коронарным синдромом в сравнении с субъектами со стабильной стенокардией [14].

Полученные результаты позволяют выдвинуть гипотезу о том, что причиной увеличенной склонности крови пациентов с КаА и ИМ к формированию КФБ является снижение (до “низкого нормального” уровня) сывороточной концентрации общего белка и альбумина, роль которых в поддержании минерального гомеостаза заключается в связывании свободных ионов кальция. Истощение этой “первой линии” защиты организма от внескелетной кальцификации приводит к также детектированному в нашем исследовании повышению уровня ионизированного кальция в сыворотке крови (до “высоких нормальных” значений), что запускает процесс формирования КФБ, являющихся “второй линией” защиты — сквенджерными, агрегирующими избыточный кальций в виде наноразмерных частиц фосфата кальция, поглощаемых как макрофагами печени, так и эндотелиальными клетками в процессе циркуляции в системном кровотоке. Интернализация КФБ эндотелиальными клетками вызывает нарушение их функционирования; кроме того, по *vasa vasorum* КФБ также попадают в адвентицию, способствуя развитию локального воспаления. Таким образом, связующим патофизиологическим звеном связи повышенной склонности сыворотки крови к формированию КФБ и атеросклероза могут являться дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление, рассматриваемые в числе ведущих триггеров данного патологического процесса.

В последних исследованиях удалось успешно обнаружить КФБ в сыворотке крови пациентов с терминальной ХПН и преддиализной ее стадией при помощи проточной цитометрии с использованием специфичных к фосфату кальция и клеточным мембранам флуоресцентных маркеров [15]. В ближайшей перспективе это позволит сопоставить полученные в представленной работе результаты по повышенной склонности сыворотки крови пациентов с атеросклерозом к формированию КФБ с прямой детекцией этих частиц в сыворотке крови.

Ограничением проведенного исследования, безусловно, следует считать некоторую гетерогенность сравниваемых групп в отношении коморбидных патологий и лекарственного анамнеза. Тем не менее факторы, в отношении которых были выявлены статистически значимые различия между пациентами с атеросклерозом и условно здоровыми донорами крови (повышенная у больных с атеросклерозом частота АГ, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, приема антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, статинов, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, блокаторов кальциевых каналов), либо напрямую определяют развитие атеросклероза (АГ, сахарный диабет), либо неразрывно ассоциированы с ним (хроническая сердечная недостаточность, прием всех вышеуказанных классов препаратов). Ни один из участников исследования не принимал препараты кальция или фосфора, что позволило гарантировать отсутствие подобной систематической ошибки в отношении оценки активности формирования КФБ на изученной выборке пациентов.

Сравнивая между собой изучаемые категории пациентов с атеросклерозом, стоит отметить, что пациенты с ХИГМ характеризовались более частым приемом статинов и блокаторов рецепторов к ангиотензину II, а также менее выраженным стенозом бра-

хиоцефальных артерий в сравнении с перенесшими ИИ больными. Данные различия, на взгляд авторов, также логичны и либо связаны с протективным эффектом данных классов препаратов, либо с тем, что ИИ является следствием прогрессирования атеросклеротического, в т.ч. стенотического, процесса в экстракраниальных артериях. Более высокая степень гетерогенности наблюдалась между пациентами со стабильной ИБС и ИМ: у больных со стабильной формой ИБС наблюдалась большая частота хронической сердечной недостаточности и многососудистого поражения коронарного русла в сочетании с более сохранной фракцией выброса левого желудочка; их фармакологический анамнез был отмечен более частым приемом антиагрегантов и статинов до госпитализации в стационар.

Важным аспектом данного исследования, который также, возможно, стоит отнести к его ограничениям, является неоднозначность сопоставимости групп в отношении почечной коморбидности. Частота ХПН между группами статистически значимо не различалась, однако при этом скорость клубочковой фильтрации у пациентов с КаА была ниже, чем у условно здоровых доноров и пациентов с КоА. Тем не менее сниженная скорость клубочковой фильтрации, в свою очередь, может служить причиной “низкого нормального” уровня общего белка и альбумина и, соответственно, “высокого нормального” уровня ионизированного кальция; иными словами, именно снижение функции почек и может обуславливать выявленные нарушения минерального гомеостаза. В то же время различное снижение

почечной функции у пациентов с КаА и КоА при выявленных нарушениях минерального гомеостаза в обеих указанных когортах не позволяет сделать однозначного вывода о подобной причинно-следственной связи.

Заключение

Снижение концентрации общего белка и альбумина в крови до “низкого нормального” уровня приводит к истощению белкового депо ионов кальция, что приводит к повышению уровня свободного кальция в крови до “высокого нормального”. Это, в свою очередь, вызывает формирование КФБ, являющихся второй линией депо ионов кальция и ассоциированных с развитием КаА и КоА, а также с прогрессированием КоА от стабильной ИБС до ИМ. Прямая детекция КФБ в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при помощи флуоресцентно меченного бисфосфоната в обозримом будущем позволит доказать важность нарушений минерального гомеостаза в патогенезе дисфункции эндотелия, сосудистого воспаления и развитии атеросклероза.

Отношения и деятельность. Работа (дизайн, проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных) выполнена в рамках поискового научного исследования (ПНИ) № 2020_419_29 “Определение склонности сыворотки крови пациентов с коронарным и мультифокальным атеросклерозом к формированию эндогенных кальций-фосфатных наночастиц, триггера дисфункции эндотелия и атеросклероза”, выполняемого НИИ КПССЗ.

Литература/References

- Lind L, Skarfors E, Berglund L, et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967-73. doi:10.1016/S0895-4356(97)00104-2.
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 2008;156(3):556-63. doi:10.1016/j.ahj.2008.05.016.
- Larsson TE, Olauson H, Hagström E, et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):333-9. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196675.
- Heiss A, Eckert T, Aretz A, et al. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem.* 2008;283(21):14815-25. doi:10.1074/jbc.M709938200.
- Heiss A, Pipich V, Jahnhen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J.* 2010;99(12):3986-95. doi:10.1016/j.bpj.2010.10.030.
- Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. doi:10.1038/srep27255.
- Shishkova DK, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, et al. Study of the mechanism specific endoteliotoksitov calcium-phosphate BIONA. *Siberian scientific medical journal.* 2019;4(39):12-21. (In Russ.) Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Мухамадияров Р.А. и др. Изучение механизма специфичной эндотелиотоксичности кальций-фосфатных бионов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;4(39):12-21. doi:10.15372/SSMJ20190402.
- Shishkova DK, Velikanova EA, Krivkina EO, et al. Toxic effect of calcium-phosphate bions on the adventitia of the rat abdominal aorta. *Atherosclerosis and dyslipidemia.* 2018;(3):37-43. (In Russ.) Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Кривкина Е.О. и др. Токсическое действие кальций-фосфатных бионов на адвентицию брюшной аорты крыс. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2018;(3):37-43.
- Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):315-22. doi:10.2215/CJN.04720416.
- Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, et al; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):806-14. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.024.
- Prujm M, Lu Y, Megdiche F, et al. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2017;35(10):2044-52. doi:10.1097/HJH.0000000000001406.
- Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):339-48. doi:10.1681/ASN.2013060635.
- Bostom A, Pasch A, Madsen T, et al. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2018;48(1):21-31. doi:10.1159/000491025.
- Nakazato J, Hoshida S, Wake M, et al. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: A cross-sectional study. *J Cardiol.* 2019;74(5):428-35. doi:10.1016/j.jcc.2019.04.008.
- Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, et al. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep.* 2017;7(1):5686. doi:10.1038/s41598-017-05474-y.



эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

**МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴**

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ¹⁻⁴**



УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, оллесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и оллесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата

можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая

кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278 80 88,
E-mail: med@stada.ru,
www.stada.ru

Дата выхода материала ноябрь 2020 г. 666822002M00072

Прогнозирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста с использованием неинвазивного биомаркераОлейников В. Э.¹, Салямова Л. И.¹, Хромова А. А.¹, Куприянова С. Н.¹, Квасова О. Г.¹, Илясов И. Б.²

Цель. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у лиц без клинических проявлений атеросклероза моложе 50 лет разработать комбинированный биомаркер неинвазивной диагностики выраженности атеросклероза венечных артерий (ВА) с использованием показателей структурно-функционального состояния крупных артерий и липидного спектра.

Материал и методы. Включено 92 больных ИБС и 28 здоровых пациентов. В зависимости от результатов коронароангиографии пациентов с ИБС разделили на 3 группы: без гемодинамически значимого стеноза (ГЗС) ВА (ГЗС_{1<50%}, n=30), с ГЗС одной ВА (ГЗС_{1>50%}, n=37), с ГЗС 2 и более ВА (ГЗС_{2>50%}, n=25). Обследуемым проводили биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование сонных артерий технологией RF, объёмную сфигмографию.

Результаты. При анализе биохимических параметров у лиц с ГЗС_{1<50%} нарушение липидного обмена диагностировано в 63,3% (n=19), в группе ГЗС_{1>50%} — в 78,4% (n=29), ГЗС_{2>50%} — в 92% случаев (n=23) (p₁₋₃<0,05). По данным исследования сонных артерий превышающая пороговый уровень толщина комплекса интима-медиа выявлена у 40% пациентов с ГЗС_{1<50%}, 51% с ГЗС_{1>50%} и 64% больных с ГЗС_{2>50%} (p₁₋₃<0,05). По результатам объёмной сфигмографии выраженность атеросклероза ВА ассоциировалась с более высокой скоростью пульсовой волны в артериях различного калибра и индексом L-/CAVI₁. На следующем этапе был разработан комплексный параметр прогнозирования коронарного атеросклероза (биомаркер-КА), включающий пол, показатели структурно-функционального состояния артерий (толщина комплекса интима-медиа, индекс жесткости β, L-/CAVI₁) и биохимические параметры (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности). У здоровых людей значения биомаркера-КА составили 2,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,3-3,9), у больных ИБС с любой степенью поражения ВА — 6,4 (95% ДИ 5,2-9,6). В качестве оптимальной отрезной точки было определено пороговое значение биомаркера-КА 5 баллов с чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,5%; площадь под кривой AUC — 0,965 (95% ДИ 0,943-0,987) (p<0,0001).

Заключение. У пациентов с ИБС наличие и степень коронарного атеросклероза ассоциированы с ухудшением большинства показателей структурно-функционального состояния артерий. Разработанный комплексный биомаркер-КА представляет интерес для неинвазивного скрининга доклинического атеросклероза ВА у пациентов с низким относительным риском.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, биомаркер, артериальная жесткость, биохимические показатели.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Салямова Л. И. — к.м.н., доцент, доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Хромова А. А. — к.м.н., старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7239-6620, Куприянова С. Н. — к.ф.-м.н., доцент кафедры "Математика и суперкомпьютерное моделирование", ORCID: 0000-0002-2683-3022, Квасова О. Г. — старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7008-6995, Илясов И. Б. — врач-рентгенохирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8070-5515.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikov@gmail.com

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВА — венечная артерия, ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарный атеросклероз, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОСА — общие сонные артерии, ОХС — общий холестерин, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТКММ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, В-PWW — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, DC — коэффициент поперечной растяжимости, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, IocPWW — локальная скорость распространения пульсовой волны, R/L-PWW — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

Рукопись получена 22.05.2020

Рецензия получена 25.05.2020

Принята к публикации 16.06.2020



Для цитирования: Олейников В. Э., Салямова Л. И., Хромова А. А., Куприянова С. Н., Квасова О. Г., Илясов И. Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста с использованием неинвазивного биомаркера. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3924. doi:10.15829/1560-4071-2020-3924

Prediction of coronary atherosclerosis in young patients with coronary artery disease using a non-invasive biomarkerOleinikov V. E.¹, Salyamova L. I.¹, Khromova A. A.¹, Kupriyanova S. N.¹, Kvasova O. G.¹, Ilyasov I. B.²

Aim. To develop a combined biomarker for non-invasive diagnostics of the severity of coronary artery (CA) atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CAD) and in those without clinical manifestations of atherosclerosis under 50 years of age using structural and functional parameters of large arteries and the lipid profile.

Material and methods. A total of 92 patients with CAD and 28 healthy ones were included. Depending on the results of coronary angiography, patients with CAD were divided into 3 groups: without hemodynamically significant stenosis (HSS)

(HSS_{1<50%}, n=30), with HSS of one CA (HSS_{1>50%}, n=37), with HSS of 2 and more CA (HSS_{2>50%}, n=25). The subjects underwent a biochemical blood test, carotid duplex ultrasound, volumetric sphygmography.

Results. In individuals with HSS_{1<50%}, lipid metabolism disorders were diagnosed in 63,3% (n=19), in HSS_{1>50%} group — 78,4% (n=29), in HSS_{2>50%} group — 92% of cases (n=23) (p₁₋₃<0,05). Carotid intima-media thickness exceeding the threshold level was found in 40% of patients with HSS_{1<50%}, in 51% of patients with HSS_{1>50%}

and 64% of patients with $HSS_{2>50\%}$ ($p_{1-3}<0,05$). According to the results of volumetric sphygmography, the severity of CA atherosclerosis was associated with a higher pulse wave velocity and $L-/CAVI_1$.

At the next stage, a complex parameter for predicting coronary atherosclerosis (CA biomarker) was developed, including sex, structural and functional indicators of the arteries (intima-media thickness, β -stiffness index, $L-/CAVI_1$) and biochemical parameters (total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins). In healthy people, the level of CA biomarker was 2,7 (95% CI, 2,3-3,9); in patients with CAD with any degree of CA lesion — 6,4 (95% CI, 5,2-9,6). The CA biomarker threshold of 5 points with a sensitivity of 87,5% and a specificity of 90,5% was determined as the optimal cut-off point; area under the curve — 0,965 (95% CI, 0,943-0,987) ($p<0,0001$).

Conclusion. In patients with CAD, the presence and degree of coronary atherosclerosis are associated with the deterioration of most structural and functional artery parameters. The developed complex CA biomarker is of interest for non-invasive screening of preclinical CA atherosclerosis in patients with a low relative risk.

Key words: coronary artery disease, coronary atherosclerosis, biomarker, arterial stiffness, biochemical parameters.

Кардиоваскулярная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения России и стран мира [1, 2]. Развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза способствуют традиционные модифицируемые факторы риска (ФР): дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение, гиподинамия, ожирение, злоупотребление алкоголем [1]. Нередко атеросклероз протекает бессимптомно в течение многих лет. Прогрессирование заболевания в конечном итоге может привести к развитию острого сердечно-сосудистого события — инфаркту миокарда или внезапной сердечной смерти [3].

Результаты исследований свидетельствуют о существенной гетерогенности основных ФР ишемической болезни сердца (ИБС) в различных популяциях. Так, Hubacek JA, et al. (2017) проанализировали указанные выше ФР у пациентов разных стран, перенесших острый коронарный синдром. Были выявлены этнические и географические различия, а также изменение профиля традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. По данным других авторов, 15-20% пациентов не имеют ФР развития ССЗ [5]. В связи с этим оценка индивидуального риска, особенно у лиц молодого возраста, с использованием традиционных шкал затруднена и малоинформативна. Вероятно, разработка и использование новых маркеров в дополнение к классическим ФР поможет улучшить стратификацию лиц с субклиническим атеросклерозом [6].

Цель настоящего исследования состояла в разработке у пациентов с ИБС и у лиц без клинических проявлений атеросклероза моложе 50 лет комбинированного биомаркера неинвазивной диагностики выраженности атеросклероза венечных артерий (ВА) с использованием показателей структурно-функционального состояния крупных артерий и липидного спектра.

Relationships and Activities: none.

¹Penza State University, Penza; ²N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleinikov V.E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L.I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Khromova A.A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Kupriyanova S.N. ORCID: 0000-0002-2683-3022, Kvasova O.G. ORCID: 0000-0001-7008-6995, Ilyasov I.B. ORCID: 0000-0002-8070-5515.

*Corresponding author:
v.oleynikof@gmail.com

Received: 22.05.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 16.06.2020

For citation: Oleinikov V.E., Salyamova L.I., Khromova A.A., Kupriyanova S.N., Kvasova O.G., Ilyasov I.B. Prediction of coronary atherosclerosis in young patients with coronary artery disease using a non-invasive biomarker. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3924. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3924

Материал и методы

Настоящее исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Обследуемые включались в испытание после подписания информированного согласия.

Обследовано 92 пациента с различными формами ИБС, из них 77 мужчин (84%) и 15 женщин (16%). Средний возраст больных составил 41 (37;49) год. Первичный инфаркт миокарда был выявлен у 54 человек; нестабильная стенокардия — у 32; у 6 диагностировали стабильную стенокардию 3-4 функционального класса по Канадской классификации.

Критериями включения являлись возраст от 30 до 50 лет; ИБС, подтвержденная коронароангиографией, изменениями на электрокардиограмме и/или динамикой кардиоспецифических ферментов (тропонин I, креатинфосфокиназа-МВ), документированной госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, неконтролируемая АГ, сахарный диабет 1 и 2 типа, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, хроническая болезнь почек (>3а стадии).

Группа контроля была сформирована из 28 здоровых лиц (табл. 1). Критериями включения являлись отсутствие жалоб, анамнестических, физических, лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих наличие ССЗ и/или поражение других органов и систем; оптимальное или нормальное артериальное давление (АД) согласно рекомендациям экспертов Российского кардиологического общества; отсутствие систематического/регулярного приема каких-либо лекарственных препаратов.

Всем обследуемым проводили биохимический анализ крови с определением глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛНП) на аппарате Olympus AU400 ("Olympus corporation", Япония).

Таблица 1

Сравнительная характеристика антропометрических данных и некоторых традиционных ФР

Показатели	Здоровые (n=28)	ГЗС _{1<50%} (n=30)	ГЗС _{1>50%} (n=37)	ГЗС _{2>50%} (n=25)
Возраст, лет	43 (36;48)	42 (33;47)	44 (34;49)	45 (35;49)
Женщины, п/%	16/57%	5/16,7%*	2/5,4% ¹	3/12% [†]
Мужчины, п/%	12/43%	25/83,3%*	35/94,6% ¹	22/88% [†]
Рост, см	172 (156;182)	174 (158;180)	175 (159;181)	173 (155;180)
ИМТ, кг/м ²	23 (22;30)	26 (24;36)*	27 (25;35) ¹	26,5 (23;36) [†]
Абдоминальное ожирение, п/%	0/0%	17/56,7%*	24/64,9% ¹	16/64% [†]
Систолическое АД, мм рт.ст.	110 (105;120)	115 (107;125)	112 (105;120)	115 (108;125)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	70 (60;80)	75 (65;85)	75 (63;84)	73 (68;80)
АГ, п/%	0/0%	20/66,7%*	22/59,5% ¹	16/64% [†]
Длительность АГ, лет	–	4 (2;5)	6 (3;8)	8 (5;10) [#]
Табакокурение, п/%	0/0%	7/23,3%*	28/75,7% ¹⁰	15/60% ^{†#}
Отягощенная наследственность, п/%	7/25%	13/43,3%*	20/54,1% ¹	14/56% [†]

Примечание: все различия статистически значимые (p<0,05), * — между здоровыми и ГЗС_{1<50%}, ¹ — между здоровыми и ГЗС_{1>50%}, [†] — между здоровыми и ГЗС_{2>50%}, ⁰ — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}, [#] — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{2>50%}.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ИМТ — индекс массы тела.

Структурно-функциональные свойства общих сонных артерий (ОСА) изучали ультразвуковым методом с применением технологии RF на сканере MyLab 90 (“Esaote”, Италия) по следующим показателям: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), индексы жесткости α и β , коэффициент поперечной растяжимости (DC), локальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в сонной артерии (locPWV) [7].

Методом объёмной сфигмографии с помощью прибора VS-1000 (“Fukuda Denshi”, Япония) оценивали СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), в артериях мышечного типа (B-PWV), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс САВИ справа и слева (L-/CAVI_l).

Лабораторно-инструментальное исследование пациентов с ИБС выполняли без отмывочного периода с сохранением назначенной по основному заболеванию терапии в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для статистической обработки результатов использовали лицензионную версию программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Значимость различий оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. Значения представляли с 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение качественных признаков проводили с помощью χ^2 -критерия. При разработке шкалы неинвазивной оценки наличия и степени атеросклероза ВА использовали логистическую регрессию. С целью изучения чувствительности, специфичности параметров и модели применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Для изучения особенностей структурно-функционального состояния различных участков артериального русла в зависимости от результатов коронароангиографии пациентов разделили на 3 группы. В 1 группу вошли 30 больных без гемодинамически значимого стеноза (ГЗС) ВА (ГЗС_{1<50%}). Вторую группу составили 37 человек с ГЗС одной ВА (ГЗС_{1>50%}). В 3-ю группу включили 25 пациентов с ГЗС 2 и более артерий сердца (ГЗС_{2>50%}). Сравнимые лица не отличались по возрасту, уровню офисного АД, росту (табл. 1).

Среди больных ИБС всех групп преобладали мужчины, что обусловлено гендерными особенностями течения заболевания. Здоровые обследуемые имели наименьший уровень индекса массы тела и не курили в отличие от пациентов с ИБС. Распространенность АГ в группах больных составила 59,5-66,7% длительностью от 4 до 8 лет. Неблагоприятный метаболический фенотип [8] установлен у 17 человек (56,7%) с ИБС без ГЗС ВА, у 24 человек (64,9%) с ГЗС_{1>50%} и 16 больных (64%) с ГЗС_{2>50%}. В контрольной группе закономерно диагностирован здоровый кардиометаболический профиль.

При анализе параметров липидного профиля у больных ИБС отмечено повышение ОХС, ЛНП, ТГ и снижение липопротеинов высокой плотности, при максимальных изменениях в группе ГЗС_{2>50%}. У лиц с ГЗС_{1<50%} нарушение липидного обмена диагностировано в 63,3% случаев (n=19), в группе ГЗС_{1>50%} — у 29 человек (78,4%), ГЗС_{2>50%} — в 92% случаев (n=23) (p₁₋₃<0,05). Нарушение углеводного обмена достоверно чаще наблюдалось в группах с ГЗС одной и более ВА (рис. 1).

Сравнительная оценка показателей ОСА, регистрируемых технологией RF, выявила наименьшие значения ТКИМ у здоровых лиц. Прогрессирование атеросклероза ВА сопровождалось увеличением показателя с максимальными цифрами у больных ГЗС_{2>50%}. Анализ соответствия ТКИМ нормальным значениям продемонстрировал ее увеличение больше порогового уровня у 40% пациентов с ГЗС_{1<50%}, у 51% лиц с ГЗС_{1>50%} и у 64% больных с ГЗС_{2>50%} ($p_{1-3}<0,05$). Также на фоне нарастания коронарного атеросклероза (КА) выявлено повышение индексов жесткости и снижение DC, что привело к увеличению каротидной IocPWV (табл. 2).

По данным объемной сфигмографии, выраженность атеросклероза ВА ассоциировалась с более высокими значениями СРПВ в артериях различного калибра и индекса L-/CAVI₁. При этом у здоровых людей данные показатели были достоверно ниже по сравнению с пациентами, страдающими ИБС. В когорте больных значения параметров отличались между группами с минимальными цифрами у пациентов без ГЗС ВА, промежуточными в группе ГЗС_{1>50%} и максимальными у пациентов ГЗС_{2>50%} (табл. 2).

При детальном анализе скоростных показателей в различных участках сосудистого русла выявлено, что у больных с ГЗС_{1<50%} патологические значения СРПВ в артериях преимущественно эластического типа диагностированы у 20% обследуемых, в артериях мышечного типа — у 16,7%. У больных группы ГЗС_{1>50%} пороговый уровень R/L-PWV был превышен в 35,1% случаев, B-PWV — в 21,6%. Атеросклероз двух и более ВА оказался ассоциирован с патологическими показателями СРПВ в 44% и 48% случаев, соответственно ($p<0,05$).

На следующем этапе была изучена возможность прогнозирования КА (биомаркер-КА) с помощью комбинации гендерных, лабораторных и инструментальных параметров. Предварительно определили предсказывающую способность каждого анализируемого показателя сосудистой жесткости с помощью

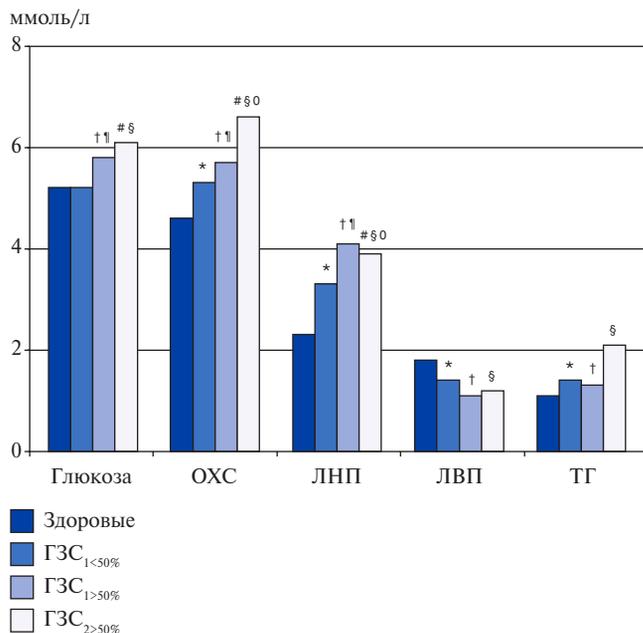


Рис. 1. Биохимические показатели в группах сравнения.

Примечание: все различия статистически значимые ($p<0,05$); * — между здоровыми и ГЗС_{1<50%}, † — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}, ‡ — между здоровыми и ГЗС_{1>50%}, § — между ГЗС_{1>50%} и ГЗС_{2>50%}, # — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{2>50%}.

Сокращения: ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Структурно-функциональное состояние артерий различного калибра в группах сравнения

Показатели	Здоровые (n=28)	ГЗС _{1<50%} (n=30)	ГЗС _{1>50%} (n=37)	ГЗС _{2>50%} (n=25)
УЗИ ОСА технологией RF				
ТКИМ, мм	458 (418;531)	545 (498;614)* ⁰	657 (586;702) ^{†§}	724 (674;789) ^{†#}
DC, 1/кПа	0,03 (0,02;0,04)	0,025 (0,015;0,03)*	0,02 (0,01;0,03) [†]	0,015 (0,1;0,2) ^{†#}
Индекс α	2,7 (2,1;3,5)	4,1 (3,4;4,9)* ⁰	5,1 (4,2;5,8) ^{†§}	6,7 (5,8;7,9) ^{†#}
Индекс β	5,5 (4,7;5,9)	7,3 (6,2;7,8)* ⁰	8,9 (7,9;9,6) ^{†§}	10,4 (9,6;10,9) ^{†#}
IocPWV, м/с	4,3 (3,8;5,2)	5,6 (4,1;6,1)* ⁰	7,2 (4,8;8,5) ^{†§}	8,1 (5,9;9,4) ^{†#}
Объемная сфигмография				
R/L-PWV, м/с	10,2 (8,3;11,7)	11,6 (8,9;12,5)* ⁰	12,8 (9,2;13,6) ^{†§}	13,9 (9,6;14,7) ^{†#}
B-PWV, м/с	6,7 (5,3;7,9)	7,5 (6,8;8,3)* ⁰	8,8 (7,1;9,4) ^{†§}	9,4 (7,6;10,3) ^{†#}
L-/CAVI ₁	6,4 (5,6;7,3)	7,2 (6,2;8,4)* ⁰	8,3 (6,7;9,4) ^{†§}	9,5 (7,1;10,4) ^{†#}

Примечание: все различия статистически значимые ($p<0,05$); * — между здоровыми и ГЗС_{1<50%}, † — между здоровыми и ГЗС_{1>50%}, ‡ — между здоровыми и ГЗС_{2>50%}, § — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}, # — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{2>50%}, 0 — между ГЗС_{1>50%} и ГЗС_{2>50%}.

Сокращения: ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ОСА — общие сонные артерии, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, DC — коэффициент поперечной растяжимости, IocPWV — локальная скорость распространения пульсовой волны, B-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

Таблица 3
Шкалирование показателей,
использованных при расчете биомаркера-КА

Показатель	Баллы
Пол	Женский — 0 Мужской — 1
Параметры артериальной ригидности:	
ТКИМ, $\mu\text{м}$	<550 — 0 ≥ 550 — 1
Индекс β	<5 — 0 ≥ 5 — 1
L-/CAVI ₁	<7,5 — 0 $\geq 7,5$ — 1
Липидный профиль:	
ОХС, ммоль/л	<5 — 0 ≥ 5 — 1
ТГ, ммоль/л	<1,7 — 0 1,7-2,0 — 1 $\geq 2,0$ — 2
ЛНП, ммоль/л	<1,8 — 0 1,8-2,6 — 1 $\geq 2,6$ — 2

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева.

ROC-анализа. Построенные математические модели позволили выделить наиболее значимые неинвазивные параметры (ТКИМ, индекс жесткости β , L-/CAVI₁) у пациентов с ИБС, которые в дальнейшем были включены в состав биомаркера-КА. По данным ROC-анализа площадь под кривой AUC для ТКИМ составила 0,961 (95% ДИ 0,897-1,0) ($p < 0,0001$), для индекса β — 0,943 (95% ДИ 0,873-0,989) ($p < 0,0001$), для L-/CAVI₁ — 0,957 (95% ДИ 0,869-0,998) ($p < 0,0001$). Остальные показатели структурно-функционального состояния артерий (индекс α , DC, IocPWV , R/L-PWV, B-PWV) имели низкую чувствительность, специфичность и невысокие значения AUC, которые колебались у разных показателей от 0,573 (95% ДИ 0,433-0,713) до 0,626 (95% ДИ 0,480-0,771) ($p < 0,05$). При изучении пола и лабораторных параметров ОХС, ТГ, ЛНП площади под кривой составили от 0,913 (95% ДИ 0,889-0,964) до 0,948 (95% ДИ 0,894-0,992) ($p < 0,0001$).

В ходе исследования применяли методику шкалирования показателей в баллах, присвоенных в зависимости от степени изменения параметра от нормальных значений. С помощью построенной шкалы проводилась оценка вклада различных комбинаций лабораторных и инструментальных параметров в диагностику КА. Таким образом, в биомаркер-КА были включены пол, показатели структурно-функционального состояния артериальной стенки (ТКИМ, индекс жесткости β , L-/CAVI₁) и биохимические параметры (ОХС, ТГ, ЛНП) (табл. 3).

В соответствии с разработанной шкалой для каждого пациента рассчитывали индивидуальное зна-

чение биомаркера-КА, состоящее из суммы баллов. Согласно полученным результатам, среди пациентов с ИБС наименьшие значения комбинированного параметра установлены в группе ГЗС_{1<50%} — 5,1 (95% ДИ 4,6-5,7), промежуточные у пациентов с ГЗС_{1>50%} — 7,8 (95% ДИ 7,4-8,3), максимальные значения в группе ГЗС_{2>50%} — 9,2 (95% ДИ 8,8-10,6). Различия оказались достоверными между всеми сравниваемыми группами ($p < 0,01$). Значения параметра у здоровых лиц составили 2,7 (95% ДИ 2,3-3,9), у больных ИБС с любой степенью поражения ВА — 6,4 (95% ДИ 5,2-9,6). Разность средних значений оказалась равна 3,7 (95% ДИ 2,9-5,2) ($p < 0,0001$).

Для оценки прогностической способности биомаркера-КА применяли ROC-анализ с построением ROC-кривых. В качестве оптимальной пороговой точки было определено пороговое значение биомаркера-КА 5 баллов с достаточно высокой чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,5% (рис. 2). Площадь под кривой AUC составила 0,965 (95% ДИ 0,943-0,987) ($p < 0,0001$). У всех здоровых людей значения биомаркера-КА оказались < 5 баллов. В группе ИБС с любой степенью КА 87,5% больных имели уровень биомаркера-КА ≥ 5 баллов. Комбинированный параметр < 5 баллов, выявленный в 12,5% случаев, наблюдался только у пациентов с отсутствием ГЗС ВА. У всех больных с ГЗС одной и более ВА уровень биомаркера-КА составил ≥ 5 баллов.

Обсуждение

В соответствии российскими клиническими рекомендациями “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” (2020г) [9] для оценки ССР рекомендовано использование шкалы SCORE, позволяющей выявить риск первого смертельного сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза на основе традиционных факторов: пол, возраст, гиперхолестеринемия, систолическое АД, курение. Важными проблемами использования такой модели являются возрастные ограничения и игнорирование других важных ФР [8].

Предприняты попытки реклассификации кардиоваскулярного риска с использованием дополнительных параметров: социально-экономический статус, масса тела, отягощенный семейный анамнез и новые маркеры. К последним относят оценку индекса кальцификации ВА с помощью компьютерной томографии, выявление атеросклеротической бляшки сонных артерий ультразвуковым методом, определение лодыжечно-плечевого индекса [8, 9]. Однако использование компьютерной томографии и коронароангиографии в рутинной практике является слишком затратным и недоступно у бессимптомных пациентов. Ультразвуковое исследование крупных артерий в В-режиме ручным методом так-

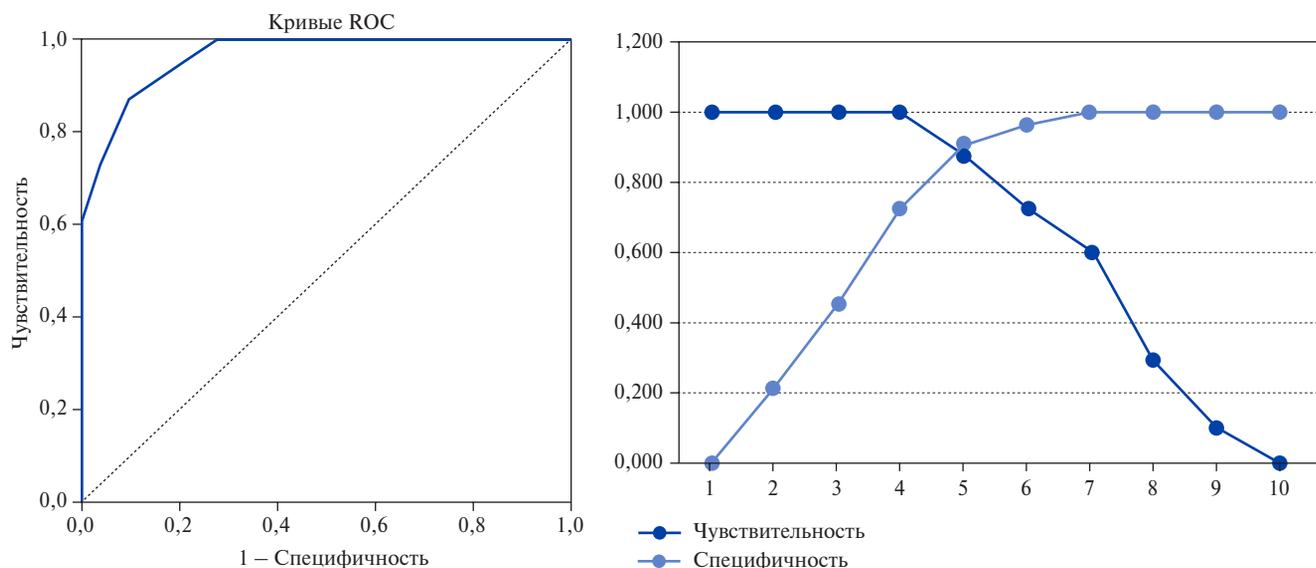


Рис. 2. ROC-кривые прогнозирования КА с пороговым значением биомаркера-КА равным 5.

же не лишено недостатков. Определение лодыжечно-плечевого индекса целесообразно только у лиц старшего возраста из-за низкой распространенности субклинического поражения периферических артерий у молодых людей [10].

В научной литературе последних лет активно обсуждается возможность улучшения прогнозирования атеросклероза ВА с помощью дополнительных биохимических маркеров и неинвазивной диагностики субклинического поражения магистральных сосудов [6, 11]. Очевидно, определение новых маркеров в совокупности с традиционными факторами способно улучшить оценку ССР, что особенно актуально у людей молодого возраста. Вместе с тем до сих пор не найден алгоритм применения новых маркеров в клинической практике, не установлена их прогностическая ценность в стратификации ССР [12].

Huidong Li, et al. изучили возможность ранней диагностики атеросклероза на основе 11 биохимических маркеров воспаления. Согласно результатам, наиболее информативной оказалась модель, основанная на определении интерлейкина-6, D-димера, цистатина С. Чувствительность составила 87%, специфичность — 92%, площадь под кривой — 0,936 [11]. С целью неинвазивной диагностики вероятности наличия и выраженности атеросклероза ВА российскими исследователями Метельской В. А. и др. был предложен интегрированный биомаркер i-ВЮ, включающий оценку биохимических параметров (триглицериды, глюкоза, фибриноген, высокочувствительный С-реактивный белок, адипонектин) и показателей атеросклероза сонных артерий [6]. В настоящей работе также была изучена возможность использования биохимических показателей и параметров артериальной ригидности как по от-

дельности, так и в комбинации, для стратификации лиц с субклиническим течением атеросклероза ВА. Однако в отличие от указанных выше работ мы использовали более распространенные в клинической практике лабораторные маркеры.

Из проанализированных биохимических показателей более высокую диагностическую ценность имели параметры липидного профиля. В частности, у здоровых добровольцев зарегистрированы наименьшие значения ОХС, ЛНП и ТГ по сравнению с больными ИБС. При этом у пациентов с разной степенью поражения ВА установлены межгрупповые различия в распространенности дислипидемии.

Доказано, что развитие острых форм ИБС возможно при бессимптомном атеросклеротическом изменении артериального русла [3]. В связи с чем в данном исследовании мы изучили структурно-функциональные свойства сосудов по параметрам, регистрируемым ультразвуковым методом, технологией высокочастотного сигнала RF и объемной сфигмографией. Важно подчеркнуть, что исследование ОСА на основе анализа радиочастотного сигнала проводили в автоматическом режиме с высокой разрешающей способностью и независимо от предустановок исследователя, что актуализирует оценку ТКИМ и показателей локальной ригидности в реальной практике [7]. Используемая нами оценка региональной жесткости методом объемной сфигмографии с помощью прибора VS-1000 является достаточно простой, доступной и в настоящее время широко используется в клинических исследованиях и рутинной работе [10].

При исследовании ОСА технологией RF установлены наименьшие значения ТКИМ у здоровых лиц, а развитие атеросклеротического процесса в ВА со-

проводилось возрастанием показателя. Наличие и прогрессирование КА оказалось связано с повышением индексов жесткости β и α , каротидной СРПВ и снижением DC, однако в недостаточной мере для использования в шкалировании.

По данным объемной сфигмографии детальный анализ показателей СРПВ в артериях преимущественно эластического и мышечного типа выявил достоверные отличия между здоровыми людьми и пациентами с различной степенью КА. Также наличие атеросклеротических изменений венечного русла сопровождалось увеличением индекса L-/CAVI₁, причем были выявлены и межгрупповые отличия у больных ИБС с преобладающим уровнем в группе ГЗС_{2>50%}.

При детальном анализе вышеперечисленных показателей установлено, что ряд из них по отдельности связаны с наличием и выраженностью КА. Это позволило в настоящей работе предложить комбинацию наиболее информативных параметров в оценке риска поражения ВА. На основании полученных результатов разработан новый комплексный параметр — биомаркер-КА, включающий пол, лабораторные (ОХС, ТГ, ЛНП) и инструментальные (ТКИМ, индекс жесткости β , L-/CAVI₁) показатели.

ROC-анализ диагностической ценности разработанного биомаркера-КА продемонстрировал высокую эффективность в выявлении любой степени

КА. При пороговом значении комплексного параметра равном 5 баллам чувствительность теста составила 87,5%, специфичность — 90,5%. Площадь под кривой АУС равная 0,965 свидетельствует о высокой диагностической ценности биомаркера-КА. Разработанный биомаркер оказался сопоставим по диагностической ценности с иными комплексными параметрами неинвазивной диагностики атеросклероза [6, 11].

Заключение

У пациентов с доказанной ИБС наличие и степень атеросклероза ВА ассоциированы с прогрессирующим ухудшением большинства показателей, характеризующих структурно-функциональные свойства артерий различного калибра. Это позволяет включать параметры ригидности в комплексную оценку ССР.

Разработанный комплексный биомаркер-КА представляет интерес для неинвазивного скрининга доклинического атеросклероза ВА у пациентов с низким относительным риском. Это позволит оказывать персонализированную помощь на ранних стадиях заболевания, не допуская развития сердечно-сосудистых катастроф.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25 doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Shlyakhto EV, Konradi AO. The main directions and prospects of translational research in cardiology. *Bulletin of ROSZDRAVNADZOR*. 2015;5:33-7. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О. Основные направления и перспективы трансляционных исследований в кардиологии. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:33-7.
- Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2463-2473. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.032.
- Hubacek JA, Stanek V, Gebauerova M, et al. Traditional risk factors of acute coronary syndrome in four different male populations — total cholesterol value does not seem to be relevant risk factor. *Physiol Res*. 2017;66(1):S121-S128. doi:10.33549/physiolres.933597.
- Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26-43. doi:10.1186/1475-2840-13-26.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, et al. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А. и др. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
- Nilsson P. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *Eur Endocrinol*. 2015;11(1):26-31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of Atherosclerosis. *Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;38(1):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Rogoza AN, Zairova AR, ZHernakova YuV, et al. The state of the vascular wall in the adult population by the example of the inhabitants of Tomsk, according to the study of ESSE-RF. *Systemic hypertension*. 2014;11(4):42-8. (In Russ.) Порожа А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):42-8. doi:10.26442/2075-082X_11.4.42-48.
- Huidong Li, Pei Zhang, Shuaifang Y, et al. Modeling analysis of the relationship between atherosclerosis and related inflammatory factors. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(8):1803-1809. doi:10.1016/j.sjbs.2017.11.016.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2.

Характеристика реакции системной и периферической гемодинамики на ортостаз под влиянием комбинированной терапии блокатором кальциевых каналов и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен

Летягина С. В.¹, Баев В. М.², Агафонова Т. Ю.²

Цель. Изучение характеристики реакции системной и периферической гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации блокатора кальциевых каналов (БКК) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Материал и методы. У 46 мужчин 30-50 лет с неконтролируемой АГ на фоне антигипертензивной терапии выполнена сравнительная оценка динамики систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), периферического венозного давления (ПВД) бедра, диаметра и площади просвета, скорости кровотока поверхностных и глубоких вен левой ноги в ответ на ортостаз. Венозную гемодинамику изучали методом ультразвукового ангиосканирования. ПВД оценивали при осциллометрической тонометрии на бедре и одновременном ультразвуковом сканировании большой поверхностной вены. Проводили сравнительный анализ указанных параметров в динамике у пациентов двух групп: 23 пациента с АГ без ХЗВ и 23 пациента с АГ и ХЗВ. ХЗВ определяли по СЕАР. Ортостаз выполнен до и после 14 дневной антигипертензивной терапии с комбинацией БКК и ИАПФ.

Результаты. Ортостаз до лечения у пациентов обеих групп сопровождался идентичной динамикой — снижением САД, ДАД и ПВД, расширением поверхностных и глубоких вен, снижением скорости венозного кровотока. В результате лечения 43 пациента достигли показателей первого целевого офисного уровня САД (<140 мм рт.ст.). Из них пациентов с АГ без ХЗВ было 21 человек, с ХЗВ — 22 человека. После лечения при ортостазе большинство параметров пациентов обеих групп повторили динамику, зафиксированную до лечения. Но отмечены и различия по сравнению с динамикой до лечения — в обеих группах повысился уровень ДАД, САД снизилось только у мужчин с ХЗВ. Если при ХЗВ в задней большеберцовой вене (ЗББВ) после лечения при пробе фиксировали расширение вены и падение скорости кровотока, то у пациентов без ХЗВ после лечения во время пробы выявлено сужение ЗББВ и ускорение кровотока. После лечения при ортостатической нагрузке пациенты с ХЗВ характеризовались большим диаметром и площадью поверхности просвета поверхностных и глубоких вен, чем у пациентов без ХЗВ.

Заключение. Ортостатическая нагрузка до начала антигипертензивной терапии у пациентов как без ХЗВ, так и с ХЗВ, характеризуется идентичной реакцией гемодинамики — снижением САД, ДАД, ПВД, тотальным расширением вен и падением скорости кровотока в поверхностных и глубоких венах. После 14 дневной антигипертензивной терапии ортостаз сопровождается различиями в реакции гемодинамики между изучаемыми группами. У пациентов с АГ и ХЗВ терапия БКК и ИАПФ при ортостазе приводит к перераспределению си-

стемного и периферического кровообращения, увеличивает дилатацию вен, которая зафиксирована до начала лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, антигипертензивная терапия, ортостаз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФКУЗ МСЧ МВД России по Пермскому краю, Пермь; ²ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Летягина С. В. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1635-7149, Баев В. М.* — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Агафонова Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9935-0040.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
VMBaev@Hotmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БКК — блокатор кальциевых каналов, БПВ — большая подкожная вена, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББВ — задняя большеберцовая вена, МВД — Министерство внутренних дел, МПВ — малая подкожная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ПВД — периферическое венозное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХЗВ — хронические заболевания вен.

Рукопись получена 28.05.2020

Рецензия получена 02.07.2020

Принята к публикации 09.07.2020



Для цитирования: Летягина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю. Характеристика реакции системной и периферической гемодинамики на ортостаз под влиянием комбинированной терапии блокатором кальциевых каналов и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3934. doi:10.15829/1560-4071-2020-3934

Central and peripheral hemodynamic responses to orthostasis in hypertensive males with chronic venous disorders taking combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor

Letyagina S. V.¹, Baev V. M.², Agafonova T. Yu.²

Aim. To study the characteristics of central and peripheral hemodynamic responses to orthostasis in hypertensive (HTN) males with chronic venous disorders (CVD) taking combined therapy with a calcium channel blocker (CCB) and an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor.

Material and methods. In 46 men 30-50 years old with uncontrolled HTN taking antihypertensive therapy, a comparative assessment of the dynamics of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), peripheral venous pressure (PVP), lumen diameter and area, blood flow velocity of superficial and deep veins

of the left leg in response to orthostasis. Venous hemodynamics was studied by duplex ultrasound. PVP was assessed by oscillometry on the thigh and ultrasound of the great superficial vein. A comparative dynamic analysis of these parameters was carried out in patients of two groups: 23 hypertensive patients without CVD and 23 patients with HTN and CVD. CVD was assessed using Comprehensive Energy Assistance Program (CEAP). Orthostasis was performed before and after 14 days of antihypertensive therapy with a combination of CCB and ACE inhibitors.

Results. Central and peripheral hemodynamic responses to orthostasis before treatment in patients of both groups was the same — a decrease in SBP, DBP and PVP, expansion of superficial and deep veins, and a decrease in venous blood flow velocity. As a result of treatment, 43 patients achieved the first target office SBP (<140 mm Hg). Of these, there were 21 HTN patients without CVD and 22 patients with CVD. After treatment, most responses to orthostasis in both groups was similar to pre-treatment ones. However, differences were also noted — in both groups, the DBP increased; SBP decreased only in men with CVD. In patients with CVD, the posterior tibial vein (PTV) dilated and blood flow velocity decreased after treatment in response to orthostasis, while in patients without CVD, there was a narrowing of PTV and blood flow acceleration. After treatment, patients with CVD were characterized by a larger diameter and area of the lumen of superficial and deep veins than those without CVD in response to orthostasis.

Conclusion. Orthostasis before antihypertensive therapy in patients both with and without CVD is characterized by an identical hemodynamic response — a decrease in SBP, DBP, PVP expansion of superficial and deep veins, and a decrease in venous blood flow velocity. After 14-day antihypertensive therapy, there were differences in

hemodynamic response between the study groups. In patients with HTN and CVD, CCB and ACE inhibitors therapy leads to a redistribution of central and peripheral circulation and increases the dilatation of the veins in response to orthostasis.

Key words: hypertension, chronic venous disorders, antihypertensive therapy, orthostasis.

Relationships and Activities: none.

¹Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Perm Krai, Perm; ²E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Letyagina S. V. ORCID: 0000-0002-1635-7149, Baev V. M.* ORCID: 0000-0001-9283-8094, Agafonova T. Yu. ORCID: 0000-0001-9935-0040.

*Corresponding author: VMBaev@Hotmail.com

Received: 28.05.2020 **Revision Received:** 02.07.2020 **Accepted:** 09.07.2020

For citation: Letyagina S. V., Baev V. M., Agafonova T. Yu. Central and peripheral hemodynamic responses to orthostasis in hypertensive males with chronic venous disorders taking combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3934. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3934

Лечение артериальной гипертензии (АГ) с коморбидными заболеваниями представляет для врачей определенные трудности как в диагностике и оценке состояния здоровья пациента, так и в выборе антигипертензивной терапии (АГТ) [1, 2]. Однако, наряду с известными коморбидными с АГ заболеваниями, мало что известно о коморбидности АГ и хронических заболеваний вен (ХЗВ), несмотря на их высокую распространенность в популяции [3, 4]. Остается открытым вопрос об эффективности и безопасности АГТ пациентов с данной коморбидностью, т.к. недостаточно полно изучено влияние АГТ на венозный кровоток нижних конечностей не только в покое, но и при физиологических нагрузках [4, 5]. Полученные знания помогут врачам в повышении качества медицинской помощи пациентам с коморбидностью АГ и ХЗВ, снизят риски сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому целью настоящего исследования было изучение характеристики реакции системной и периферической гемодинамики на ортостаз при использовании комбинации блокатора кальциевых каналов (БКК) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у мужчин с АГ и ХЗВ.

Материал и методы

Объект исследования — мужчины с неконтролируемой АГ в возрасте 30-50 лет (сотрудники органов Министерства внутренних дел (МВД)). Предмет исследования — системная и венозная гемодинамика нижних конечностей при ортостазе в процессе АГТ. Объем выборки — 46 человек. Выбывших пациентов за время наблюдения не было. Тип исследования —

динамический, рандомизированный, с вмешательством (фармакологическое лечение и ортостатическая проба). Критерии исключения: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних 2 нед.; острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит); дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анемии; гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; профессиональные спортсмены; переломы и операции на нижних конечностях; травмы и органические заболевания центральной нервной системы и спинного мозга; нарушения ритма сердца и проводимости; гиперкалиемия; двусторонний стеноз почечных артерий; подагра; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); ишемическая болезнь сердца: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность; гипертонический криз, ортостатическая гипотензия. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в стационаре. Поскольку наблюдаемые нами пациенты являются сотрудниками органов МВД, то впервые выявленная АГ и неконтролируемая АГ явились основанием для госпитализации и подбора методов лечения.

Медиана возраста 46 мужчин была 42 (37-46) года, индекс массы тела — 29 (27-31) кг/м². Продолжи-

тельность АГ — 4 (1-7) года. Систолическое артериальное давление (САД) на начало исследования составило 161 (150-160) мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) — 100 (91-104) мм рт.ст. АГ 1 степени зафиксирована у 12 человек, 2 степени — у 32, АГ 3 степени — у 2 пациентов. АГ I стадии отмечена у 24 человек, II стадии — у 22 человек (бессимптомное поражение органов-мишеней в виде изолированного утолщения стенки сонных артерий или наличия бляшки отмечено у 10 человек; гипертрофия левого желудочка, как изолированный признак, выявлена у 8 пациентов; сочетанное проявление утолщения стенки сонной артерии и гипертрофии левого желудочка зафиксировано у 4 человек). Пациенты с АГ III стадии (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных болезней, хронических болезней почек) не были зарегистрированы.

На постоянный прием антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях указали (со слов больных) только 11 пациентов (24%). Антигипертензивные препараты, которыми пользовались пациенты до госпитализации, мы не оценивали. 8 (17%) пациентов ранее уже были госпитализированы по поводу АГ.

Для выполнения цели исследования все пациенты были разделены на две группы: с наличием ХЗВ (23 человека) и без ХЗВ (23 человека). Данные группы по возрасту, величине САД и ДАД не отличались друг от друга.

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев ESH/ESC от 2018г [7]. САД и ДАД измеряли в покое, после 5 мин отдыха (лежа), на левом плече осциллометрическим методом с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017г). ХЗВ выявляли при объективном осмотре обеих ног по классификации CEAP [6]. Были зарегистрированы следующие формы: С1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) зафиксированы у 14 пациентов (22%), С2 (варикозно-измененные подкожные вены) — у 9 (19,5%). Другие проявления (С3, С4, С5 и С6) отмечены не были. Параметры венозного кровообращения оценивали с помощью ультразвукового сканера iU22 xMatrix (“Phillips”, США, 2014). Измеряли диаметр и площадь просвета вены, скорость кровотока большой (БПВ) и малой (МПВ) подкожных вен бедра, общей бедренной (ОБВ) и задней большеберцовой (ЗБВВ) вен в стандартных “ультразвуковых окнах” [8]. Периферическое венозное давление (ПВД) оценивали по результатам одновременного ультразвукового сканирования левой БПВ и осциллометрической тонометрии на бедре [9]. Оценку параметров кровообращения проводили в день поступления пациентов в стационар до приема препаратов (в покое, лежа после 5 мин отдыха и затем повторно, на

3 минуте ортостаза) и в день выписки из стационара (в покое и после ортостаза). Случаи ортостатической гипотензии фиксировали по величине падения САД при вертикализации [10]. Продолжительность АГТ в стационаре составляла 14 дней. АГТ проводилась в течении всей госпитализации в виде ежедневного контролируемого приема комбинации лекарств — БКК (“Амлодипин”, суточная доза — 5 мг) и иАПФ (“Лизиноприл”, суточная доза — 10 мг). Работа выполнена на базе госпиталя ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю”.

Статистический анализ. Объем необходимого размера выборки для настоящего исследования (для количественных параметров) рассчитан с использованием программы “BIOSTAT” (Версия 4.03, ИД “Практика”, Москва, 1999) на основании заданной нами мощности исследования — 95% и альфа-уровня (порогового уровня статистической значимости) — 0,01. С помощью программы “Statistica 6.1” (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Н. Lilliefors, который подтвердил их асимметрию ($p < 0,05$). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Сравнительный анализ между зависимыми группами выполнен с помощью критерия Wilcoxon, между независимыми группами — с помощью критерия Mann-Whitney U-test. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Этические вопросы. Этическим комитетом ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол № 11 от 26.12.2018г). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала исследования.

Результаты

Сравнение исходных данных пациентов без ХЗВ и ХЗВ, полученных до лечения в состоянии покоя, выявило, что при ХЗВ некоторые параметры были выше, чем у пациентов без ХЗВ. Например, при ХЗВ были выше параметры ПДВ — 30 (24-34) мм рт.ст. (без ХЗВ — 23 (20-31) мм рт.ст.) при $p=0,038$, в БПВ площадь просвета — 8,6 (7,0-9,7) мм² (без ХЗВ — 7,1 (5,9-8,4) мм²) при $p=0,048$ и зафиксирована большая скорость кровотока — 9,8 (8,7-12,1) см/сек (без ХЗВ — 7,9 (6,4-9,8) см/сек) при $p=0,025$.

Ортопроба до лечения в обеих группах сопровождалась идентичной динамикой параметров — снижением САД, ДАД и ПВД, тотальным расширением поверхностных и глубоких вен, снижением скорости венозного кровотока. В обеих группах пациентов наибольшим изменениям подверглась гемодинамика в ОБВ, где зафиксировано трехкратное увеличение

Таблица 1

Результаты анализа динамики кровообращения у пациентов без ХЗВ и с ХЗВ при ортостатической пробе до начала лечения

Параметр/Вена	Пациенты без ХЗВ, n=23			Пациенты с ХЗВ, n=23		
	До пробы	После пробы	P	До пробы	После пробы	P
	Me (Q ₁ -Q ₃)			Me (Q ₁ -Q ₃)		
САД, мм рт.ст.	160 (150-161)	142 (126-150)	<0,001	161 (151-162)	122 (120-124)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	96 (91-107)	94 (84-98)	0,010	100 (91-101)	94 (90-98)	0,016
ПВД, мм рт.ст.	23 (20-31)	10 (5-20)	<0,001	30 (24-34)	14 (10-18)	<0,001
БПВ						
Ø, мм	3,1 (2,7-3,3)	3,8 (3,3-4,0)	<0,001	3,3 (3,0-3,5)	3,9 (3,5-4,5)	<0,001
S, мм ²	7,1 (5,9-8,4)	11,3 (8,3-12,7)	<0,001	8,6 (7,0-9,7)	11,9 (9,5-16,1)	<0,001
V, см/сек	7,9 (6,4-9,8)	6,9 (5,6-8,6)	0,08	9,8 (8,7-12,1)	7,6 (6,6-9,0)	0,001
МПВ						
Ø, мм	2,1 (1,9-5,5)	3,0 (2,9-7,5)	<0,001	2,2 (2,0-4,8)	2,8 (2,2-7,5)	<0,001
S, мм ²	3,5 (2,9-7,5)	7,0 (6,1-7,4)	<0,001	4,3 (3,4-10,2)	6,0 (3,7-7,5)	0,001
V, см/сек	6,7 (5,9-7,8)	6,0 (5,3-7,0)	0,11	7,5 (6,2-8,6)	7,1 (6,1-7,9)	0,12
ОБВ						
Ø, мм	7,6 (7,0-8,9)	12,9 (12,1-13,7)	<0,001	7,9 (6,9-8,6)	13,6 (11,9-15,0)	<0,001
S, мм ²	45,2 (40,3-61,7)	130,7 (114,3-147,4)	<0,001	49,0 (37,8-58,0)	143,0 (107,5-175,3)	<0,001
V, см/сек	26,3 (20,3-38,0)	14,1 (9,4-16,6)	<0,001	28,9 (24,2-38,9)	12,3 (7,9-16,1)	<0,001
ЗББВ						
Ø, мм	2,7 (2,4-3,1)	3,3 (2,8-3,9)	0,001	2,8 (2,4-3,0)	3,3 (2,9-3,5)	<0,001
S, мм ²	5,6 (4,7-7,6)	8,7 (6,3-11,8)	<0,001	6,2 (4,5-6,9)	8,6 (6,4-9,7)	<0,001
V, см/сек	7,7 (6,0-9,8)	6,1 (5,5-6,9)	0,003	8,7 (7,4-10,6)	7,1 (6,4-8,6)	<0,001

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББВ — задняя большеберцовая вена, МПВ — малая подкожная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ПВД — периферическое венозное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХЗВ — хронические заболевания вен, Ø — диаметр вены, S — площадь просвета вены, V — скорость кровотока, P — уровень значимости различия.

площади сечения вены и двукратное снижение скорости венозного кровотока (табл. 1).

После лечения 43 пациента достигли первого целевого офисного уровня САД (<140 мм рт.ст.). Из них пациентов без ХЗВ было 21 человек, с ХЗВ — 22 человека.

Отмечен 1 случай ортостатической гипотензии, который был зафиксирован среди пациентов без ХЗВ. После лечения при ортостатической пробе большинство параметров у пациентов обеих групп повторили динамику, зафиксированную до лечения — снижение ПВД, тотальное расширение вен и снижение скорости кровотока. Но отмечены и различия — повысилось ДАД в обеих группах, снизилось САД у мужчин с ХЗВ. Если после лечения при пробе в группе с ХЗВ в ЗББВ фиксирована дилатация вен и падение скорости кровотока, то у пациентов без ХЗВ выявлено сужение ЗББВ и ускорение кровотока (табл. 2).

Сравнение изучаемых параметров между группами после лечения при ортостазе вывило у пациентов с ХЗВ в БПВ больший диаметр — 4,1 (3,9-4,9) мм, без ХЗВ — 4,0 (3,4-4,4) мм (p=0,046) и большую площадь просвета БПВ — 13,5 (11,9-19,1) мм², без ХЗВ — 12,4 (8,8-15,5) мм² (p=0,028). Аналогичные различия были между группами в ОБВ. Диаметр ОБВ при ХЗВ составил 14,4 (14,1-15,8) мм, без ХЗВ 13,9 (12,5-14,6)

мм, при p=0,032. Площадь ОБВ между группами также отличалась большими параметрами при ХЗВ — 162,9 (155,2-194,8) мм² и без ХЗВ — 143,1 (107,8-166,3) мм² (p=0,023).

Обсуждение

В норме у человека при ортостазе происходит смещение объема крови, порядка 500-700 мл, в нижнюю часть туловища и в большей степени в вены нижних конечностей. Оптимальный контроль за реакцией осуществляется за счет неповрежденной структуры и функции сердца и сосудов. Состояние вен и скелетных мышц нижних конечностей, вегетативная регуляция играют важную роль в поддержании адекватного кровотока у человека при такой нагрузке [11]. При ортостазе увеличение крови в венах нижних конечностей сопровождается увеличением внутривенозного давления, что сопровождается их адекватным, физиологическим расширением и последующей нормализацией венозного давления [4, 12]. Полученные нами результаты подтвердили наличие признаков флебогипертензии у пациентов с АГ и ХЗВ, которое подтверждается повышением ПВД и дилатацией вен [13]. Несмотря на имеющиеся различия исходных параметров, эти различия не повлияли на идентичность реакции гемодинамики на ортостаз до

Таблица 2

Результаты анализа динамики кровообращения у пациентов без ХЗВ и с ХЗВ при ортостатической пробе после лечения

Параметр/Вена	Пациенты без ХЗВ, n=23			Пациенты с ХЗВ, n=23		
	До пробы	После пробы	P	До пробы	После пробы	P
	Me (Q ₁ -Q ₃)			Me (Q ₁ -Q ₃)		
САД, мм рт.ст.	124 (120-131)	120 (115-135)	0,18	138 (131-145)	120 (117-124)	0,014
ДАД, мм рт.ст.	78 (76-83)	83 (81-87)	<0,001	78 (76-83)	82 (78-91)	<0,001
ПВД, мм рт.ст.	11 (5-20)	10 (5-15)	<0,001	14 (10-18)	10 (5-15)	<0,001
БПВ						
Ø, мм	3,8 (3,3-4,0)	4,0 (3,4-4,4)	<0,001	3,9 (3,5-4,5)	4,1 (3,9-4,9)	<0,001
S, мм ²	11,3 (8,3-12,7)	12,4 (8,8-15,5)	<0,001	11,9 (9,5-16,1)	13,5 (11,9-19,1)	<0,001
V, см/сек	6,9 (5,6-8,6)	6,2 (5,3-8,6)	0,005	7,6 (6,6-9,0)	6,8 (6,0-7,2)	<0,001
МПВ						
Ø, мм	3,0 (2,9-7,5)	3,0 (2,3-8,3)	<0,001	2,8 (2,2-7,5)	2,9 (2,4-8,8)	<0,001
S, мм ²	7,0 (6,1-7,4)	7,1 (4,6-7,5)	0,002	6,0 (3,7-7,5)	6,6 (4,4-6,9)	<0,001
V, см/сек	6,0 (5,3-7,0)	6,9 (5,3-8,1)	0,97	7,1 (6,1-7,9)	6,1 (5,5-6,8)	0,038
ОБВ						
Ø, мм	12,9 (12,1-13,7)	13,9 (12,5-14,6)	<0,001	13,6 (11,9-15,0)	14,4 (14,1-15,8)	<0,001
S, мм ²	130,7 (114,3-147,4)	143,1 (107,8-166,3)	<0,001	143,0 (107,5-175,3)	162,9 (155,2-194,8)	<0,001
V, см/сек	14,1 (9,4-16,6)	10,1 (8,2-12,3)	<0,001	12,3 (7,9-16,1)	12,1 (8,6-14,6)	<0,001
ЗББВ						
Ø, мм	3,3 (2,8-3,9)	3,3 (3,0-3,5)	0,003	3,3 (2,9-3,5)	3,5 (3,0-4,0)	<0,001
S, мм ²	8,7 (6,3-11,8)	8,4 (7,0-9,8)	0,003	8,6 (6,4-9,7)	9,5 (7,1-12,3)	<0,001
V, см/сек	6,1 (5,5-6,9)	6,3 (5,8-8,0)	0,014	7,1 (6,4-8,6)	6,9 (5,8-7,5)	0,007

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББВ — задняя большеберцовая вена, МПВ — малая подкожная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ПВД — периферическое венозное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХЗВ — хронические заболевания вен, Ø — диаметр вены, S — площадь просвета вены, V — скорость кровотока, P — уровень значимости различия.

лечения, которая характеризовалась снижением АД и ПВД, тотальной дилатацией вен и падением скорости венозного кровотока в обеих группах. Этот факт указывает на достаточную адаптацию к ортостазу системной и периферической гемодинамики у пациентов с АГ и ХЗВ, что, как мы предполагаем, обусловлено не только полом, молодым и зрелым возрастом пациентов, уровнем социальной активности, но и длительной адаптацией венозного кровообращения к АГ.

Однако после проведенной АГТ, которая привела к нормализации артериального давления, уже не отмечено полной идентичности реакций между группами. Авторы полагают, что именно применяемая комбинация антигипертензивных препаратов повлияла на эти различия. Имеются результаты исследований, посвященных изучению влияния антигипертензивных препаратов, в частности, иАПФ и БКК, на венозный кровоток, в т.ч. нижних конечностей. Но эти данные противоречивы. Если венодилатирующий эффект иАПФ уже давно подтвержден [14], то данные о влиянии БКК на венозную гемодинамику противоречивы. Некоторые ученые отмечают, что сосудорасширяющее действие БКК ограничено артериальным кровообращением и на гемодинамику вен не влияет [14]. Другие авторы отмечают у паци-

ентов с АГ побочные эффекты при использовании больших доз БКК, особенно, при длительном ортостазе, в виде появления симптомов ХЗВ — отек лодыжек и нижней части голеней, боль в ногах [15, 16]. Авторы данных исследований утверждают, что развитие изменений венозного кровотока при использовании БКК связано с уменьшением артериолярного сопротивления, которое не имеет себе равных в венозном кровообращении. Это непропорциональное изменение сопротивления увеличивает гидростатическое давление в прекапиллярной циркуляции и позволяет жидкости перемещаться в интерстициальный отек.

Таким образом, если ортостатическая нагрузка у пациентов с АГ и ХЗВ до применения АГТ не сопровождается различиями гемодинамики по сравнению с пациентами с АГ без ХЗВ, то АГТ с применением БКК и иАПФ, на фоне нормализации АД, проявляется дезадаптивной реакцией системной и периферической гемодинамики, усугублением дилатации поверхностных и глубоких вен. Увеличение дилатации вен после АГТ у пациентов с ХЗВ мы рассматриваем как фактор риска прогрессирования хронической венозной недостаточности. Авторы не исключают, что при более длительном наблюдении у пациентов на фоне нормального давления парамет-

ры венозного кровотока нормализуются, но это требует дальнейших исследований. В противном случае необходимо пересмотреть перечень применяемых антигипертензивных препаратов, ограничить продолжительность ортостаза и использовать компрессионные чулки [16].

Заключение

Ортостатическая нагрузка до начала АГТ у пациентов как без ХЗВ, так и с ХЗВ характеризуется идентичной реакцией гемодинамики — снижением САД, ДАД, ПВД, тотальным расширением вен и падением

скорости кровотока в поверхностных и глубоких венах. После 14-дневной АГТ ортостаз сопровождается различиями в реакции гемодинамики между изучаемыми группами. У пациентов с АГ и ХЗВ терапия БКК и иАПФ при ортостазе приводит к перераспределению системного и периферического кровообращения, увеличивает дилатацию вен, которая зафиксирована до начала лечения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Cardiology. National leadership. Shlyakhto EV (editor). M.: GEOTAR-Media. 2020. p. 816. (In Russ.) Кардиология. Национальное руководство. Под. ред. Шляхто Е. В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 г. с. 816. ISBN: 978-5-9704-5397-1.
2. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
3. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;54(6):752-758. doi:10.1016/j.ejvs.2017.08.033.
4. Baev VM, Vagapov TF, Shmeleva SA. Comorbidity of hypertension and chronic venous disease in men. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3258. (In Russ.) Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А. Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3258. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3258.
5. Letyagina SV, Baev VM, Agafonova TYu. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor combined with diuretic on hemodynamics under physical load in men with arterial hypertension and chronic venous diseases. Practical medicine. 2020;18(1):70-6. (In Russ.) Летягина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю. Особенности влияния комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на гемодинамику при физической нагрузке у мужчин с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями вен. Практическая медицина. 2020;18(1):70-6. doi:10.32000/2072-1757-2020-1-70-76.
6. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): "gold standard" and limits. Phlebology. 2012;27(1 suppl):114-8. doi:10.1258/phleb.2012.012s19.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Churikov DA, Kirienko AI. Ultrasound diagnosis of vein diseases. M.: LiTerra. 2016. p. 176. (In Russ.) Чуриков Д. А., Кириенко А. И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. М.: Литтерра, 2016. с. 176. ISBN:978-5-4235-0235-5.
9. Shumilina MV. Complex ultrasound diagnosis of peripheral vascular pathology. A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. 2012. p. 383. (In Russ.) Шумилина М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов: учебно-методическое руководство. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН. 2012. с. 383. ISBN:978-5-7982-0298-0.
10. Mar PL, Raj SR. Orthostatic hypotension for the cardiologist. Curr Opin Cardiol. 2018;33(1):66-72. doi:10.1097/HCO.0000000000000467.
11. Gutkin M, Stewart JM. Orthostatic Circulatory Disorders: From Nosology to Nuts and Bolts. Am J Hypertens. 2016;29(9):1009-19. doi:10.1093/ajh/hpw023.
12. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 256. ISBN:9781451113846.
13. Bevilacqua M, Vago T, Rogolino A, et al. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins. J Cardiovasc Pharmacol. 1996;4:494-9. doi:10.1097/00005344-199610000-00003.
14. Thakali KM, Kharade SV, Sonkusare SK, et al. Intracellular Ca²⁺ Silences L-Type Ca²⁺ Channels in Mesenteric Veins: Mechanism of Venous Smooth Muscle Resistance to Calcium Channel Blockers. Circ Res. 2010;106:739-47. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.206763.
15. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. Korean J Intern Med. 2019;34(2):269-83. doi:10.3904/kjim.2018.230.
16. Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. Front Pharmacol. 2017;8:286. doi:10.3389/fphar.2017.00286.

Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторинга артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью

Майлян Д. Э., Коломиец В. В.

Цель. Оценить состояние обмена кальция (Ca), показатели суточного мониторинга артериального давления (АД) и артериальную жесткость на фоне дефицита магния (Mg) у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСнФВ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 140 пациенток с АГ, осложненной ХСнФВ, в возрасте от 52 до 76 лет. По результатам Mg-толерантного теста было выделено 2 группы лиц. Первую группу составили 72 женщины с дефицитом Mg, а во 2-ю, контрольную, были отнесены 68 пациенток без дефицита. Состояние обмена Ca оценивали по данным Ca-толерантного теста, суточное мониторирование АД и жесткость артерий определяли при помощи автоматического измерителя АД.

Результаты. Пациенты с дефицитом Mg имели более низкую скорость элиминации кальция и полноту возврата к исходной кальциемии по сравнению со 2 группой ($p < 0,001$). Наличие дефицита Mg было ассоциировано с повышением дневной вариабельности (16,9 [13,3; 20,69] мм рт.ст. vs 12,9 [11,7; 17,42] мм рт.ст. в контроле; $p = 0,001$), скорости утреннего подъема (12,5 [9,7; 13,6] мм рт.ст./ч vs 9,5 [8,1; 10,9] мм рт.ст./ч в контроле; $p < 0,001$) и индекса площади систолического АД (21,2 [19,5; 25,1] мм рт.ст. vs 19,5 [16,5; 23,9] мм рт.ст. в контроле; $p = 0,007$). У женщин с дефицитом Mg чаще встречались профили АД Non-Dipper и Night-Peaker ($p < 0,05$), а скорость пульсовой волны (11,92 [10,06; 14,47] м/сек vs 10,87 [8,41; 13,20] м/сек в группе сравнения; $p = 0,005$) и центральное пульсовое АД (70,2±13,3 мм рт.ст. vs 63,5±12,5 мм рт.ст. в контроле; $p = 0,003$) у них были выше. Также на фоне дефицита Mg выявлена корреляция ($\rho = -0,610$, $p < 0,001$) между скоростью снижения нагрузочной кальциемии и скоростью пульсовой волны.

Заключение. У женщин с АГ и ХСнФВ, при отсутствии различий в среднесуточных цифрах АД, были выявлены более неблагоприятными профили АД и показатели артериальной жесткости, в т.ч. опосредованно через нарушение обмена Ca.

Ключевые слова: магний, кальций, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, профиль артериального давления, артериальная жесткость.

Отношения и деятельность: нет.

ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР.

Майлян Д. Э.* — ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-4428-022X, Коломиец В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-1074-4479.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): majlyan@narod.ru

Aix75 — индекс аугментации, Ca — кальций, CaTT — кальций-толерантный тест, Mg — магний, PWV — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПВИК — полнота восстановления исходной кальциемии, САД — систолическое артериальное давление, ССК — скорость снижения кальциемии, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСнФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Рукопись получена 08.07.2020

Рецензия получена 03.08.2020

Принята к публикации 14.08.2020



Для цитирования: Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторинга артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3984. doi:10.15829/1560-4071-2020-3984

Calcium metabolism, arterial stiffness and 24-hour blood pressure monitoring data in postmenopausal women with magnesium deficiency, hypertension, and heart failure

Maylyan D. E., Kolomiets V. V.

Aim. To assess the calcium metabolism, arterial stiffness and 24-hour blood pressure (BP) monitoring data in postmenopausal women with magnesium deficiency, hypertension, and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

Material and methods. The study involved 140 female patients with hypertension complicated by HFpEF, aged 52 to 76 years. Depending on the results of magnesium-tolerance test, 2 groups were selected. The first group consisted of 72 females with magnesium deficiency, and the second (control) group (n=68) — without magnesium deficiency. Calcium metabolism was assessed using calcium-tolerance test. Twenty-four-hour blood pressure monitoring and arterial stiffness was determined using an automatic blood pressure monitor.

Results. Patients with magnesium deficiency had a lower calcium excretion and return to baseline blood calcium levels compared with group 2 ($p < 0,001$). The presence of magnesium deficiency was associated with an increase in

24-hour BP variability (16,9 [13,3; 20,69] mm Hg vs 12,9 [11,7; 17,42] mm Hg; $p = 0,001$), rate of morning BP rise (12,5 [9,7; 13,6] mm Hg/h vs 9,5 [8,1; 10,9] mm Hg/h; $p < 0,001$) and indexed systolic BP (21,2 [19,5; 25,1] mm Hg vs 19,5 [16,5; 23,9] mm Hg; $p = 0,007$). In women with magnesium deficiency, BP profiles of non-dipper and night-peaker were more common ($p < 0,05$). Pulse wave velocity (11,92 [10,06; 14,47] m/s vs 10,87 [8,41; 13,20] m/s; $p = 0,005$) and central pulse pressure (70,2±13,3 mm Hg vs 63,5±12,5 mm Hg; $p = 0,003$) were also higher in group 1. Also, a correlation ($\rho = -0,610$, $p < 0,001$) was found between the rate of exercise-induced decrease in blood calcium and the pulse wave velocity.

Conclusion. In women with hypertension and HFpEF, there were no differences in mean 24-hour BP values, while more unfavorable BP profiles and arterial stiffness indicators were revealed, which is mediated by impaired calcium metabolism.

Key words: magnesium, calcium, hypertension, heart failure, blood pressure profile, arterial stiffness.

Relationships and Activities: none.

Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR.

Maylyan D. E.* ORCID: 0000-0003-4428-022X, Kolomiets V. V. ORCID: 0000-0003-1074-4479.

*Corresponding author:
majlyan@narod.ru

Received: 08.07.2020 **Revision Received:** 03.08.2020 **Accepted:** 14.08.2020

For citation: Maylyan D. E., Kolomiets V. V. Calcium metabolism, arterial stiffness and 24-hour blood pressure monitoring data in postmenopausal women with magnesium deficiency, hypertension, and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3984. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3984

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как конечная точка сердечно-сосудистого континуума остается основной социально-значимой патологией [1]. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН были выявлены высокие уровни заболеваемости вышеуказанной патологией, степени ее влияния на трудоспособность и на показатели смертности. В отличие от стран Европейского союза, где ХСН встречается у 1-2% взрослого населения, в Российской Федерации данный показатель достигает уровня 7-10%. Стоит отметить, что в возрастной структуре отмечается четкая закономерность роста заболеваемости до максимальных 70% у пациентов старше 90 лет. Наибольшая подверженность развитию ХСН отмечается в возрастной группе 50-70 лет, среди представителей которой ~50% имеют II функциональный класс в соответствии с классификацией Нью-Йоркской Ассоциации сердца. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте числа пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и о превалировании данной патологии у пациентов женского пола. В связи с этим некоторые авторы выделяют ХСНсФВ как неинфекционную эпидемию XXI в.

ХСНсФВ — гетерогенное заболевание, ассоциированное с множеством коморбидностей, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дефицит железа и обструктивное апноэ сна. Однако, по данным регистров, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) встречается наиболее часто — почти у 80% пациентов данной группы [2].

Основными механизмами взаимодействия АГ и ХСН являются структурные нарушения миокарда и сосудистой стенки, такие как гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость миокарда левого желудочка и сосудов, которые в совокупности определяют желудочково-артериальное взаимодействие. Дисбаланс обмена кальция (Ca) и магния (Mg) играет основную роль в процессе релаксации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [3]. Немаловажной является активация нейрогуморальной системы, представленной ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической системами, дегенерация защитного комплекса натрийуретических пептидов, что приводит как к инициации и усугубле-

нию структурных нарушений миокарда и сосудов, так и к дальнейшему углублению дизметаболизма Ca и Mg [4]. В то же время отсутствуют актуальные работы, определяющие влияние дефицита Mg и дизгомеостаза Ca у женщин с ХСНсФВ и АГ.

Целью исследования являлась оценка состояния обмена Ca, показателей суточного мониторинга артериального давления (АД) и жесткости артериальной стенки на фоне дефицита Mg у женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование проводилось в Центральной городской клинической больнице № 3 г. Донецка — клинической базе кафедры внутренних болезней № 1 ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом при ГОУ ВПО ДОННМУ им. М. Горького. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обследовано 140 женщин постменопаузально возраста с АГ и ХСНсФВ II функционального класса. Все больные ранее регулярно не получали антигипертензивную терапию.

Критерии включения в исследование: наличие АГ и ХСНсФВ, которые устанавливали и классифицировали на основании актуальных клинических рекомендаций [5, 6].

Критерии невключения: снижение систолической функции левого желудочка, наличие стенокардии, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, врожденных и приобретенных пороков сердечных клапанов, анемии, хронической болезни почек 3а степени и выше, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, патологии органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальабсорбции и/или мальдигестии, гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета.

Обследованные пациенты были разделены в 2 группы. В I группу вошли женщины с дефицитом Mg (n=72), во вторую — без дефицита (n=68). Их клинико-анамнестическая характеристика, в т.ч. резуль-

Таблица 1

Основные клинико-anamнестические данные женщин постменопаузального возраста с АГ и ХСНсФВ

Признаки	1-я группа (дефицит Mg, n=72)	2-я группа (без дефицита Mg, n=68)	p
Возраст, лет	63 [58; 68]	65 [59; 72]	0,102
Длительность постменопаузы, лет	7 [5; 12]	10 [5; 13]	0,119
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,5	28,3±4,4	0,225
Нормальная масса (ИМТ 18,5-24,9)	3 (4)	4 (6)	0,713
Избыточная масса (ИМТ 25,0-29,9)	49 (68)	40 (59)	0,293
Ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9)	16 (22)	23 (34)	0,136
Ожирение 2 степени (ИМТ 35-39,9)	4 (6)	1 (1)	0,366
Курильщики, n (%)	6 (8,3)	3 (4,4)	0,548
Длительность АГ, лет	13,5 [10; 18]	14,0 [11; 17]	0,685
Офисное САД, мм рт.ст.	168 [161; 172]	165 [163; 173]	0,137
Офисное ДАД, мм рт.ст.	98 [93; 102]	101 [95; 103]	0,086
АГ			
1 степени, n (%)	3 (4,2)	4 (5,9)	0,713
2 степени, n (%)	67 (93,1)	61 (89,7)	0,555
3 степени, n (%)	2 (2,8)	3 (4,4)	0,674
Тест с 6-минутной ходьбой, м	352,7±23,7	357,8±27,1	0,246
Длительность симптомов ХСН, мес.	16 [12; 21]	17 [10; 20]	0,385

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Mg — магний.

таты теста с 6-минутной ходьбой, представлена в таблице 1.

Для оценки дефицита Mg использовали Mg-толерантный тест с пероральной нагрузкой [7]. Нагрузка Mg представляла собой треть суточной нормы потребления Mg, которая по данным института медицины национальной академии наук США составляет 320 мг/сут. Все пациенты получали 4,1144 ммоль (100 мг) Mg в виде его цитратной соли. Степень задержки Mg определяли по формуле:

$$\text{Задержка Mg} = (\text{Mg}_2 - \text{Mg}_1) / 4,1144,$$

где Mg1 и Mg2 — суточная экскреция Mg (ммоль/сут.) до и после нагрузки, соответственно; 4,1144 — нагрузочная доза.

Дефицит Mg констатировали при показателе <0,5.

Для оценки обмена Ca использовали Ca-толерантный тест (CaТТ) [8]. После сбора суточной мочи и крови натощак пациентам перорально однократно назначался лактат Ca в дозе 0,25 ммоль/кг. После этого забирали кровь через 120 и 240 мин. Определяли скорость снижения кальциемии (ССК) по формуле:

$$\text{ССК} = (\text{Ca}_3 - \text{Ca}_2) / 0,12, \text{ мкмоль/л/мин}$$

и полноту восстановления исходной кальциемии (ПВИК):

$$\text{ПВИК} = (\text{Ca}_2 - \text{Ca}_3) / (\text{Ca}_2 - \text{Ca}_1) \times 100\%,$$

где Ca1 — сывороточная концентрация общего Ca до нагрузки; Ca2, Ca3 — концентрация элемента на 120 и 240 мин после проведения пероральной нагрузки, соответственно.

Общую концентрацию Ca и Mg определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell (США). Уровень общего Ca определяли коло-

риметрическим методом с О-крезолфталеином, Mg — с ксилидилом синим, а для определения концентрации Mg в моче использовали энзиматический метод.

Суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование жесткости сосудов путем анализа периферической пульсовой волны с использованием математического метода на приборе ВАТ41-2 (ИКС-Техно, Украина). При суточном индексе АД 10-20% констатировали профиль Dipper, 0-10% — Non-Dipper, а при показателе >20% и 0% — Over-Dipper и Night-Peaker, соответственно. Скорость утреннего подъема (СУП) АД рассчитывали путем деления разницы максимального и минимального АД, зарегистрированных в промежутке с 4-00 до 10-00, на временной интервал между данными измерениями. Для оценки ригидности сосудистой стенки использовали показатели аппроксимированной каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (PWV), индекса аугментации, приведенного к частоте сердечных сокращений 75 уд./мин (Aix75), а также показатели центрального АД.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MedCalc v19.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Проверка соответствия показателей нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты представляли в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения (M±SD) в случае нормального распределения, а при распределении, отличном от нормального, указывали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3].

В случае нормального распределения показателей для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных выборок — парный t-критерий Стьюдента. При распределении, отличающемся от нормального, применялся критерий Манна-Уитни с указанием медианной разницы для критерия Ходжеса-Лемана и 95% доверительного интервала. Для выявления связи между номинальными переменными использовали метод построения таблиц сопряженности с применением критерия Хи-квадрата Пирсона, в т.ч. с поправкой Йейтса, и точный критерий Фишера.

Для оценки линейной связи между переменными использовали корреляционный анализ — в случае нормального распределения использовали коэффициент корреляции Пирсона (r), в противном случае — коэффициент Спирмена (ρ).

Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе показателей СаТТ (рис. 1) значимой межгрупповой разницы базальной концентрации общего Са, которая составила $2,33 \pm 0,20$ и $2,30 \pm 0,19$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно, не выявлено ($p=0,33$). В то же время получены достоверные различия между динамическими кривыми концентрации Са при проведении СаТТ. Сывороточные показатели макронутриента, как и значения прироста в обеих группах к 120 мин теста, были равнозначными ($p > 0,05$). В фазу элиминации Са из плазмы путем клубочковой фильтрации и костной абсорбции выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия. Концентрация элемента на 240 мин была значимо выше в группе с дефицитом Mg — разница с группой сравнения составила $0,11$ ($0,04-0,18$) ммоль/л ($p=0,0024$). Величина снижения концентрации Са в первой группе, составившая $0,254$ ($0,217-0,292$) ммоль/л, была существенно ($p < 0,0001$) ниже аналогичного показателя 2 группы ($0,420$ ($0,413-0,427$) ммоль/л).

Использование интегрального подхода в оценке динамики нагрузочной кальциемии, включающей расчет ССК и ПВИК, позволило выявить значимые изменения в фазу элиминации. У пациентов на фоне дефицита Mg была выявлена более низкая ССК, чем во второй группе ($2,12$ [$1,813; 2,434$] мкмоль/л/мин vs $3,513$ [$3,328; 3,725$] мкмоль/л/мин; $p < 0,001$). ПВИК в группе дефицита Mg составила $60,2 \pm 11,8\%$, а в контрольной — $83,0 \pm 13,3\%$, разница между показателями была достоверной на уровне $p < 0,001$. При этом начальный уровень кальциемии был достигнут у 8 (12%) пациентов второй группы и ни у одного пациента первой группы ($p=0,002$).

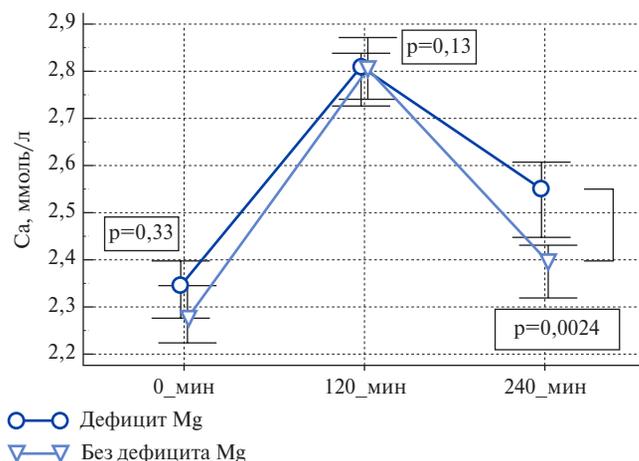


Рис. 1. Динамика кальциемии на фоне проведения СаТТ у пациентов с и без дефицита Mg.

Сокращения: Са — кальций, Mg — магний.

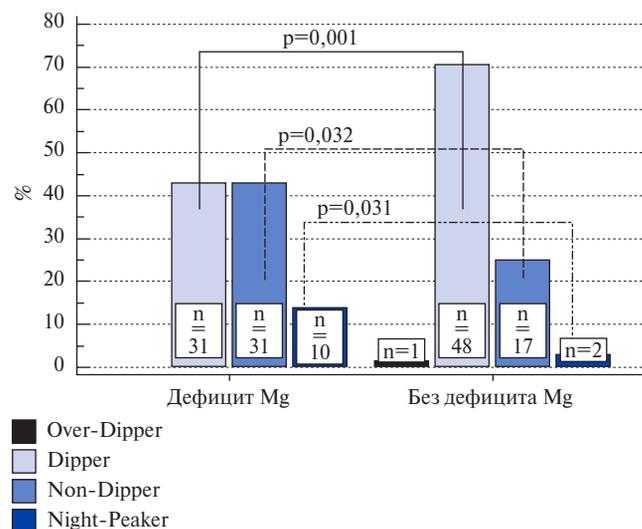


Рис. 2. Профили АД в зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg.

Сокращение: Mg — магний.

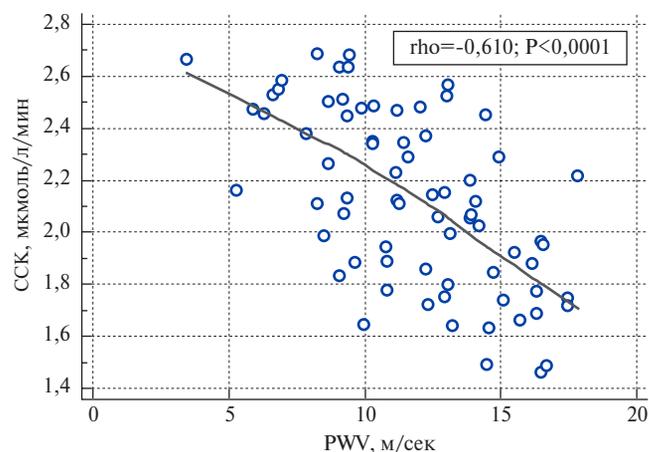


Рис. 3. Корреляция между ССК и PWV у пациентов с дефицитом Mg.

Сокращения: ССК — скорость снижения кальциемии, PWV — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны.

Таблица 2

Показатели СМАД и жесткости артериальной стенки у пациентов с ХСНсФВ, АГ с дефицитом или без дефицита Mg

Показатели	1-я группа (дефицит Mg, n=72)	2-я группа (без дефицита Mg, n=68)	p
САДср, мм рт.ст.	154,5 [146,5; 159,1]	152,3 [148,2; 156,3]	0,434
ДАДср, мм рт.ст.	89,9 [85,4; 93,7]	92,5 [87,3; 95,4]	0,121
ПАДср, мм рт.ст.	63,5±6,9	59,7±6,1	<0,001
ПАДср >60 мм рт.ст., n (%)	61 (85)	30 (44)	<0,001
ЧССср, уд./мин	77,3±5,1	75,8±4,9	0,057
Суточный индекс САД, %	8,9 [2,0; 14,9]	12,7 [8,4; 16,8]	<0,001
Суточный индекс ДАД, %	11,4 [5,4; 14,7]	13,6 [8,3; 15,5]	0,019
ИВ САД, %	94,3±3,7	92,3±4,1	0,227
ИВ ДАД, %	83,6 [76,5; 85,4]	85,1 [77,3; 88,3]	0,105
ИП САД, мм рт.ст.	21,2 [19,5; 25,1]	19,5 [16,5; 23,9]	0,007
ИП ДАД, мм рт.ст.	12,1±3,5	13,2±3,7	0,073
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	16,9 [13,3; 20,69]	12,9 [11,7; 17,42]	0,001
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	11,2 [7,8; 12,1]	11,7 [8,4; 12,8]	0,240
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	9,6 [6,4; 11,1]	10,5 [6,2; 11,4]	0,167
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	8,7 [5,8; 9,3]	8,9 [5,8; 9,1]	0,387
СУП САД, мм рт.ст./ч	12,5 [9,7; 13,6]	9,5 [8,1; 10,9]	<0,001
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	5,3 [3,6; 5,9]	5,8 [4,2; 6,5]	0,203
PWV, м/сек	11,92 [10,06; 14,47]	10,87 [8,41; 13,20]	0,005
Aix75, %	31,6±10,1	27,8±10,4	0,030
Центральное САД, мм рт.ст.	161,2 [156,5; 165,4]	158,3 [155,8; 164,5]	0,083
ПАДц, мм рт.ст.	70,2±13,3	63,5±12,5	0,003
ПАДц-ПАД, мм рт.ст.	10,3±3,8	6,5±2,5	<0,001

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, ИП — индекс площади, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПАДц — центральное ПАД, САД — систолическое артериальное давление, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений, Aix75 — индекс аугментации, Mg — магний, PWV — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны.

При анализе показателей СМАД выявлено, что для пациентов с дефицитом Mg на фоне ХСНсФВ, обусловленной АГ, был характерен более высокий ($p<0,001$) уровень среднего пульсового АД (ПАД), составивший $63,5\pm6,9$ мм рт.ст., что на $3,7$ ($1,5-6,0$) выше показателя группы сравнения (табл. 2). Причем значения ПАД выше 60 мм рт.ст. встречались чаще ($p<0,001$) в группе дефицита Mg. Для первой группы частота встречаемости составила 85% , а в группе сравнения — 44% .

Достоверных различий между показателями индекса времени для обеих групп выявлено не было, что, по всей видимости, связано с проведением СМАД на фоне выраженной гипертензии. Большинство пациентов имели АГ 2 степени, что проявилось тенденцией к стремлению данного индекса к 100% . В то же время для пациентов с дефицитом Mg были характерны более высокие ($p<0,05$) уровни индекса площади ($21,2$ [$19,5; 25,1$] vs $19,5$ [$16,5; 23,9$] мм рт.ст. в контроле; $p=0,007$) и СУП систолического артериального давления (САД) ($12,5$ [$9,4; 13,7$] vs $9,5$ [$8,1; 10,9$] мм рт.ст./ч в контроле; $p<0,0001$). При этом показатели индекса площади диастолического АД для обеих групп не различались, что, по всей видимости, было обусловлено более высокими показателями ПАД, характерными для жен-

щин с дефицитом Mg. В группе дефицита Mg отмечена большая ($p=0,0014$) величина вариабельности САД, которая составила $16,9$ [$13,3; 20,69$] мм рт.ст. по сравнению с $12,9$ [$11,7; 17,42$] мм рт.ст. в группе сравнения.

Дефицит Mg у пациентов с ХСНсФВ и АГ был ассоциирован с преобладанием неблагоприятных профилей АД (рис. 2). Фенотипы Non-Dipper и Night-Reaker в данной группе встречались чаще ($p<0,05$). В то же время пациенты 2 группы сравнительно чаще ($p=0,001$) имели профиль Dipper.

В группе с дефицитом Mg выявлено увеличение ($p=0,005$) показателей жесткости артерий PWV с межмедианной разницей $1,44$ ($0,47-2,61$) м/сек. В т.ч. дефицит Mg был ассоциирован с увеличением ($p=0,03$) Aix75 на $3,82\%$ (95% ДИ $0,37-7,23$). Оценка центрального АД в аорте показала достоверно более высокие показатели центрального ПАД ($p=0,003$) и разницы между центральным ПАД и ПАД ($p<0,0001$). Межгрупповая разница вышеуказанных показателей составила, соответственно, $6,6$ ($2,47-11,02$) и $3,8$ ($2,72-4,88$) мм рт.ст.

Также проанализированы взаимосвязи между анамнестическими данными, показателями обмена минералов и гемодинамики у пациентов с ХСНсФВ, обусловленной АГ. Была выявлена положитель-

ная связь ($\rho=0,544$, $p<0,0001$) между возрастом пациентов и PWV. С данным показателем положительно коррелировала длительность АГ ($\rho=0,398$, $p=0,0013$). При сопоставлении показателей динамики Са сыворотки крови на фоне проведения СаТТ с показателями жесткости артериальной стенки и показателями СМАД без разделения на группы значимой связи не выявлено ($p>0,05$). У пациентов с АГ, осложненной ХСНсФВ, и имеющих дефицит Mg, между ССК и артериальной жесткостью выявлена отрицательная связь ($p<0,0001$) с коэффициентом $\rho=-0,610$ (рис. 3).

Также отрицательная корреляционная связь ($r=-0,239$, $p=0,0206$) у пациентов с дефицитом Mg была отмечена между показателями ПВИК и PWV. Стоит отметить, что при множественных внутригрупповых сравнениях выявлена значимая ($p=0,0371$) слабой силы отрицательная связь ($\rho=-0,234$) между ССК и длительностью АГ, при этом достоверной взаимосвязи с возрастом пациентов не выявлено ($p=0,1091$).

Обсуждение

Обмены Mg и Са жестко связаны между собой. Известно, что Mg является физиологическим антагонистом Са, в т.ч. в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, что обусловлено равнозначной заряденностью их электролитов. Mg играет решающую роль в метаболизме витамина D не только как основного элемента в регуляции обмена Са, но и как независимого фактора риска развития ССЗ [3].

В нашем исследовании были выявлены значимые изменения метаболизма Са у пациентов с АГ, осложненной ХСНсФВ, и имеющих дефицит его антагониста Mg. Оценивая результаты СаТТ следует отметить, что в обеих группах отмечалась сходная динамика показателей ($p>0,05$), свидетельствующая об отсутствии различий в процессах кишечной абсорбции макронутриента. При этом основные различия были выявлены во вторую фазу, с 120 по 240 мин теста, на протяжении которой происходит ликвидация нагрузочной гиперкальциемии преимущественно путем клубочковой фильтрации, подавления канальцевой реабсорбции и перехода элемента в депо, основным компонентом которого является костный матрикс. Таким образом, у пациентов, имеющих дефицит Mg, была достоверно ниже ССК и, соответственно, ПВИК как интегральных показателей успешности элиминации избытка Са. Объяснить это можно тем, что дефицит Mg является одним из основных факторов, участвующих в ремоделировании костной ткани за счет как прямых, объединяющих влияние на гомеостаз системы остеобласт-остеокласт и больших кристаллов гидроксиапатита, так и непрямых эффектов, заключающихся в снижении продукции паратормона, дефицита витамина D, оксидативного стресса и системного воспаления, что посредством

угнетения остеогенеза препятствует накоплению макронутриента в кости [9].

Внутриклеточный пул Mg, за счет ингибирования высвобождения Са из саркоплазматического ретикулума, уменьшает системное и легочное сопротивление, играющих основную роль в формировании комплекса АГ-ХСНсФВ, а также регулирует эластические свойства сосудистой стенки. Дефицит данного макронутриента приводит к гиперактивации симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3]. В нашем исследовании было определено, что пациенты с АГ, ХСНсФВ и дефицитом Mg имели более высокие ($p<0,05$) уровни ПАД, СУП САД и индекс площади САД в отличие от группы сравнения. Также дефицит Mg был ассоциирован с превалированием патологических профилей АД, таких как Non-Dipper и Night-Peaker, что можно объяснить гиперактивацией прессорных нейрогуморальных систем [10].

Ионы Mg, находясь в равновесном состоянии в гладкомышечной клетке, препятствуют перегрузке клетки Са. Их дефицит приводит к снижению эластичности сосудов артериального русла и повышению их жесткости [3]. В большинстве работ был исследован сывороточный уровень Mg, составляющий только 0,3% от общего содержания в организме и жестко регулируемый всей системой гомеостаза. Так, Afsar B и Elsurer R [11] выявили значимую отрицательную взаимосвязь сывороточной концентрации Mg и Aix75. В нашем исследовании было установлено, что пациенты с ХСНсФВ, АГ и дефицитом Mg имели более высокие показатели PWV, Aix75, а также центрального ПАД, но не САД. Полученные данные описывают риск большей вероятности отрицательных сердечно-сосудистых исходов у пациентов данной группы, что подтверждено в ряде исследований [12].

АГ и возраст пациентов связаны с выраженностью артериальной жесткости [12]. Нарушения обмена Са могут приводить к увеличению PWV путем кальцификации артерий вследствие активации компенсаторных систем: изменение концентраций паратормона, кальцитонина, активности системы RANKL-RANK-OPG, а также путем снижения способности к расслаблению гладкомышечных клеток в связи с перегрузкой Са, в т.ч. обусловленной дефицитом Mg [4]. В нашем исследовании установлено, что ССК, как интегральный показатель состояния обмена Са, коррелирует с жесткостью артериальной стенки у пациентов с ХСНсФВ, обусловленной АГ, с дефицитом Mg. В то же время в исследовании Hamaguchi K, et al. [13] была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между PWV и дисметаболизмом Са, выраженном в плотности костной ткани. Необходим более глубокий анализ полученных данных, в т.ч. оценка костного обмена и почечного клиренса минерала.

Заключение

У женщин постменопаузального возраста с АГ, осложненной ХСНсФВ, на фоне дефицита Mg отмечается нарушение фазы элиминации Ca, выражающееся в снижении ССК и ПВИК. В группе дефицита Mg при сравнении с контрольной преобладают менее благоприятные профили АД, такие как Non-Dipper и Night-Peaker, а также более высокие показате-

тели PWV и центрального ПАД. В то же время различия среднесуточных цифр АД не зарегистрированы. В условиях дефицита Mg выявлена отрицательная взаимосвязь ССК и PWV.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
- Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):251-60. doi:10.1053/j.ackd.2018.02.010.
- Mailian DE, Kolomiets VV. The role of calcium metabolism dysregulation in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):78-85. (In Russ.) Майлян Д.Э., Коломиец В.В. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):78-85. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-78-85.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Kondakov AV, Kobylansky AG, Tischenkov VG. The functional tests in clinical diagnostic laboratory: the detection of magnesium. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012;(6):16-20. (In Russ.) Кондаков А.В., Кобылянский А.Г., Тищенко В.Г. Функциональные тесты в клинико-диагностической лаборатории: определение дефицита магния в тесте с нагрузкой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;(6):16-20.
- Kolomiets VV, Bobrova OV. Essential hypertension and calcium homeostasis. *Kyiv: Chetvertaya volna*, 1998. p. 196. (In Russ.) Коломиец В.В., Боброва О.В. Эссенциальная гипертензия и гомеостаз кальция. Киев: Четвертая волна, 1998. с. 196. ISBN: 966-529-046-0.
- Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, et al. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013;5(8):3022-33. doi:10.3390/nu5083022.
- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(4):411-8. doi:10.3945/ajcn.117.155291.
- Afsar B, Elsurer R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(1):28-35. doi:10.1016/j.jash.2013.10.006.
- Dumor K, Shoemaker-Moyle M. Arterial Stiffness in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(8):72. doi:10.1007/s11906-018-0867-x.
- Hamaguchi K, Kurihara T, Fujimoto M, et al. Associations among Bone Mineral Density, Physical Activity and Nutritional Intake in Middle-Aged Women with High Levels of Arterial Stiffness: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1620. doi:10.3390/ijerph17051620.



Способствует:

- Увеличению времени выполнения физической нагрузки и всех показателей нагрузочных проб¹
- Снижению частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда¹
- Снижению числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа.** Антиангинальное средство. **Показания к применению.** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов при адекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.) и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефдинавир, ритонавир) и нефазодном; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью:** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмии, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома СУР3А4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; гипертоническая сетчатка глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрофизиологическую процедуру препарат Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении плановой терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента СУР3А4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефдинавир, ритонавир) и нефазодом. **Нерекомендувано:** с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4, индукторы изофермента СУР3А4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций. Возможное возникновение временного изменения световосприимчивости должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменение световосприимчивости (фотопатия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени, желудочно-кишечная экстрастилия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение осязательной, наджелудочковой экстрастилии, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, стеснение в груди, гипотермия, знобящаяся, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Неуточненной частоты:** обморок, кожная сыпь, зуд, аритмия, ангионевротический отек, крапивница, астма, повышенная утомляемость, недомогание, диспепсия, ухудшение зрения. **Передозировка.** **Фармакологическое действие.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I_{Ca}-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковки) на российском предприятии ООО «Сервье»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.** **1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационный номер: ЛС-000885 от 13.04.2018.

Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахикардий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами

Гаспарян А. Ж., Гусева Е. В., Тарасовский Г. С., Каштанова С. Ю., Уцумуева М. Д., Шарф Т. В., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Масенко В. П., Скворцов А. А., Шлевков Н. Б.

Цель. Изучить динамические изменения биомаркеров N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимой циркулирующей формы стимулирующего фактора роста 2 типа (sST2) для прогнозирования одиночных приступов желудочковых тахикардий (ЖТ) и “электрического шторма” (ЭШ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) с функцией дефибриллятора (СРТ-Д), а также устройствами модуляции сердечной сократимости (МСС).

Материал и методы. В исследование включено 69 пациентов (59 муж./10 жен.), средний возраст 59±13 лет, имеющих систолическую ХСН I-III функционального класса на фоне ишемической (n=36) либо неишемической (n=33) кардиомиопатии. Обследование проводилось исходно, а также через 1, 3, 6 и 12 мес. после имплантации устройств, и включало: опрос, осмотр, определение NT-proBNP и sST2, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ), проверку параметров работы имплантированного устройства. Методами ROC- и многофакторного анализов выявлялись предикторы одиночных ЖТ и ЭШ.

Результаты. По результатам наблюдения (медиана 28 мес.) были сформированы 3 группы больных: “Без ЖТ” (n=45), “ЖТ без ЭШ” (n=15) и “ЭШ” (n=9). По итогам многофакторного анализа предикторами ЖТ без ЭШ являлись: 1) исходное значение NT-proBNP >3200 пг/мл, 2) минимальное значение NT-proBNP >1100 пг/мл за первые 12 мес. наблюдения, 3) значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств, а также 4) наличие постинфарктного кардиосклероза и 5) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС. Предикторами ЭШ являлись: 1) значение конечно-систолического размера левого желудочка >7,0 см (по ЭхоКГ), 2) наличие пробежек ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру; 3) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС-терапии.

Заключение. Полученные результаты указывают на перспективность оценки уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с систолической ХСН для прогнозирования приступов ЖТ, но не явления ЭШ. Процессы обратного ремоделирования сердца вследствие проведения эффективной СРТ или МСС-терапии сопряжены со значимым снижением риска возникновения ЖТ и явления ЭШ.

Ключевые слова: биомаркеры, NT-proBNP, sST2, желудочковые тахикардии, внезапная сердечная смерть, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Гаспарян А. Ж.* — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца, НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-9984-6505, Гусева Е. В. — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6500-3649, Тарасовский Г. С. — врач-кардиолог 7 “а” отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции с операционным блоком НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID:

0000-0002-2143-8912, Каштанова С. Ю. — врач-кардиолог 7-го клинического отделения НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4731-0818, Уцумуева М. Д. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-0746-8012, Шарф Т. В. — н.с. НИИ Экспериментальной Кардиологии, ORCID: 0000-0003-1993-9264, Миронова Н. А. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Соколов С. Ф. — к.м.н., в.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-5418-7796, Масенко В. П. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3280-3521, Скворцов А. А. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2712-927X, Шлевков Н. Б. — к.м.н., с.н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3956-1860.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
armen_ui@inbox.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковые тахикардии, КВД — кардиовертер-дефибриллятор, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МСС — устройство модуляции сердечной сократимости, СРТ — система сердечной ресинхронизирующей терапии, СРТ-Д — система сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭШ — “электрический шторм”, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association), sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа.

Рукопись получена 25.09.2020

Рецензия получена 09.11.2020

Принята к публикации 15.11.2020



Для цитирования: Гаспарян А. Ж., Гусева Е. В., Тарасовский Г. С., Каштанова С. Ю., Уцумуева М. Д., Шарф Т. В., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Масенко В. П., Скворцов А. А., Шлевков Н. Б. Изучение динамики биомаркеров NT-proBNP и sST2 для прогнозирования одиночных желудочковых тахикардий и “электрического шторма” у больных с систолической сердечной недостаточностью и различными имплантированными устройствами. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4123. doi:10.15829/1560-4071-2020-4123

Changes of NT-proBNP and sST2 levels for predicting isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias and electrical storm in patients with systolic heart failure and various implanted devices

Gasparyan A. Zh., Guseva E. V., Tarasovsky G. S., Kashtanova S. Yu., Utsumueva M. D., Sharf T. V., Mironova N. A., Sokolov S. F., Masenko V. P., Skvortsov A. A., Shlevkov N. B.

Aim. To study the changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and growth stimulation gene-2 (sST2) to predict isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias (VTA) and electrical storm (ES) in patients with systolic heart failure and implanted cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy (CRT) defibrillators, as well as cardiac contractility modulation (CCM) devices.

Material and methods. The study included 69 patients (mean, 59; women, 10; mean age, 59±13 years) with class I-III systolic HF and ischemic (n=36) or non-ischemic (n=33) cardiomyopathy. The survey was carried out at baseline, as well as 1, 3, 6 and 12 months after device implantation. This included data collection, physical examination, determination of NT-proBNP and sST2, 6-minute walk test, electrocardiography (ECG), 24-hour Holter monitoring, echocardiography, assessment of device performance. Predictors of isolated VTA and ES were identified using ROC and multivariate analyzes.

Results. According to the follow-up (median, 28 months) results, 3 groups of patients were formed: group 1 — without VTA (n=45); group 2 — isolated VTA (n=15); group 3 — ES (n=9). According to multivariate analysis, predictors of isolated VTA were as follows: 1) baseline NT-proBNP >3200 pg/ml; 2) minimum NTproBNP >1100 pg/ml during 12-month follow-up; 3) sST2 >26 ng/ml 3 months after device implantation; 4) presence of old myocardial infarction; 5) no echocardiographic signs of response to CRT or CCM therapy. There were following predictors of ES: 1) left ventricular end-systolic dimension >7,0 cm; 2) presence of VTA runs according to 24-hour Holter monitoring; 3) no echocardiographic signs of response to CRT or CCM therapy.

Conclusion. The results obtained indicate that NT-proBNP and sST2 assessment in patients with systolic heart failure is promising for predicting isolated VTA, but not ES. Cardiac reverse remodeling as a result of effective CRT or CCM therapy is associated with a significant risk reduction for isolated VTA and ES.

Key words: biomarkers, NT-proBNP, sST2, ventricular tachyarrhythmias, sudden cardiac death, heart failure.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Gasparyan A. Zh.* ORCID: 0000-0001-9984-6505, Guseva E. V. ORCID: 0000-0001-6500-3649, Tarasovsky G. S. ORCID: 0000-0002-2143-8912, Kashtanova S. Yu. ORCID: 0000-0003-4731-0818, Utsumueva M. D. ORCID: 0000-0003-0746-8012, Sharf T. V. ORCID: 0000-0003-1993-9264, Mironova N. A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Sokolov S. F. ORCID: 0000-0001-5418-7796, Masenko V. P. ORCID: 0000-0003-3280-3521, Skvortsov A. A. ORCID: 0000-0003-2712-927X, Shlevkov N. B. ORCID: 0000-0003-3956-1860.

*Corresponding author:
armen_ui@inbox.ru

Received: 25.09.2020 **Revision Received:** 09.11.2020 **Accepted:** 15.11.2020

For citation: Gasparyan A. Zh., Guseva E. V., Tarasovsky G. S., Kashtanova S. Yu., Utsumueva M. D., Sharf T. V., Mironova N. A., Sokolov S. F., Masenko V. P., Skvortsov A. A., Shlevkov N. B. Changes of NT-proBNP and sST2 levels for predicting isolated episodes of ventricular tachyarrhythmias and electrical storm in patients with systolic heart failure and various implanted devices. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4123. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4123

В подавляющем большинстве случаев механизмом, лежащим в основе внезапной сердечной смерти (ВСС), являются пароксизмальные желудочковые тахикардии (ЖТ): желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [1, 2]. Прогнозирование возникновения ЖТ, а особенно, так называемого явления “электрического шторма” (ЭШ) — трёх и более устойчивых приступов ЖТ в сут., тесно связано с возможностями предсказания случаев ВСС. Современные подходы по стратификации риска ВСС у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основаны исключительно на оценке значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и функционального класса (ФК) ХСН. При этом прогностическая роль современных биомаркеров напряжения и ремоделирования миокарда, таких как N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимая циркулирующая форма стимулирующего фактора роста 2 типа (sST2), в отношении риска возникновения приступов ЖТ и явления ЭШ у больных ХСН мало изучена.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующего клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения в исследование являлись наличие органического поражения миокарда со снижением насосной функции сердца (значение ФВ ЛЖ ≤35%) и признаки ХСН I-III ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)), что обуславливало наличие высокого риска ВСС. В исследование не включались пациенты, имеющие противопоказания к имплантации устройств (кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД), системы сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) с функцией дефибриллятора (СРТ-Д), устройства модуляции сердечной сократимости (МСС)), с состояниями, требующими выполнения экстренного/срочного хирургического вмешательства, с острой соматической патологией, декомпенсацией хронических заболеваний, онкологическими заболеваниями (на момент первичного обследования и в анамнезе), а также с другими состояниями, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании и его дальнейшему динамическому наблюдению. По итогам отбора в ис-

следование было включено 69 пациентов (59 мужчин и 10 женщин) от 26 до 86 лет (средний возраст — 59 ± 13 лет). У 36 пациентов (52% от всех исследуемых) была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у остальных 33 (48%) — было выявлено не ишемическое поражение миокарда (у 19 — дилатационная кардиомиопатия, у 11 — декомпенсированное “гипертоническое сердце”, у 2 — постмиокардитический кардиосклероз, у 1 — аритмогенная кардиомиопатия ЛЖ и правого желудочка). У 10 (15%) больных была установлена ХСН I ФК, у 27 (39%) пациентов — II ФК, а у 32 (46%) исследуемых — III ФК (по NYHA). Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно клиническим рекомендациям [3-5]. Для первичной профилактики ВСС 23 (33%) пациентам были имплантированы КВД. В связи с сохранением симптомов ХСН, 39 (57%) пациентам были имплантированы СРТ-Д и 12 (17%) больным — МСС. У 5 из 12 пациентов с МСС были дополнительно имплантированы КВД (на момент включения в исследование остальные 7 пациентов ожидали имплантации КВД). Ни у кого из включенных в исследование больных устойчивые ЖТ ранее не регистрировались. Пациенты с различными имплантированными устройствами не различались между собой по исходным значениям ФВ ЛЖ и исходным значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2.

Определение концентрации NT-proBNP проводилось в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Япония) с помощью набора proBNP II (Cobas Roche Diagnostics, Германия). Диапазон измерений NT-proBNP: 5-35000 пг/мл.

Измерение концентрации sST2-рецептора проводилось в плазме крови. После центрифугирования в течение 15 мин со скоростью 2500 об./мин при температуре $+4^{\circ}$ C пробы плазмы хранились при температуре -70° C в микропробирках типа Eppendorf в объеме 500 мкл. Анализ проводился на приборе Luminometer Photometer LMA 01 фирмы Beckman Coulter (450 нм) с помощью набора для количественного определения sST2 методом иммуноферментного анализа (Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Чувствительность: 1,8 нг/мл.

Исходно и через 1, 3, 6, 12 и 18-24 мес. после имплантации устройств проводилась оценка общего состояния пациента, выполнялись клинический осмотр и опрос врачом-кардиологом, тест 6-минутной ходьбы, определение класса ХСН, оценка наличия и выраженности застойных явлений, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное 12-канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), определение уровня биомаркеров (NT-proBNP и sST2), проверка параметров работы имплантированного устройства

с изменением, по необходимости, параметров и алгоритмов его программы. При возникновении устойчивых ЖТ проводился внеочередной осмотр больных с оценкой их клинического статуса, детализацией аритмических событий по данным интеррогирования имплантированных устройств, внеочередное определение NT-proBNP и sST2. По результатам наблюдения оценивались промежуточные и конечные точки исследования: 1) возникновение устойчивых ЖТ, требовавших срабатывания КВД/СРТ-Д (анти-тахикардическая стимуляция или/и электрошоковая терапия); 2) возникновение ЭШ; 3) смерть пациента от сердечных причин (ВСС, декомпенсация ХСН).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием пакетов программ Statistica 7,0, SPSS 22,0 и MedCalc 5,0. Изучаемые параметры были обозначены в качестве медиан и интерквартильного размаха: 25 и 75 перцентили. Для сравнительного анализа признаков использовали непараметрические методы: U-тест Манна-Уитни для сравнения непрерывных величин и точный двусторонний тест Фишера для сравнения дискретных величин. Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые (значения $p < 0,05$) различия между группами, применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков. Для выявления независимых предикторов возникновения аритмических событий проводился множественный регрессионный анализ признаков.

Результаты

По результатам наблюдения, составившего 28 (22-33) мес., эпизоды ЖТ были зарегистрированы у 24 (35%) пациентов, из них у 9 (16%) больных регистрировалось явление ЭШ. За время наблюдения умерли 8 (12%) пациентов, из них 2 (25%) — внезапно, 5 (63%) — вследствие прогрессирования ХСН, а 1 больной — вследствие несердечной причины (инфекционное заболевание). В 6 (75%) случаях смерти больных предшествовали документированные эпизоды ЖТ. По итогам наблюдения за пациентами были сформированы 3 группы сравнения: группа “Без ЖТ” (n=45), группа “ЖТ без ЭШ” (n=15), и группа “ЭШ” (n=9).

Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных показателей у больных с наличием и отсутствием пароксизмальных ЖТ по результатам наблюдения

Сравнительный анализ клинических параметров между группами представлен в таблице 1. У пациентов группы “ЖТ без ЭШ” (n=15) было отмечено более частое наличие постинфарктного кардиоскле-

Таблица 1

**Сравнительный анализ клинико-инструментальных
и лабораторных показателей в исследуемых группах больных**

Параметры	Группа "Без ЖТ" (n=45)	Группа "ЖТ без ЭШ" (n=15)	Группа "ЭШ" (n=9)
Клинические параметры			
Наличие ПИКС, доли	44%	80%*	44%
Наличие АКШ/МКШ в анамнезе	7%	40%*	0%
Терапия дигоксином	33%	67%*	44%
Признаки ответа на СРТ или МСС-терапию	49%	13%*	11%*
Данные ЭхоКГ (исходно)			
КДР ЛЖ, см	7,1 (6,8-7,5)	7,0 (6,5-7,6)	8,2 (7,1-8,6)
КСР ЛЖ, см	6,1 (5,7-6,8)	6,0 (5,7-6,7)	7,5 (6,9-7,6)*
ФВ ЛЖ, %	27 (25-31)	26 (23-32)	23 (21-26)
Степень недостаточности трикуспидального клапана	1 (1-2)	2 (1-2)*	1 (1-2)
СДЛА, мм рт.ст.	35 (28-46)	46 (40-55)*	33 (29-52)
Данные ХМЭКГ (исходно)			
Количество ЖЭ в сут.	313 (62-2660)	1511 (251-5436)	2211 (543-4343)*
Наличие пробежек ЖТ	11%	47%*	56%*

Примечание: * — значение $P < 0,05$ по сравнению с группой "Без ЖТ".

Сокращения: АКШ/МКШ — аорто-/маммарокоронарное шунтирование, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МСС — устройство модуляции сердечной сократимости, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СРТ — система сердечной ресинхронизирующей терапии, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭШ — "электрический шторм", ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 2

Сравнительный анализ значений биомаркеров NT-proBNP и sST2 в динамике у исследуемых больных

Параметры	Группа "Без ЖТ" (n=45)	Группа "ЖТ без ЭШ" (n=15)	Группа "ЭШ" (n=9)
Значения NT-proBNP (исходно и в динамике)			
NT-proBNP (исходно), пг/мл	1253 (567-2399)	3290* (1574-4266)	2158 (376-4890)
NT-proBNP (1 мес.), пг/мл	1245 (544-2200)	2783* (1628-4204)	2090 (464-4243)
NT-proBNP (3 мес.), пг/мл	1105 (470-1748)	2188* (1299-3962)	1969 (629-4741)
NT-proBNP (6 мес.), пг/мл	895 (383-1515)	2584* (1214-4161)	2131 (552-4240)
NT-proBNP (12 мес.), пг/мл	871 (376-1553)	2526* (1312-3462)	1955 (686-3017)
NT-proBNP (18-24 мес.), пг/мл	871 (376-1553)	2676* (2103-4313)	1967 (673-3741)
Мин. значение NT-proBNP за 12 мес., пг/мл	609 (299-1280)	2167* (1127-2814)	739 (376-2628)
Значения sST2 (исходно и в динамике)			
sST2 (исходно), нг/мл	24,1 (20-44)	43,0 (22-64)*	28 (21-49)
sST2 (1 мес.), нг/мл	23,8 (19-42)	37,0 (23-58)*	28,0 (21-42)
sST2 (3 мес.), нг/мл	24,6 (21-38)	37,0 (25-58)*	28,0 (21-52)
sST2 (6 мес.), нг/мл	24,2 (19-40)	32,0 (26-60)*	27,0 (20-59)
sST2 (12 мес.), нг/мл	24,9 (20-40)	37,0 (23-70)*	28,0 (21-48)
sST2 (18-24 мес.), пг/мл	25,5 (20-41)	45,3 (25-75)*	28,0 (21-52)
Мин. значение sST2 за 12 мес., нг/мл	20,3 (17-25)	24,1 (20-55)	24,1 (19-25)

Примечание: * — значение $P < 0,05$ по сравнению с группой "Без ЖТ".

Сокращения: ЖТ — желудочковые тахикардии, ЭШ — "электрический шторм", NT-proBNP — N-концевой предшественник BNP, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа.

роза, операции аортокоронарного шунтирования в анамнезе (80% и 44%, соответственно, $p=0,03$), а также частой потребности в постоянном приёме дигоксина (67% и 33%, соответственно, $p=0,04$), обусловленной тахисистолической формой фибрилляции предсердий. Значимых различий между ис-

следованными группами пациентов по характеру лекарственной терапии ХСН, включая прием бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антиаритмических препаратов (амиодарон), выявлено не было. В то же время груп-

Таблица 3

Сравнение диагностической ценности биомаркеров крови NT-proBNP и sST2 в отношении развития пароксизмов ЖТ в исследованной группе пациентов (n=69)

Параметры	Площадь (S) под ROC-кривой	Чувствительность	Специфичность
Значение NT-proBNP (исходно) >1270 пг/мл	0,73 (ДИ: 0,58-0,88)	87%	54%
Минимальное значение NT-proBNP (за 12 мес. наблюдения) >1100 пг/мл	0,691 (ДИ: 0,53-0,85)	67%	79%
Значение sST2 (через 3 мес. после имплантации устройств) >30 нг/мл	0,628 (ДИ: 0,50-0,78)	60%	65%
Значение sST2 (исходно) >26 нг/мл	0,608 (ДИ: 0,50-0,80)	73%	59%

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа, NT-proBNP — N-концевой предшественник BNP.

Таблица 4

Сравнение диагностической ценности клинично-инструментальных показателей в отношении развития ЭШ у исследованных пациентов (n=69)

Параметры	Площадь (S) под ROC-кривой	Чувствительность	Специфичность
КСР ЛЖ >6,5 см (по ЭхоКГ)	0,729 (ДИ: 0,62-1,0)	78%	71%
Наличие >540 ЖЭ в сут. по данным ХМЭКГ	0,717 (ДИ: 0,552-0,881)	78%	61%
Наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ	0,714 (ДИ: 0,504-0,923)	56%	87%
Наличие "ответа" на применение СРТ/МСС-терапии	0,689 (ДИ: 0,520-0,858)	67%	66%

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МСС — устройство модуляции сердечной сократимости, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭхоКГ — эхокардиография, ХМЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ.

па “ЭШ” отличалась от двух других групп пациентов наибольшими значениями конечно-диастолического размера ЛЖ (8,2 (7,1-8,6) см) и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (7,5 (6,9-7,6) см), $p < 0,05$. Обращало на себя внимание отсутствие статистически значимых различий между всеми тремя группами больных по исходным значениям ФВ ЛЖ.

Выраженные различия между группами больных “Без ЖТ” и “ЖТ без ЭШ” были отмечены по исходным значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2 (табл. 2), которые сохранялись по ходу наблюдения за пациентами. В частности, исходные значения NT-proBNP у больных группы “ЖТ без ЭШ” были почти в 3 раза выше — 3290 (1574-4266) пг/мл, чем у пациентов группы “Без ЖТ” — 1253 (567-2399) пг/мл, $p = 0,01$. Обращала на себя внимание тенденция к большим значениям sST2 и NT-proBNP (исходно и в динамике) в группе “ЭШ” по сравнению с группой “Без ЖТ”, не достигавшим критериев статистической значимости.

Сравнение диагностической ценности биомаркеров NT-proBNP и sST2, ассоциированных с развитием пароксизмов ЖТ у исследованных больных (результаты ROC-анализа)

Наибольшую диагностическую ценность из всех исследованных биомаркеров имело исходное значение NT-proBNP значений площади (S) под ROC-кривой (S=0,730). Данный показатель также имел наивысшую чувствительность (87%) для выявления больных с возникновением приступов ЖТ в общей группе пациентов (табл. 3). Несколько меньшую диагностическую ценность имели минимальное

значение NT-proBNP за 12 мес. после имплантации устройств (S=0,691) и значение sST2 через 3 мес. после имплантации устройств (0,691). При этом минимальное значение NT-proBNP за 12 мес. наблюдения после имплантации устройств имело наиболее высокую специфичность (79%) для выявления больных с возникновением приступов ЖТ в общей группе пациентов.

Сравнение диагностической ценности признаков, ассоциированных с развитием ЭШ у исследованных больных (результаты ROC-анализа)

В связи с тем, что значения биомаркеров NT-proBNP и sST2 (исходно и в динамике) статистически значимо не различались между группами пациентов “Без ЖТ” и “ЭШ”, они не включались в процедуру ROC-анализа признаков. По его итогам (табл. 4) наибольшую диагностическую ценность (площадь под ROC-кривой =0,729) имели повышенные КСР ЛЖ >6,5 см по данным исходной ЭхоКГ, а также наличие частой желудочковой эктопической активности: >540 желудочковых экстрасистол в сут. (S=0,717) и наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ (S=0,714). Последний показатель продемонстрировал наивысшую специфичность (87%) применительно к возникновению ЭШ. Несколько меньшее значение площади под ROC-кривой отмечалось для признака “наличие ответа на применение СРТ/МСС” (S=0,663).

Определение предикторов возникновения приступов ЖТ и явления ЭШ

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с возникновением ЖТ у исследованных

больных, 3-5 показателей, продемонстрировавших по результатам ROC-анализа наивысшую диагностическую значимость в каждой группе, были включены в процедуру множественного регрессионного анализа. По результатам данного анализа предикторами ЖТ без ЭШ у исследованных больных являлись:

- 1) исходное значение NT-proBNP >3200 пг/мл,
- 2) минимальное значение NTproBNP >1100 пг/мл за 12 мес. наблюдения,
- 3) значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств,
- 4) наличие постинфарктного кардиосклероза,
- 5) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС-терапии.

Наличие 3 из 5 вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЖТ у исследованных больных с точностью 82% (чувствительность 89%, специфичность 60%).

По результатам проведения аналогичного многофакторного регрессионного анализа предикторами ЭШ являлись:

- 1) значение КСР ЛЖ >7,0 см (по ЭхоКГ),
- 2) наличие пробежек ЖТ по данным ХМЭКГ,
- 3) отсутствие ЭхоКГ-признаков “ответа” на применение СРТ или МСС-терапии.

Наличие 2 из 3 вышеперечисленных признаков позволяло прогнозировать возникновение ЭШ у исследованных больных с точностью 90% (чувствительность 93%, специфичность 78%).

Обсуждение

Одним из основных результатов настоящей работы явилось выявление биомаркеров NT-proBNP и sST2 в качестве независимых предикторов приступов ЖТ у больных с систолической ХСН. Наши данные согласуются с результатами крупного ретроспективного исследования Levine YC, et al. (2014) [6], показавшего, что мониторинг NT-proBNP может быть использовано для отбора больных с высоким риском ЖТ и ВСС. Известно, что NT-proBNP обладает высокой вариабельностью, а sST2 является более специфичным биомаркером [7]. При субанализе исследования MADIT-CRT повышение sST2 являлось независимым (в т.ч. от NT-proBNP) предиктором смерти или ЖТ/фибрилляции желудочков. Данный анализ также показал, что оценка sST2 в динамике позволяет выявлять повышенный риск ЖТ и смерти при увеличении sST2 более чем на 10% от исходного (относительный риск =1,11, $p=0,004$). Подобные результаты были получены и в нашем исследовании: одним из предикторов возникновения ЖТ являлось значение sST2 >26 нг/мл через 3 мес. после имплантации устройств.

По результатам нашей работы, единичные ЖТ и ЭШ хотя и являются явлениями одного порядка, но, по-видимому, имеют существенные различия по

патофизиологическим механизмам. Если в возникновении субстрата для пароксизмальной ЖТ участвуют процессы перенапряжения миокарда и нарушения в нём репаративных свойств, что объясняется свойственными этим явлениям повышенными значениями биомаркеров NT-proBNP и sST2, то к возникновению ЭШ предрасполагает выраженное перерастяжение желудочкового миокарда с появлением его электрической нестабильности, на что указывает увеличение КСР ЛЖ и частая желудочковая эктопическая активность. В то же время универсальным предиктором ЖТ и явления ЭШ являлось наличие ответа на применение СРТ или МСС-терапии.

Результаты нашей работы не продемонстрировали статистически значимой связи между уровнем изучаемых биомаркеров и вероятностью развития ЭШ. Однако, по данным Streitner F, et al. (2009), оценка значений NT-proBNP, интерлейкина-6 и С-реактивного белка позволяла спрогнозировать развитие ЭШ [8]. Возможной причиной этих отличий может являться различная выборка пациентов — в опубликованном ранее исследовании сравнивались группы пациентов с существенно лучшей сократительной функцией ЛЖ — ФВ ЛЖ =37±15%, в то время как в нашем исследовании значения ФВ ЛЖ составляли 26 (23-32)%. Кроме того, далеко не все эпизоды ЭШ могут быть результатом декомпенсации недостаточности кровообращения, сопровождающейся значительным увеличением уровней NT-proBNP и других биомаркеров. В генезе развития ЭШ в настоящее время рассматривается и широкий спектр воспалительных изменений, электролитных расстройств, а также перерастяжения миокарда, причём изучение аритмогенеза ЭШ активно продолжается [9].

Важным итогом нашей работы явилось выявление отсутствия ЭхоКГ-признаков “ответа” на СРТ или МСС-терапию в качестве единственного универсального предиктора пароксизмов ЖТ и явления ЭШ. Обращало на себя внимание, что с отсутствием ЖТ была ассоциирована возможность снижения данного показателя на фоне эффективной СРТ и МСС-терапии до значений <1100 пг/мл. Известно, что в результате эффективной СРТ и МСС-терапии у больных систолической ХСН наблюдается обратное ремоделирование миокарда, уменьшение размеров камер сердца и, соответственно, уменьшение растяжения миокарда. Это, в свою очередь, ведёт к улучшению процессов де- и реполяризации в области аритмогенного субстрата и снижению вероятности развития ЖТ. Аналогичные результаты были ранее продемонстрированы и в другом исследовании у больных с СРТ устройствами [10], но в нашей работе они впервые отмечены для пациентов с положительным ответом на применение МСС-терапии.

Ограничением настоящего исследования являлось относительно малое количество пациентов

в исследованных группах больных сердечной недостаточностью. Хотя использованные в нашей работе непараметрические методы статистического анализа и позволяют выявлять статистически значимые различия даже в относительно небольших группах больных (до 10 человек), имеющиеся различия можно упустить в случаях неоднородности состава малочисленной группы. Именно эти особенности могут отчасти объяснять отсутствие статистически значимых различий между группами “электрический шторм” и пациентами без ЖТ по значениям биомаркеров NT-proBNP и sST2. Всё это указывает на необходимость продолжения работы по исследованию прогностической значимости биомаркеров NT-proBNP и sST2 на больших группах пациентов с сердечной недостаточностью.

Основываясь на данных нашего исследования и результатах других ранее опубликованных работ, часть из которых описана выше, можно предполагать, что динамическое определение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с ХСН и высоким

риском ВСС позволит лучше оптимизировать ведение данных больных и своевременно прогнозировать возникновение у них приступов ЖТ.

Заключение

Полученные результаты указывают на перспективность динамической оценки уровней NT-proBNP и sST2 у пациентов с систолической ХСН для прогнозирования пароксизмов ЖТ, но не явления ЭШ. Различия между предикторами приступов ЖТ и явления ЭШ косвенно указывают на разные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих явлений. Процессы обратного ремоделирования сердца вследствие проведения эффективной СРТ или МСС-терапии сопряжены со значительным снижением риска возникновения приступов ЖТ и явления ЭШ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lupón J, Cadiel G, Moliner P, et al. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score. *International Journal of Cardiology*. 2019;293:148-52. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.046.
- Bayes de Luna A, Elosuab R. Sudden Death. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1039-52. doi:10.1016/j.recesp.2012.03.032.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2015;17:1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija*. 2018;58(6S):8-164. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. doi:10.1002/ejhf.1531.
- Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, et al. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1109-16. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.024.
- Medina A, Moss AJ, McNitt S, et al. Brain natriuretic peptide and the risk of ventricular tachyarrhythmias in mildly symptomatic heart failure patients enrolled in MADIT-CRT. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):852-9. doi:10.1016/j.hrthm.2015.12.024.
- Streitner F, Kuschik J, Veltmann C, et al. Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine*. 2009;47:166-72. doi:10.1016/j.cyto.2009.06.003.
- Gupalo EM, Kostyukevich MV, Mironova NA, et al. Electrical storm due to myocarditis in post-infarct patient: When two diseases meet. *Cor et Vasa*. 2015;57:e347-e353. doi:10.1016/j.crvasa.2015.05.006.
- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz290.

Опыт проведения ассистированных осмотров с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов с острой сердечной недостаточностью в отделении интенсивной терапии

Драпкина О. М.¹, Джиоева О. Н.¹, Кузуб А. А.^{1,2}, Дадаев В. С.^{1,2}

Ассистированные осмотры с использованием ультразвуковых устройств в первичной оценке пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии для кардиологических пациентов все чаще рассматривается как существенное дополнение к традиционному физикальному обследованию.

Цель. Оценить возможности осмотра с помощью карманных ультразвуковых систем пациентов, поступивших с клинической картиной острой сердечной недостаточности в отделении интенсивной терапии для кардиологических пациентов городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы.

Материал и методы. В исследование вошли 180 пациентов, из них 110 мужчин. Средний возраст составил 57 (40;74) лет. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которым при поступлении общий клинический осмотр был дополнен объективной оценкой с помощью мобильного ультразвукового сканера. Вторую группу составили пациенты, которым при поступлении проводился общий осмотр без дополнительного фокусного ультразвукового исследования. В рамках ассистированного осмотра с помощью карманных ультразвуковых систем врачами оценивались снижение сократительной способности желудочков, наличие значимых клапанных регургитирующих потоков, диаметр и степень коллабирования нижней полой вены, а также наличие, распространенность и количество В-линий, определяемых при перемещении ультразвукового датчика по поверхности грудной клетки пациента над всеми легочными полями в соответствующих точках. Определялись различия временных интервалов, в течение которых был подтвержден диагноз с помощью различных методов, и инициирована специфическая терапия. Также были оценены структурные изменения сердца и легких, выявленные с помощью мобильного ультразвукового устройства.

Результаты. В группе пациентов, у которых проводился ассистированный осмотр с помощью мобильных систем, время от момента поступления до инициации терапии составило 11 (7;18) мин. В группе пациентов, где потребовался вызов специалиста диагностических служб, медиана временного интервала от момента поступления пациента в стационар до инициации введения внутривенного диуретика составила 86 (52;116) мин ($p < 0,001$). По результатам фокусной ультразвуковой оценки были отмечены следующие изменения: у 32,4% пациентов определялись значимые нарушения сократительной способности левого желудочка, у 16,2% снижение сократимости правого желудочка, у 50% пациентов сократительная способность левого желудочка была расценена как удовлетворительная. У 43,3% пациентов были выявлены билатеральные В-линии как признак интерстициального легочного синдрома, у 38,8% отмечались признаки гиперволемии при оценке нижней полой вены. В 28,8% случаев была отмечена гемодинамически значимая митральная регургитация, в 21,1% гемодинамически значимая трикуспидальная регургитация, в 6,6% определялась значительная аортальная регургитация. В 3,3% был выявлен стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, в 10% отмечено

значимое ограничение подвижности створок аортального клапана, позволяющее заподозрить наличие аортального стеноза. В 18% случаев значимых изменений параметров внутрисердечной гемодинамики отмечено не было.

Заключение. Было продемонстрировано, что ассистированный осмотр в отделении интенсивной терапии сокращает время принятия решения более, чем на час. Первичный осмотр пациента с острой сердечной недостаточностью с использованием фокусной эхокардиографии позволяет выявить клинически значимые нарушения внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова: фокусная эхокардиография, ассистированный осмотр, острая сердечная недостаточность, карманные ультразвуковые системы.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Джиоева О. Н.* — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Кузуб А. А. — лаборант-исследователь; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии № 5, ORCID: 0000-0002-7727-3942, Дадаев В. С. — лаборант-исследователь; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 5, ORCID: 0000-0002-1294-7803.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dzhioevaon@gmail.com

КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Рукопись получена 01.09.2020

Рецензия получена 06.10.2020

Принята к публикации 14.10.2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Джиоева О. Н., Кузуб А. А., Дадаев В. С. Опыт проведения ассистированных осмотров с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов с острой сердечной недостаточностью в отделении интенсивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4082. doi:10.15829/1560-4071-2020-4082

Experience in using focused cardiac ultrasound in patients with acute heart failure in the intensive care unit

Drapkina O. M.¹, Dzhioeva O. N.¹, Kuzub A. A.^{1,2}, Dadaev V. S.^{1,2}

Portable ultrasound devices in initial cardiac patient examination in intensive care units are seen as an essential addition to conventional physical examinations.

Aim. To assess the potential of using focused cardiac ultrasound for patients admitted in the intensive care unit with a clinical performance of acute heart failure.

Material and methods. The study included 180 patients, 110 of whom were men. The mean age was 57 (40; 74) years. The patients included in the study were divided into 2 groups: group 1 consisted of patients who, upon admission, underwent a general clinical examination and an ultrasound with a portable device; group

2 — patients who, upon admission, underwent only a conventional examination. Using portable ultrasound scanners, the doctors evaluated ventricular contractility, the presence of significant valve regurgitation, the diameter and degree of inferior vena cava collapse, as well as the presence, prevalence and number of B-lines. The differences in the time required for the diagnosis using various methods were determined. Structural changes in the heart and lungs, identified using a portable ultrasound device, were also assessed.

Results. In the group of patients who underwent focused cardiac ultrasound, the time from admission to initiation of therapy was 11 (7; 18) minutes. In the group 2, the median time from admission to initiation of intravenous diuretic administration was 86 (52; 116) min ($p < 0,001$). According to the results of an ultrasound with a portable device, the following changes were noted: significant left ventricular contractility decrease were found in 32,4% of patients; a decrease in right ventricle contractility — in 16,2%. In 50% of patients, the left ventricular contractility was sufficient. In 43,3% of patients, bilateral B lines were identified as a sign of interstitial pulmonary syndrome; in 38,8%, there were signs of hypervolemia when assessing the inferior vena cava. Hemodynamically relevant mitral regurgitation was noted in 28,8% of cases; hemodynamically relevant tricuspid regurgitation — 21,1%; relevant aortic regurgitation — 6,6%. In 10% of patients, there was restricted mobility of aortic valve leaflets, which was suspected as aortic stenosis. In 18% of cases, no significant intracardiac hemodynamic changes were noted.

Conclusion. It has been shown that examination with focused cardiac ultrasound in the intensive care unit reduces decision time by more than an hour. Initial exami-

nation of a patient with acute heart failure using pocket cardiac ultrasound devices reveals clinically relevant intracardiac hemodynamic disorders.

Key words: focused cardiac ultrasound, assisted examination, acute heart failure, portable ultrasound systems.

Relationships and Activities: none.

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Dzhioeva O. N.* ORCID: 0000-0002-5384-3795, Kuzub A. A. ORCID: 0000-0002-7727-3942, Dadaev V. S. ORCID: 0000-0002-1294-7803.

*Corresponding author: dzhioevaon@gmail.com

Received: 01.09.2020 **Revision Received:** 06.10.2020 **Accepted:** 14.10.2020

For citation: Drapkina O. M., Dzhioeva O. N., Kuzub A. A., Dadaev V. S. Experience in using focused cardiac ultrasound in patients with acute heart failure in the intensive care unit. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4082. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4082

Возможности клинического применения асси- стированного осмотра с помощью ультразвуковых методов диагностики у кардиологических пациентов регламентированы и прописаны в согласительном документе Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [1]. Карманные ультразвуковые системы — это современные портативные комплексы, представляющие собой смартфон или планшет и датчик, или датчики, которые синхронизируются с мобильными устройствами [2]. Это удобные для рутинной практики системы, которые врач может разместить в кармане рабочей одежды, постоянно носить с собой и использовать в своей работе. Карманные ультразвуковые системы очень просты в использовании, имеют простой и доступный интерфейс (рис. 1). Мобильные ультразвуковые системы позволяют проводить сканирование в двухмерном режиме и режиме цветового доплеровского сканирования; в некоторых системах возможно использование одномерного режима. Доступные измерения ограничиваются оценкой расстояния и площади, поэтому точную количественную оценку параметров сократимости, объемных показателей, скоростных характеристик трансклапанных потоков мобильная ультразвуковая система обеспечить не может. При всех имеющихся ограничениях, сканирование проводится в режиме реального времени, изображения имеют оптимальное качество, что позволяет в большинстве случаев дать ответ на конкретный клинический вопрос [3]. Основное преимущество карманных устройств в том, что их легко носить с собой, следовательно, они могут быть легко доступны для специалистов в различных ситуациях в любом месте: в палате, у постели больного, при

транспортировке, что обеспечивает улучшение качества оказания медицинской помощи. Использование мобильных ультразвуковых устройств в первичной оценке пациента в отделениях кардиореанимации все чаще рассматривается как существенное дополнение к традиционному физикальному обследованию сердечно-сосудистой системы [4].

Цель исследования: оценить возможность сокращения времени принятия решения при использовании асси- стированного осмотра с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов, поступивших с клинической картиной острой сердечной недостаточности (ОСН) в отделении интенсивной терапии для кардиологических пациентов городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы.

Материал и методы

В наблюдательное исследование вошли 180 пациентов, из них 110 мужчины. Средний возраст пациентов составил 57 (40;74) лет. 27,7% (50) пациентов имели при поступлении нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий, у 67,7 (122) был диагностирован на догоспитальном этапе острый коронарный синдром (табл. 1).

В отделении кардиореанимации несколько специалистов прошли дополнительное обучение в течение 36 ч по использованию прицельного диагностического фокусного ультразвукового исследования (УЗИ) в неотложной кардиологии. В качестве дополнения к первичному клиническому осмотру пациентов эти врачи могли использовать карманные ультразвуковые системы для уточнения параметров внутрисердечной гемодинамики.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которым при поступлении общий клинический осмотр был дополнен объективной оценкой параметров внутрисердечной гемодинамики с помощью фокусного УЗИ посредством мобильного устройства. Вторая группа, контрольная, была выбрана в последующем, и ее составили пациенты, которым при поступлении проводился общий осмотр без дополнительного фокусного УЗИ. Пациентов контрольной группы вели по стандартному алгоритму, с вызовом специалистов инструментальной диагностики, которые проводили эхокардиографическое исследование у постели больного.

В рамках УЗИ-ассистированного осмотра врачами оценивались следующие параметры: наличие снижения сократительной способности желудочков, наличие значимых регургитирующих потоков на митральном, аортальном и трикуспидальном клапанах, диаметр и степень коллабироваия нижней полой вены, а также наличие интерстициального легочного синдрома по распространенности и количеству В-линий, определяемых при перемещении ультразвукового датчика по поверхности грудной клетки



Рис. 1. Карманные ультразвуковые системы.

пациента над всеми легочными полями в соответствующих точках. Определялись различия временных интервалов, в течение которых был подтвержден диагноз с помощью данных УЗИ (карманным устройством или стандартным методом) и инициирована специфическая терапия. Также были оценены изменения внутрисердечной гемодинамики, которые были определены при фокусном УЗИ сердца и легких с помощью мобильного устройства.

Результаты

Были оценены временные интервалы, согласно записям в истории болезни, через какой промежуток времени от момента поступления была доступна информация о параметрах внутрисердечной гемодинамики, на основании которых была выбрана последующая лечебно-диагностическая тактика. В группе пациентов, у которых проводился УЗИ-ассистированный осмотр с помощью мобильных систем, медиана составила 11 (7;18) мин. В группе пациентов, где потребовался вызов специалиста диагностических служб, медиана временного интервала от момента поступления пациента в стационар до получения результатов УЗИ составила 86 (52;116) мин ($p < 0,001$) (табл. 2).

Среди пациентов, кому было выполнено исследование мобильной ультразвуковой системой, были отмечены следующие изменения: у 32,4% (40) пациентов определялись значимые нарушения сократительной способности левого желудочка (ЛЖ), у 16,2%

Таблица 1

Общая характеристика параметров пациентов при поступлении в стационар (данные сопроводительных листов бригады скорой медицинской помощи)

Параметр	Все пациенты (n=180)
Возраст, лет	57 (40;74)
Мужской пол, n (%)	110 (61,1)
Диагноз ОСН, n (%)	180 (100)
ФП, n (%)	50 (27,7)
ОКС, n (%)	122 (67,7)

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа (n) и долей, выраженных в процентах (%).

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Временные интервалы (минуты) от момента поступления пациента в стационар до получения результатов УЗИ

Показатель	УЗИ-ассистированный осмотр врачом кардиологом	УЗИ выполненное врачом инструментальной диагностики	p
Минуты	11 (7;18)	86 (52;116)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3).

Сокращение: УЗИ — ультразвуковое исследование.

Таблица 3
Лечебные и диагностические мероприятия,
иницированные по результатам фокусного УЗИ

Параметр	Пациенты (n=90)
Инфузия диуретиков, n (%)	54 (60)
КТ-ангиография, n (%)	4 (4,4)
Экстренная консультация кардиохирурга при поступлении, n (%)	6 (6,6)

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа (n) и долей, выраженных в процентах (%).

Сокращение: КТ — компьютерная томография.

(20) — снижение сократимости правого желудочка (ПЖ). У 50% (45) пациентов сократительная способность ЛЖ была расценена как удовлетворительная. У 43,3% (39) пациентов были выявлены билатеральные В-линии как признак интерстициального легочного синдрома, у 38,8% (35) отмечались признаки гиперволемии при оценке нижней полой вены. В 28,8% (26) случаев была отмечена гемодинамически значимая митральная регургитация, в 21,1% (19) — гемодинамически значимая трикуспидальная регургитация, в 6,6% (6) — значительная аортальная регургитация. В 3,3% (3) был выявлен стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, в 10% (9) — значимое ограничение подвижности створок аортального клапана, позволяющее заподозрить наличие аортального стеноза. В 18% (20) случаев значимых изменений параметров внутрисердечной гемодинамики отмечено не было.

По результатам проведенного фокусного УЗИ в первый час пребывания больного в стационаре были инициированы лечебные и диагностические мероприятия: в 60% (54) была немедленно начата терапия внутривенными диуретиками, 9,9% (9) пациентов экстренно были направлены на компьютерную томографию (КТ)-ангиографию, 6,6% (6) пациентов консультированы кардиохирургом и переведены для экстренного кардиохирургического вмешательства (табл. 3).

Обсуждение

Пациенты с ОСН или острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) составляют значительную часть всех пациентов реанимационных отделений кардиологического профиля. ОСН — это клинический синдром, характеризующийся совокупностью симптомов (одышка, ортопноэ, отеки нижних конечностей) и признаков (повышенное давление в яремных венах, застой в легких), часто вызванных структурными и/или функциональными нарушениями сердечной деятельности, приводящими к снижению сократительной способности и/или повышению давления наполнения ЛЖ [5-8].

Важным и до настоящего момента неопределенным вопросом в лечении пациентов с ОСН и ОДСН является время начала терапии. На сегодняшний день имеется мало информации о том, существует ли терапевтическое окно в лечении ОСН, которое может улучшить долгосрочные результаты, а пациенты с различными стадиями декомпенсации сердечной функции являются причиной неоднородности в клинических исследованиях. В отличие от исследований, посвященных лечению острого инфаркта миокарда, концепция “золотого часа” для лечения ОСН до сих пор не определена. Данные регистра ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry, регистр пациентов с ОДСН) показывают, что более раннее начало терапии может улучшить долгосрочные результаты [9]. Авторы идеи концепции как можно более быстрого введения внутривенного диуретика считают, что отсрочка терапии может объяснить повышенную смертность, поскольку ОСН провоцирует развитие полиорганной недостаточности и необходимость в использовании вазоактивных препаратов в более высоких дозах, а также более высокую вероятность нежелательных эффектов [9]. В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании REALITY-AHF у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи по поводу ОСН, раннее лечение внутривенными петлевыми диуретиками было связано с более низкой внутрибольничной летальностью [10]. Данные этого исследования показали, что раннее начало лечения фуросемидом внутривенно значительно снижает внутрибольничную летальность.

Эхокардиография, выполненная с помощью карманного устройства, не обеспечивает всесторонней неинвазивной оценки внутрисердечной гемодинамики, но позволяет оценить наличие признаков, патогномичных для ОСН [11]. Оценка выраженности кардиальной дисфункции и застойных явлений с помощью карманных ультразвуковых систем позволяет в кратчайшие сроки инициировать терапию диуретиками и/или вазодилататорами. Это было показано в нашей работе: время инициации медикаментозной терапии в случае УЗИ-ассистированного осмотра было сокращено более, чем на 60 мин. Учитывая этот факт, возможность УЗИ-ассистированного осмотра является важным компонентом комплексной оценки пациента с клинической картиной ОСН и способствует быстрому принятию клинического решения.

При анализе изменений, которые были выявлены с помощью карманного ультразвукового прибора, были отмечены несколько особенностей. В частности, обращает внимание, что у 50% пациентов была сохранена сократительная способность миокарда ЛЖ. Эти данные согласуются с крупнейшим международным регистром ADHERE, согласно которому до 55% пациентов с ОСН или ОДСН имеют сохра-

PHILIPS

Ультразвуковая
диагностика

Lumify

Вместе
с **Philips Lumify**
ультразвуковые
исследования
**в любом месте
и в любое время**

Lumify¹ – портативное
ультразвуковое устройство
на базе мобильного приложения.

С его помощью можно
проводить ультразвуковые
исследования там, где удобно
вам и вашему пациенту».

Система позволяет
специалистам
оперативно проводить
исследование за считанные
минуты, сопровождая
их телемедицинскими
консультациями в режиме
реального времени.

Устройство формирует точные
и качественные клинические
изображения, которые можно
оперативно передать в сеть
или по почте для дальнейшего
анализа и «второго
экспертного мнения».

Простой и интуитивный
интерфейс позволяет сразу
использовать систему.



Загрузите
приложение Lumify
на мобильное
устройство



Подсоедините
датчик Lumify
к совместимому
мобильному
устройству²



Сканируйте
с помощью
высококачественной
технологии
визуализации Philips

C5-2 – широкополосный
конвексный датчик
для диагностики органов
брюшной полости, легких,
желчного пузыря, для проведения
акушерских исследований

L12-4 – широкополосный
линейный датчик
для проведения ультразвукового
исследования поверхностных
органов и мягких тканей,
опорно-двигательного аппарата,
легких и сосудов

S4-1 – широкополосный
фазированный датчик
оснащен готовыми пресетами для
кардиологических исследований,
диагностики легких и органов
брюшной полости, акушерских
исследований, а также
FAST³-протокола.



Узнайте, как оценили российские врачи работу Lumify в клинических ситуациях
www.philips.com/lumify

¹ RU P3 2018/7814
«Система ультразвуковая портативная с принадлежностями»

² Список совместимых мобильных устройств см. на портале Lumify:
www.philips.com/lumify-compatible-devices.

³ Focused Assessment with Sonography for Trauma

Реклама



нённую фракцию выброса [12]. Проведение фокусной эхокардиографии позволило выявить в 32,4% случаев дисфункцию ЛЖ (рис. 2) и в 16,2% — дисфункцию ПЖ (рис. 3), что также способствовало ускорению принятия решения, например, о транспортировке пациента в рентгеноперационную или для проведения КТ-ангиографии. Фокусное УЗИ карманным прибором позволяет оценить волемический статус пациента при исследовании размера и степени коллабироваия нижней полой вены (рис. 4). Этот метод быстро помогает объективизировать признаки застоя, такие как интерстициальный легочный синдром и расширение нижней полой вены с неудовлетворительным ее коллабироваием. Наличие этих признаков в сочетании с клинической симптоматикой позволяет провести дифференциальный диагноз одышки, диагностировать сердечную недостаточность и инициировать медикаментозную терапию. Фокусное УЗИ карманными приборами не позволяет оценить скоростные характеристики трансклапанных потоков. Возможность этих систем в диагностике клапанных стенозов заключается лишь в качественной визуальной характеристике ограничения подвижности створок клапана. В настоящее время в клинике продолжается исследовательская работа по этой проблеме для оценки ближайших и отдаленных исходов у пациентов, тактика ведения которых изменилась с внедрением УЗИ-ассистированного осмотра. Наши результаты показали важность использования мобильных ультразвуковых устройств для принятия клинических решений в экстренных ситуациях, предполагая дополнительную возможность прямой и косвенной экономии ресурсов, если УЗИ будет более регулярно и на более ранних этапах включено в процесс принятия клинических решений. Проблемой широкого внедрения фокусного протокола является ограничение компетенций врачей отделений кардиологических реанимаций в использовании и интерпретации данных ультразвуковых методов. Современные образовательные программы и медицинские школы все чаще включают обучение УЗИ-ассистированным осмотрам в учебные модули. Наше исследование предоставляет дополнительные доказательства того, что использование мобильных ультразвуковых систем в отделении неотложной помощи для кардиологических пациентов может сократить время для принятия клинических решений, особенно, в контексте городской клинической больницы.

В группе пациентов с подозрением на ОЧН, у которых проводился УЗИ-ассистированный осмотр с помощью мобильных систем, медикаментозная терапия была инициирована через 11 мин. В группе пациентов, где потребовался вызов специалиста диагностических служб, медикаментозная терапия была инициирована через 86 мин.

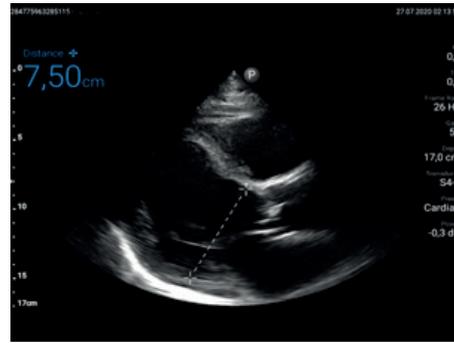


Рис. 2. Дилатация ЛЖ по данным УЗИ-ассистированного осмотра.



Рис. 3. Дилатация выносящего тракта ПЖ по данным УЗИ-ассистированного осмотра.



Рис. 4. Оценка волемического статуса пациента по данным УЗИ-ассистированного осмотра.

Заключение

Внедрение в клиническую практику кардиологов мобильных ультразвуковых систем является отражением современных тенденций к миниатюризации диагностических комплексов. Возможность врача клинической специальности провести УЗИ-ассистированный осмотр позволяет сократить время принятия клинического решения и улучшить качество оказания помощи пациентам в отделении интенсивной терапии. Необходимы дальнейшие исследования оптимальных сценариев методов реализации использования мобильных ультразвуковых систем в клинической практике.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Cardim N, Dalen H, Voigt JU, et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(3):245-52. doi:10.1093/ehjci/jej145.
2. Nielsen MB. Handheld Ultrasound devices (HHUSD): A short review of the equipment available on the market as of September 2017. *Ultraschall in Med*. 2017;38:668-74. doi:10.1055/s-007-35902.
3. Mjølstad OC, Dalen H, Graven T, et al. Routinely adding ultrasound examinations by pocket-sized ultrasound devices improves inpatient diagnostics in a medical department. *Eur J Intern Med*. 2012;23:185-91. doi:10.1016/j.ejim.2011.10.009.
4. Mirabel M, Celermajer D, Beraud A-S, et al. Pocket-sized focused cardiac ultrasound: strengths and limitations. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:197-205. doi:10.1016/j.acvd.2015.01.002.
5. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:557-73. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.041.
6. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(4):331-7. doi:10.1016/j.recesp.2015.01.003.
7. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:28-35. doi:10.1038/nrcardio.2015.134.
8. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail*. 2014;2:298-305. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.007.
9. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) *Am Heart J*. 2005;149:209-16. doi:10.1016/J.AHJ.2004.08.005.
10. Kagiya N, Matsue Y. The time-to-treatment concept in acute heart failure: Lessons and implications from REALITY-AHF *Anatol J Cardiol*. 2018;20(2):125-9. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.88935.
11. Prinz C, Dohrmann J, van Buuren F, et al. Diagnostic performance of handheld echocardiography for the assessment of basic cardiac morphology and function: a validation study in routine cardiac patients. *Echocardiography*. 2012;29:887-94. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01728.x.
12. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.022.

Некомпактная кардиомиопатия. Часть II: ограничения визуализирующих методик и генетического скрининга, клинические наблюденияВайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Русак Т. В.¹, Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.², Давыденко О. Г.²

Совершенствование высокотехнологичных методов визуализации сердца и генетического секвенирования нового поколения с внедрением их в широкую практику значительно расширили возможности диагностики редких форм кардиомиопатии. Современные методы визуализации позволяют сегодня легко распознавать феномен некомпактного миокарда, однако в клинической практике сохраняются значительные сложности в дифференциации нормальных/пограничных паттернов желудочковой гипертрабекулярности, морфологического синдрома некомпактного миокарда и некомпактной кардиомиопатии (НКМП). После трех десятилетий исследований верификация диагноза НКМП по-прежнему представляет серьезную клиническую проблему. Ключевым аспектом этой проблемы является отсутствие профессионального рекомендательного консенсуса по стандартизации диагностических критериев НКМП и малочисленность многоцентровых исследований с длительным периодом наблюдения семейных форм НКМП и сегрегационным анализом. Человеческая склонность полагаться исключительно на визуальное распознавание объектов и неоправданный энтузиазм в отношении новых визуализирующих технологий сегодня должны сдерживаться более целостным и комплексным подходом к определению заболевания НКМП. Многообещающим решением этой проблемы является разработка многоступенчатого алгоритма диагностики НКМП с интеграцией семейных, морфологических, генетических и клинических данных.

В статье представлен краткий литературный обзор диагностической проблемы НКМП с обсуждением собственных результатов исследования и сравнительной характеристикой клинико-генетических данных. Для подтверждения факта клинической и молекулярной гетерогенности НКМП приведены краткие клинические наблюдения сложных и смешанных фенотипов с детальным представлением перекрывающихся вариантов НКМП в классификации MOGE(S).

Ключевые слова: некомпактный миокард, некомпактная кардиомиопатия, генетика, сердечная недостаточность, сердечные аритмии, внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск;
²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Русак Т. В. — врач магнитно-резонансной томографии кабинета магнитно-резонансной томографии рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080, Давыденко О. Г. — д.б.н., зав. лабораторией нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaiKh@mail.ru

АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — секвенирование нового поколения, VUS (variant of unknown significance) — варианты неизвестного клинического значения.

Рукопись получена 30.04.2020

Рецензия получена 06.05.2020

Принята к публикации 13.05.2020



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Некомпактная кардиомиопатия. Часть II: ограничения визуализирующих методик и генетического скрининга, клинические наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3873. doi:10.15829/1560-4071-2020-3873

Информация о предыдущих публикациях: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клиникогенетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

Non-compaction cardiomyopathy. Part II: limitations of imaging techniques and genetic screening, clinical observationsVaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Rusak T. V.¹, Levdansky O. D.², Danilenko N. G.², Davydenko O. G.²

Improvement of high-tech methods of cardiac imaging and new generation sequencing with their introduction into widespread practice has significantly expanded the potential of diagnosis of rare cardiomyopathies. Modern imaging methods make it easy to reveal the myocardial non-compaction. However, in clinical practice, significant difficulties remain in the differentiation of normal/borderline patterns of increased ventricular trabecularity, morphology of myocardial non-compaction and non-compaction cardiomyopathy (NCM). After three decades of research, verifying the NCM is still a major clinical challenge. A key aspect of this

problem is the lack of generally accepted recommendations on the diagnostic criteria for NCM and low number of long-term multicenter studies with segregation analysis on familial NCMs. A promising solution is the development of a multistep algorithm for the diagnosis of NCM with the integration of familial, morphological, genetic and clinical data.

The article presents a brief literary review on NCM diagnosis with a discussion of own research and comparative characteristics of clinical and genetic data. To confirm the clinical and molecular heterogeneity of NCM, there are brief clinical obser-

variations of mixed phenotypes with a detailed presentation of overlap NCMs in the MOGE(S) classification.

Key words: myocardial non-compaction, non-compaction cardiomyopathy, genetics, heart failure, cardiac arrhythmias, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Science-Practical Centre "Cardiology", Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Rusak T. V. ORCID: 0000-0003-4318-9977, Levdansky O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080, Davydenko O. G. ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

Received: 30.04.2020 **Revision Received:** 06.05.2020 **Accepted:** 13.05.2020

For citation: Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G. Non-compaction cardiomyopathy. Non-compaction cardiomyopathy. Part II: limitations of imaging techniques and genetic screening, clinical observations. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3873. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3873

Information about previous publications: Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Rusak T. V., Levdansky O. D., Danilenko N. G., Davydenko O. G. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3872

В настоящее время интерес к проблеме диагностики "первичных" форм кардиомиопатии (КМП) неуклонно растет, этому способствует появление в последние годы новых технологий визуализации сердца и молекулярных методов исследования генетических триггеров и эпигеномных факторов.

Традиционно, классический подход к диагностике КМП состоит из определения симптомов или признаков болезни с последующим целенаправленным клинико-инструментальным и/или лабораторным исследованием, которые либо подтверждают, либо опровергают предполагаемое заболевание. Однако диагноз некомпактного миокарда (НКМ) сегодня устанавливается преимущественно в результате визуализирующего метода исследования (и нередко является случайной находкой у бессимптомных пациентов при ультразвуковом скрининге) на основании факта обнаружения 3 и более желудочковых трабекул, нормального или тонкого уплотненного слоя миокарда с соотношением некомпактного слоя (НКС) к компактному слою (КС) — так называемой индексированной толщины НКМ — $\text{НКС/КС} > 2$ и наличия глубоких межтрабекулярных углублений, которые сообщаются с полостью левого желудочка (ЛЖ) [1]. Без комплексного учета клинических данных (семейная история и наследственность, сопутствующая нейромышечная патология, осложнения в виде сердечной недостаточности (СН), тромбоэмболии или аритмии), а иногда без длительного динамического наблюдения и обследования родственников, клиницистам сегодня сложно интерпретировать этот феномен, т.к. НКМ ЛЖ или правого желудочка (ПЖ) может представлять и пограничный вариант нормальной гипертрабекулярности, и изолированный морфологический признак, и фенотип, и тяжелое заболевание.

Морфологическим признаком принято считать индивидуальную характеристику, такую как цвет глаз или папиллярные кожные линии. Фенотип — это более широкое определение совокупности несколь-

ких наблюдаемых признаков, детерминируемых различными генетическими факторами (влияние генотипа) и дополнительно модулируемых внешними факторами окружающей среды (эпигеномное влияние), что в конечном итоге формирует видимое выражение определенного генетического признака. Патологический фенотип с многочисленными признаками, симптомами, с неблагоприятными клиническими проявлениями, требующими терапевтического или хирургического вмешательства, принято считать заболеванием. В этой концептуальной структуре феномену НКМ принадлежат все перечисленные позиции. Как морфологический признак сам по себе изолированный НКМ не является заболеванием, т.к. существует значительная индивидуальная вариабельность трабекулярного строения миокарда. Как фенотип НКМ может быть и генетически обусловленным, и дополнительно модифицированным внешними факторами — например, хорошо известно, что толщина стенки, степень трабекулярности и размеры ЛЖ могут компенсаторно увеличиваться вследствие адаптации к объемной перегрузке при клапанной патологии, при чрезмерных физических нагрузках у высококвалифицированных спортсменов [2] и при увеличении объема циркулирующей крови во время беременности [3]. Но эти изменения способны регрессировать и являются обратимыми (в большинстве случаев) — например, после хирургической коррекции клапанных пороков или устранения экстремальных нагрузок, после родоразрешения. Подобные обратимые ремоделирующие изменения наблюдаются также при "вторичных" дилатационных фенотипах тахикардического, перипартального, токсического и воспалительного генеза [4] после устранения каузальных факторов. И, безусловно, НКМ может представлять серьезное заболевание, если наряду с морфологическими признаками НКМ присутствуют облигатные клинические признаки, поддерживающие диагноз КМП: положительный семейный (или генетический) анамнез, ней-

ромышечная патология, значимые изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (патологический Q зубец, фрагментированный или широкий QRS комплекс, нарушение проводимости), желудочковые и наджелудочковые аритмии, сократительная или систолическая/диастолическая дисфункция миокарда, СН, тромбоэмболические осложнения и/или синкопе [5].

Если в отношении патогенеза, классификации, диагностики и прогноза дилатационной (ДКМП), гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП) и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии (АПЖК) на сегодняшний день существуют довольно четкие дефиниции, экспертные международные соглашения и рекомендации, общепринятые модели (калькуляторы) риск-стратификации, то в отношении нозологической самостоятельности, этиопатогенеза, критериев диагностики и прогноза некомпактной кардиомиопатии (НКМП) сохраняется много нерешенных вопросов, разночтений и противоречивых мнений [1-6].

Так, с внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей сканировать миокард с высоким качеством разрешения, диагностика НКМ значительно улучшилась, но с учетом выраженной (и не вполне изученной) степени индивидуальной вариабельности трабекулярного строения миокарда, при отсутствии стандартизованных диагностических критериев, чрезвычайно усложнилась проблема интерпретации клинической значимости НКМ и верификации диагноза НКМП. К тому же НКМ часто встречается в сочетании с другими КМП (ДКМП, ГКМП, РКМП, АПЖК), врожденными пороками сердца, мышечными дистрофиями и моногенными генетическими синдромами. Обновлений, уточнения и унификации также требует классификация, т.к. уникальная специфика НКМ может быть независимой самостоятельной нозологией (распространенность НКМП выше в младенческой и детской популяции), перекрывающимся (overlapping) фенотипом с другими формами КМП (ДКМП, РКМП, ГКМП) или сопутствующим анатомическим синдромом моногенных заболеваний и врожденных аномалий развития сердца.

Согласно классификации Американской кардиологической ассоциации НКМП выделена в отдельную первичную КМП. Однако дефиниции Европейского общества кардиологов определяют НКМ как неклассифицируемую КМП. Такой подход отражает существующую клиническую неопределенность в интерпретации НКМ. Ключевыми аспектами этой проблемы являются отсутствие профессионального рекомендательного консенсуса по стандартизации диагностических критериев НКМП, малочисленность многоцентровых исследований с длительным периодом наблюдения и оценкой клинических ис-

ходов, с семейным скринингом и сегрегационным анализом гено- и фенотипических корреляций. В нозологической классификации MOGE(S), предложенной Всемирной сердечной федерацией, классификационные понятия объединены оптимальным компромиссом между генетическими и клинкоморфологическими принципами разделения КМП. Авторы классификации MOGE(S), разработанной в 2014г, предложили более простые дефиниции НКМП: а) определение в виде отдельного и самостоятельного фенотипа и б) в сочетании с другими первичными КМП — с ГКМП, РКМП, ДКМП и АПЖК [6]. В классификации MOGE(S) буквенным кодом отражаются: морфофункциональный фенотип — М (morphofunctional), вовлечение в процесс различных органов и систем — О (organ involvement), тип наследования — G (genetic or familial inheritance), этиология кардиомиопатии — E (etiological annotation) и стадия СН — S (Heart Failure Stage). Так, НКМП может быть классифицирована как самостоятельная форма КМП ($M_{[NC]}$), так и в сочетании с ГКМП ($M_{[NC+H]}$), АПЖК ($M_{[NC+A]}$) или ДКМП ($M_{[NC+D]}$).

Развитие и широкое применение в последние годы высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS, от англ. next generation sequencing) способствует выявлению множества потенциальных генетических причин НКМП. Однако одной из самых важных проблем, которые сопровождают технологию NGS, является сложная интерпретация обнаруженных вариантов неизвестного клинического значения (VUS, от англ. variant of unknown significance). Большое количество тестируемых генов при таргетном или экзомном секвенировании приводит к ряду нежелательных результатов, которые получили название “геномное цунами”, т.к. выявление генетических факторов риска других заболеваний, обнаружение неизвестных вариантов и новых мутаций требуют от молекулярных биологов и клинических генетиков весомых и трудоемких доказательств патогенности или доброкачественности идентифицированных вариантов [7]. Неопределенные генетические результаты не только затрудняют диагностический поиск в процессе мультидисциплинарного взаимодействия специалистов при верификации редкого или тяжелого инвалидизирующего заболевания, но и психологически сложны для пострадавших от “непонятной” болезни членов семьи с ограниченным пониманием генетики и стрессом от генетического тестирования с неоднозначными результатами.

Таким образом, сегодня, несмотря на значительный прогресс в генетической диагностике НКМП (благодаря технологиям высокопроизводительного NGS), проблема сложной и неоднозначной интерпретации данных не теряет своей актуальности. Более того, многие из генетических мутаций,

Эволюция морфологических (ЭхоКГ и МРТ) критериев НКМ

ЭхоКГ-критерии НКМ	
Chin, et al. (1990) Калифорнийские критерии	<ul style="list-style-type: none"> Избыточная трабекулярность верхушки и свободной стенки ЛЖ Глубокие межтрабекулярные углубления, сообщающиеся с полостью ЛЖ 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС ≥ 2 Парастеральная оценка по короткой оси в конце диастолы Средний и апикальный уровень ЛЖ Нет других врожденных пороков сердца
Öchsli, et al. (2000), Jenni, et al. (2001) Цюрихские критерии	<ul style="list-style-type: none"> Избыточная трабекулярность верхушки и свободной стенки ЛЖ Глубокие межтрабекулярные углубления, сообщающиеся с полостью ЛЖ 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС > 2 при парастеральной оценке верхушечных и среднебоковых сегментов ЛЖ по короткой оси в конце систолы Нет других врожденных или приобретенных заболеваний сердца
Stöllberger, et al. (2004, 2011, 2013) Венские модифицированные критерии	<ul style="list-style-type: none"> Более 3 видимых трабекулярных образований вдоль ЛЖ (такой же экзогенности, что и миокард), расположенных апикально по отношению к папиллярным мышцам и видимых в одной плоскости изображения с оценкой эндокардиальной границы в конце диастолы (исключить гипертрофию папиллярных мышц, aberrантный мышечный тяж, дифференцировать с ложными сухожилиями) Трабекулы движутся синхронно с уплотненным миокардом и образуют неуплотненную часть двухслойной структуры миокарда с лучшей визуализацией в конце систолы Наличие перфузии в межтрабекулярных углублениях из желудочковой полости (визуализация кровотока) в конце диастолы при цветном доплере или при контрастной ЭхоКГ Из-за отсутствия унифицированных стандартов нет измерений толщины слоев миокарда и расчета соотношения НКС с КС Апикальная оценка в четырехкамерной позиции
Belanger, et al. (2008) Нью-Йоркские критерии	<ul style="list-style-type: none"> 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС > 2 Парастеральная оценка по короткой оси в конце систолы Оценка верхушки ЛЖ, среднебоковых и средне-нижних сегментов Нет других врожденных или приобретенных заболеваний сердца
Engberding, et al. (2010) Немецкие критерии (комбинация Цюрихских и Венских критериев)	<ul style="list-style-type: none"> Наличие минимум 4 видимых трабекул с глубокими межтрабекулярными углублениями Визуализация кровотока между полостью ЛЖ и углублениями с помощью цветного доплера или ЭхоКГ с контрастированием 2-слойная структура миокарда, отношение НКС/КС ≥ 2 Оценка в систолу верхушки, нижней, средней и боковой стенки ЛЖ Нет никакой другой патологии сердца
Gebhard, et al. (2012) Цюрихские модифицированные критерии	<p>Дополнительный критерий для предотвращения гипердиагностики НКМП:</p> <ul style="list-style-type: none"> максимальная толщина компактного слоя в систолу < 8 мм (критерий специфичен для НКМП и позволяет дифференцировать НКМП с нормальным паттерном трабекулярности и гипертрофией миокарда)
Paterick, et al. (2012) Висконсинские критерии	Предложен единый критерий 2D ЭхоКГ в М-режиме — соотношение НКС/КС > 2 в конце диастолы при парастеральной оценке по короткой оси
Caliskan, et al. (2012) Роттердамские критерии	<ul style="list-style-type: none"> Клинические признаки и/или ЭКГ изменения в сочетании с морфологическими критериями: <ul style="list-style-type: none"> — аномальное строение ЛЖ с утолщением стенки за счет гипертрабекулярности и двухслойного миокарда — соотношение НКС/КС > 2 в конце систолы — отсутствие гипертрофии МЖП (толщина < 12 мм) — отсутствие хронической перегрузки объемом или давлением из-за структурных или патофизиологических состояний (гипертония, клапанные пороки и т.д.) — систолическая дисфункция ЛЖ При наличии морфологических критериев НКМ, но при сохранении нормальной сердечной функции и отсутствии кардиальных симптомов, семейного анамнеза или ЭКГ изменений целесообразно расценивать НКМ как доброкачественный признак (с осторожностью оценивать у чернокожих пациентов африканского происхождения, особенно при занятиях интенсивными видами спорта)
МРТ критерии	
Petersen, et al. (2005, Соединенное Королевство)	<ul style="list-style-type: none"> Двухслойная структура миокарда с соотношением НКС/КС $> 2,3$ при оценке в конце диастолы по длинной оси в 4-камерной проекции Верхушка из анализа исключается
Jacquier, et al. (2010, Франция)	<ul style="list-style-type: none"> Двухслойная структура миокарда с соотношением массы НКМ к общей массе ЛЖ или ПЖ $> 20\%$ при оценке в конце диастолы по длинной оси и короткой оси
Grothoff, et al. (2012, Германия)	<ul style="list-style-type: none"> Масса НКС/КС $> 25\%$ Индекс массы НКМ, скорректированной к площади поверхности тела > 15 г/м² Соотношение НКС/КС ≥ 3 во всех сегментах, за исключением верхушки Соотношение НКС/КС ≥ 2 в базальных сегментах нижней, нижнебоковой и переднебоковой стенки Оценка в конце диастолы по короткой оси
Captur, et al. (2013, Соединенное Королевство)	<ul style="list-style-type: none"> Фрактальный анализ с математической оценкой размеров НКМ в конце систолы по короткой оси Глобальный фрактальный показатель $\geq 1,26$ Верхушечный фрактальный показатель $\geq 1,3$

Сокращения: КС — компактный слой, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, НКС — некомпактный слой, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

идентифицируемых при НКМП, являются общими и для других КМП, в частности, для ДКМП, ГКМП, РКМП и АПЖК [8]. Вместе с тем, помимо генетической гетерогенности НКМП, существует и значительная клиническая вариабельность [9]. Крайне неоднородной является и этиология — ишемия, токсическое/воспалительное поражение, клапанные дефекты (в дополнение к генетическим причинам) способны приводить к развитию как ДКМП, так и НКМП; сочетание нескольких этиологических факторов также могут являться причиной развития любой формы КМП. Однако детальные аспекты патогенеза НКМП, взаимодействия генетических, протеомных и эпигеномных факторов сегодня еще полностью не изучены.

На протяжении трех последних десятилетий совершенствовались критерии диагностики НКМП, количественные признаки претерпевали неоднократные модификации. Эволюция международных диагностических критериев НКМП (Калифорнийские, Венские, Нью-Йоркские, Цюрихские, Немецкие, Роттердамские и др.) представлена в таблице 1 [10-12].

С начала 1990-х годов в многочисленных исследованиях доминировали аспекты изучения морфологических критериев НКМ, в результате которых авторами был предложен ряд диагностических критериев для оценки морфологического субстрата НКМП. Согласно этим критериям были приняты следующие количественные показатели — конечно-систолическое соотношение НКС/КС >2 при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) по короткой оси или соотношение НКС/КС $>2,3$ при МРТ оценке в конце диастолы по длинной оси (не менее, чем в двух сегментах). Позже Jacquier A, et al. (2010) предложили определять НКМ на основании оценки конечно-диастолического соотношения массы НКС к общей массе желудочка ($>20\%$), а Grothoff M, et al. (2012) дополнили диагностические критерии показателем индексированной массы НКМ, скорректированной к площади поверхности тела [13]. Авторы Captur G, et al. (2013) предложили математическую модель оценки НКМ с использованием фрактального анализа изображений [14]; позже Stacey R, et al. (2015) авторизовали новый метод телединамического определения индексов соотношения НКС/КС в конечных фазах систолы и диастолы по короткой оси [15]. Однако исследования последних лет показали, что использование только количественного критерия НКМ (пороговый уровень индекса НКС/КС, количество трабекул) не является оптимальным методом диагностики. Так, в исследованиях Kawel N, et al. (2012) продемонстрирована низкая специфичность критериев Petersen (43% ложноположительных результатов в большой когорте здоровых добровольцев, $n=1000$) [16]; в исследовании Weir-McCall JR, et al. (2016) была подтверждена невысокая специфичность

морфологических критериев (Petersen et Stacey) у здоровых волонтеров ($n=1480$) [17]. В последние годы активно изучается валидность критериев Captur G, et al. (2013), и по данным некоторых исследований эти критерии обнадеживают более высокими показателями специфичности и чувствительности [18].

Таким образом, после трех десятилетий исследований НКМ диагноз НКМП по-прежнему представляет собой серьезную проблему для клиницистов. Первая дилемма состоит в том, чтобы отличить нормальный вариант трабекулярности от патологического. Важно признать, что сеть тонких мышечных пучков в верхушечных сегментах ЛЖ представляют собой нормальную трабекулярную структуру. Авторы Boyd M, et al., Keren A, et al., Loukas M, et al. (1998-2007гг) в результате анализа серии аутопсийных данных сообщили о распространенности гипертрабекулярности (>2 выраженных трабекул) в 36% нормальных сердец; в 11,6% исследователи обнаружили ложные сухожилия с множественными точками фиксации и дополнительные папиллярные мышцы, которые при различных методах визуализации способны “имитировать” патологические трабекулы [19]. Вторая дилемма — дифференциация смешанных фенотипов НКМП. Некоторые пациенты с НКМП демонстрируют генетическое и фенотипическое сходство с ГКМП, АПЖК, ДКМП и РКМП. По крайней мере восемь различных фенотипов НКМП существуют, все эти подтипы имеют разные риски, прогнозы и лечение [1, 5, 6]. И если изолированный подтип НКМ характеризуется доброкачественным течением и при отсутствии тяжелых аритмий имеет хороший прогноз, сопоставимый с общей популяцией здоровых лиц, то сочетанные гипертрофические и дилатационные подтипы НКМП, так называемые смешанные фенотипы (чаще всего обусловленные метаболической или митохондриальной патологией и характеризующиеся гипертрофией, дилатацией и систолической дисфункцией), ассоциируются с высоким риском преждевременной смерти. Рестриктивно-подобный фенотип — самый редкий вариант НКМП — характеризуется расширением левого предсердия или бипредсердной дилатацией с тяжелой диастолической дисфункцией; этот фенотип, подобно РКМП, имеет крайне неблагоприятный прогноз, как правило, из-за связанных с аритмией внезапных сердечных событий или резистентной к терапии СН с сохраненной фракцией выброса [20].

Результаты анализа гетерогенной генетической составляющей и клинической вариабельности когорты пациентов с НКМП в представленном нами исследовании [21] и ряде опубликованных работ [9, 22-24] отражают текущую неопределенность в отношении патогенеза и отсутствие четких генотип-фенотипических корреляций, а также подтверждают возможность существования сложного континуума

фенотипической экспрессии “саркомерной” КМП. Так, в нашем исследовании [21] обнаружены следующие закономерности: 1) идентифицирована высокая частота (63,3%) смешанных форм НКМП и подтипов, перекрывающихся с другими КМП (подтипы ДКМП, АПЖК и ГКМП); 2) подтвержден факт “общности” саркомерных генов-кандидатов НКМП с другими первичными формами КМП; в данной когорте генетический профиль с наиболее распространенными патогенными вариантами в генах *TTN*, *MYBPC3* и *MYH7* оказался наиболее близким к спектру генов-кандидатов ДКМП (по данным литературы, частота мутаций *TTN* при ДКМП составляет от 13 до 25%) и ГКМП (с преобладанием мутаций в генах *MYBPC3* и *MYH7*) [9, 22]; варианты в генах саркомера составили 57,9% всех мутаций; 3) выявлено отсутствие статистически значимого влияния индекса НКМ (соотношение НКС/КС) — основного морфологического диагностического критерия НКМ — на развитие жизнеопасных аритмических событий, других осложнений и неблагоприятных клинических исходов.

Все выше перечисленное ставит под сомнение существование отдельной (самостоятельной) нозологической формы НКМП у взрослых пациентов и свидетельствует в пользу наличия сложных морфологических подтипов других форм КМП (ДКМП, ГКМП и АПЖК) или моногенных сопутствующих синдромов (Нунан, Данон). Высока вероятность существования неизвестных пока сложных механизмов патогенеза “саркомерных” КМП, которые “способны переключать” звенья патофизиологического каскада “на путь развития” в тот или иной фенотип, однако эта гипотеза требует дальнейшего тщательного изучения и подтверждения. Проблема заключается в том, что мутации в НКМП-ассоциированных генах, как, например, гены, кодирующие саркомерные белки, могут приводить к развитию совершенно разных фенотипов КМП. Например, мутации в гене *MYH7* вызывают развитие НКМП, ГКМП, ДКМП и РКМП [8]. В исследовании van Waning JI, опубликованном в 2018г [23], проведен анализ данных 327 пациентов с НКМП: мутации в саркомерных генах *MYH7*, *MYBPC3* и *TTN* составили 71% от всех выявленных вариантов, а систолическая дисфункция ЛЖ чаще встречалась у пациентов с множественными мутациями и *TTN* вариантами (интересно, что пациенты с мутациями *MYH7* имели лучший прогноз).

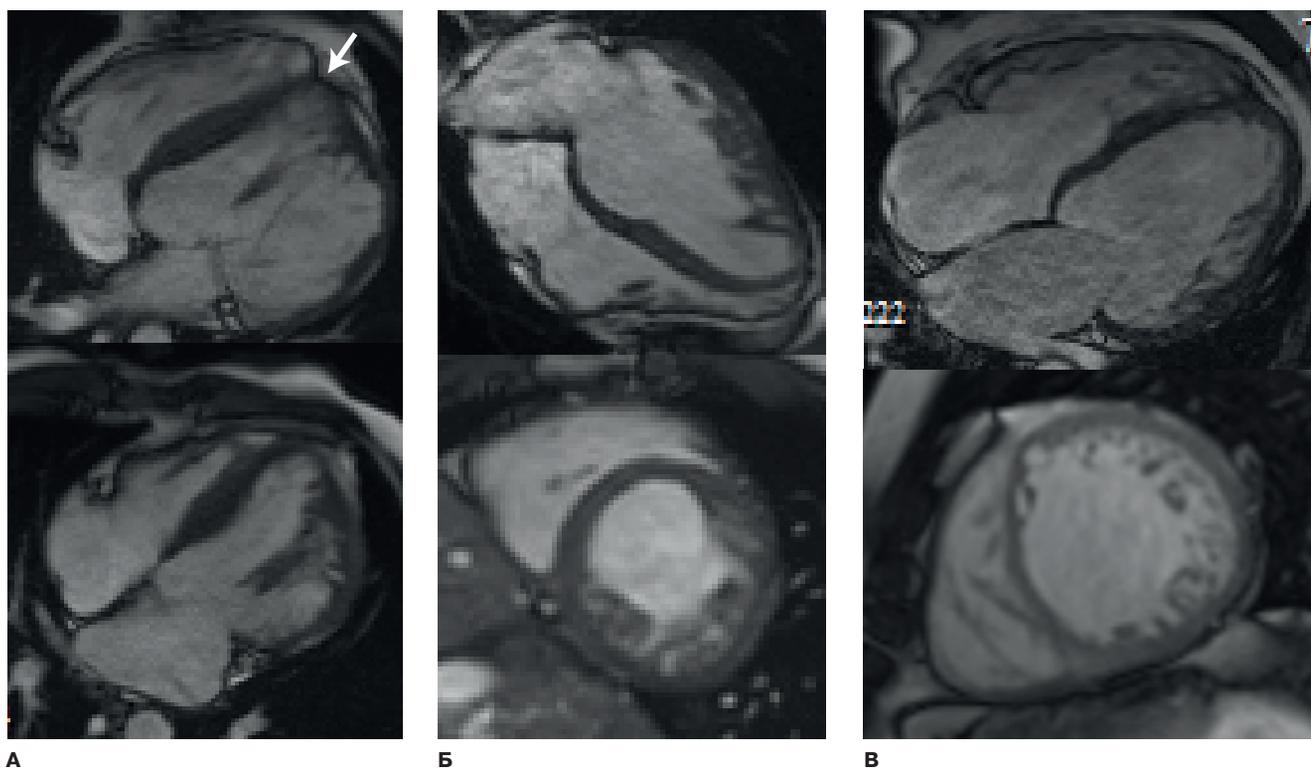
Таким образом, выраженная генетическая гетерогенность НКМП, значительная клиническая вариабельность с перекрыванием морфофункциональных фенотипов, сложные механизмы патогенеза и неоднозначность генотип-фенотипических корреляций вызывают много вопросов, которые еще далеки от решения. Дополнительной сложностью является отсутствие стандартизованных критериев диагностики

НКМП и неоднозначная клиническая интерпретация феномена НКМ.

Сегодня для улучшения диагностики НКМП требуются более специфичные и точные критерии. Но критерии современных визуализирующих методов — это ещё не клинический диагноз НКМП. Маловероятным представляется тот факт, что мультимодальные технологии визуализации окажут решающее значение в разрешении сложной проблемы дифференциальной диагностики истинного расстройства сердечного эмбриогенеза и гипертрофии миокарда. Общечеловеческая склонность полагаться исключительно на визуальное распознавание объектов и неоправданный энтузиазм в отношении новых визуализирующих технологий должны сдерживаться более целостным и комплексным подходом к определению заболевания НКМП. Необходимо тщательно учитывать все клинические данные с проведением интегрального анализа генеалогических, морфологических, инструментальных и генетических результатов исследований, с учетом “относительности” (в прямом и переносном смысле) основного количественного критерия — соотношения НКС/КС. Так, при уменьшении толщины компактного мышечного слоя желудочковой стенки соотношение НКС/КС будет “выше”, а при гипертрофии миокарда индекс НКС/КС относительно утолщенного КС, соответственно, будет “ниже”. Однако данные всех методов визуализации крайне важны для клинической оценки, лечения и прогноза.

Так, выявление аневризматически истонченного компактного слоя (рис. 1А) с пристеночным тромбозом или вклиниванием тромбов в межтрабекулярные углубления, которые нередко встречаются у пациентов с НКМП при сопутствующей дилатации и гипокинезии ЛЖ, определяют необходимость назначения антикоагулянтной терапии. Нередко присутствующий ДКМП-подобный фенотип у пациентов с НКМП со значительным расширением и дисфункцией ЛЖ оказывает столь выраженный негативный модулирующий эффект, что диктует в ряде случаев проведение трансплантации сердца (рис. 1В). На рисунке 1 для сравнения представлены 3 клинических наблюдения ДКМП-подобных вариантов НКМП с МРТ изображениями и нозологическими буквенными кодами заболевания по классификации MOGE(S).

Следует отметить, что для интерпретации клинических проявлений, результатов морфофункциональной визуализации и генетических данных до сих пор ещё не установлены четкие НКМП-специфические правила и точные критерии. Диагнозы, такие как НКМП с дилатационным фенотипом или ДКМП в сочетании с НКМП, используются равнозначно для описания сложных фенотипов. Однако при наличии сочетанных (НКМП+ДКМП, НКМП+АПЖК



Клиническое наблюдение	Классификация MOGE(S)
А (пациент 29С)	$M_{NC+D} O_H G_{De\ novo} E_{G-TTN [p.E13080X] + RYR2 [p.L1686F]} S_{C-III}$
Б (пациент 11К)	$M_{NC+D} O_H G_{AD} E_{G-MYH7 [p. A373V] + ACTC1 [p.S283G]} S_{B-II}$
В (пациент 37Б)	$M_{D+NC} O_H G_{AD} E_{G-SLC25A4 [p.A123D]} S_{D-IV} \rightarrow HTx$

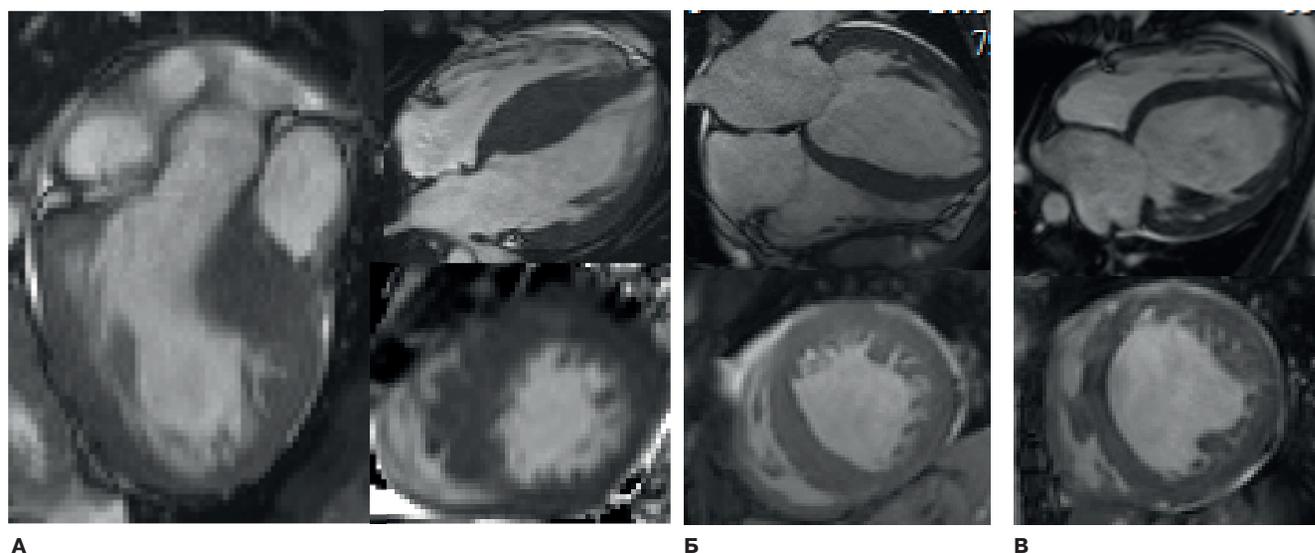
Рис. 1. МРТ изображения в двух проекциях и международная MOGE(S) классификация трех фенотипов с дилатационным подтипом НКМП.
Примечание: **А)** клинический случай 29С дигенного носительства гетерозиготных мутаций в генах *TTN* и *RYR2* с манифестацией НКМП в сочетании с незначительной гипертрофией МЖП (12-13 мм) в 15-летнем возрасте и трансформацией в дилатационный фенотип через 7 лет (стрелкой указана зона истончения задне-верхушечного сегмента с визуальной перцепцией “двух верхушек” ЛЖ); **Б)** клиническое наблюдение пациента 11К с аутосомно-доминантным наследованием НКМП и формированием к 26 годам дилатационного подтипа с систолической дисфункцией ЛЖ; семейный ДКМП-подобный фенотип НКМП ассоциирован с дигенным гетерозиготным носительством мутаций (*MYH7+ACTC1*); в семье документированы 4 случая ВСС; **В)** клинический случай 37Б семейного заболевания НКМП с доминирующим фенотипом ДКМП (мутация в гене *SLC25A4*) с 2 случаями ранней смерти родственников (причины — декомпенсация СН и ВСС); пациенту через 3 года после манифестации СН была проведена ТС.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца.

или НКМП+ГКМП) и смешанных форм КМП (НКМП+ДКМП+ГКМП) целесообразно выделять ведущий (доминирующий) фенотип, если это возможно, с указанием сопутствующего. В ожидании идеальных дефиниций и новых диагностических критериев, для детализации морфофункциональных фенотипов НКМП в клинической практике целесообразно использовать описательную буквенно-кодируемую классификацию MOGE(S) с выделением доминирующих форм/подтипов КМП (рис. 1-3).

Так, при НКМП, наряду с дилатацией, нередко встречается и гипертрофия ЛЖ (рис. 2), затрудняющая как количественную морфологическую оценку НКМ, так и клиническую интерпретацию. И хотя

НКМ обычно не распространяется на межжелудочковую перегородку, в редких случаях может быть вовлечена и перегородка; в таких случаях очень сложно дифференцировать НКМП с ГКМП, т.к. можно рассматривать НКМ и как независимый признак (самостоятельная форма), и как часть ГКМП, и как сочетание фенотипов ГКМП и НКМП (рис. 2А).

В целом, как показывают наши исследования, НКМ может встречаться при всех формах КМП, включая и АПЖК, а также при системных и синдромальных заболеваниях. Дилатационные и гипертрофические подтипы могут присутствовать как при бивентрикулярных, так и моноventрикулярных (ЛЖ или ПЖ) формах НКМП. В представленной когорте



А

Б

В

Клиническое наблюдение	Классификация MOGE(S)
А (пациент 33М)	$M_{H+NC} O_H G_{AD} E_{G-MYBPC3 [p.R346H] + SDHA [p.S456L]} S_{C-III}$
Б (пациент 49К)	$M_{NC+D+H} O_H G_{AD} E_{G-ACTN2 [p.R89C]} S_{C-III}$
В (пациент 16С)	$M_{NC+D+H[\uparrow ALT, \uparrow AST, \uparrow LDH]} O_{H+M[\uparrow sCK]} G_{AR} E_{G-HADHA [p.E510Q]} S_{D-IV}$

Рис. 2. МРТ изображения в двух проекциях и международная MOGE(S) классификация смешанных фенотипов НКМП с признаками НКМП+ДКМП+ГКМП.

Примечание: А) клинический случай 33М семейной формы ГКМП в сочетании с НКМП (доминирует обструктивная гипертрофия МЖП; визуализируется некомпактное строение верхушки и передней стенки ЛЖ, гипертрабекулярность МЖП); фенотип обусловлен носительством двух гетерозиготных мутаций в генах *MYBPC3* и *SDHA*; Б) клиническое наблюдение 49К со смешанным дилатационно-гипертрофическим фенотипом НКМП, детерминированным миссенс мутацией в гене *ACTN2*; В) клинический случай 16С: смешанный фенотип НКМП с гипертрофией и дилатацией обоих желудочков, с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и явлениями цитолиза (повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа), с субклинической мышечной дистрофией и быстро прогрессирующей СН с формированием доминирующего фенотипа ДКМП с ЖТА; выявлено носительство патогенной гомозиготной мутации в гене *HADHA*.

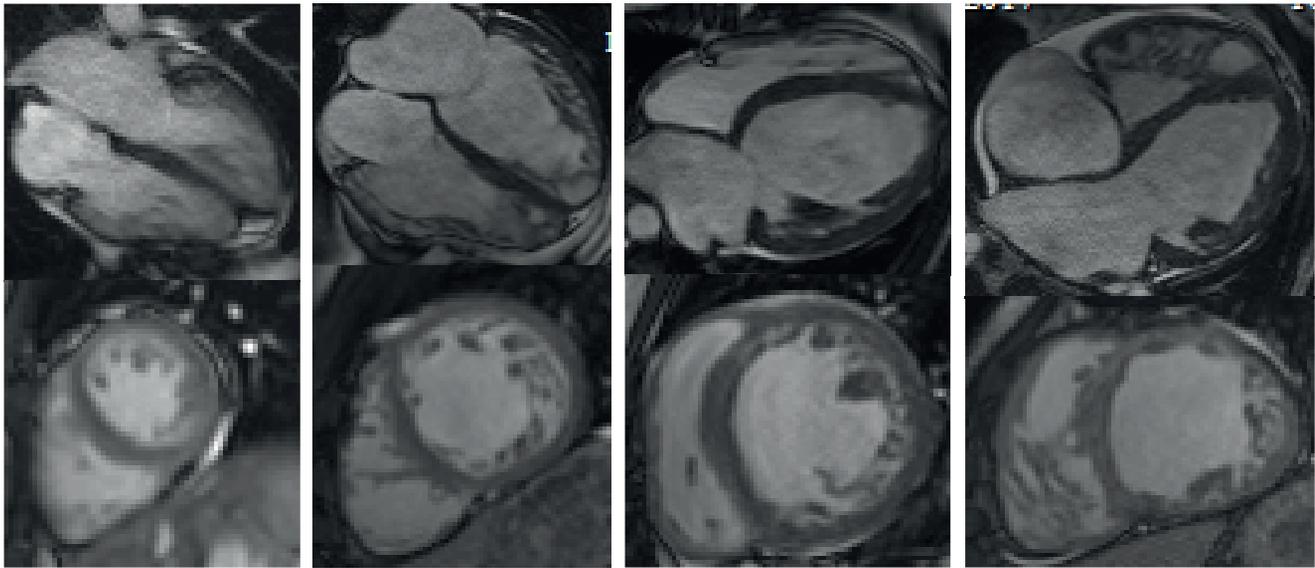
Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, МЖП — межжелудочковая перегородка, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность.

[21] у 55,1% пациентов выявлен бивентрикулярный НКМ, однако дилатационное ремоделирование наблюдалось не у всех пациентов. Так, на рисунке 3 для сравнения представлены МРТ изображения бивентрикулярного НКМ у пациентов с морфофункциональными изменениями сердца различной степени выраженности.

В исследовании Andreini D, et al. [24] авторы провели анализ тромбоэмболических осложнений, госпитализаций по поводу СН, желудочковых аритмий и летальных исходов в 4-летний период наблюдения у 113 пациентов с НКМП (выборка из 5 центров). Авторы обнаружили, что степень выраженности и локализация НКМ (топика, размеры и количество трабекул, индекс НКС/КС по данным МРТ) имели меньшую прогностическую значимость для анализируемых конечных точек, чем признаки СН и такие параметры, как расширение ЛЖ, систолическая дисфункция и фиброз. Напротив, у лиц с отсутствием дилатации и с сохранной контрактильной способностью ЛЖ прогноз был благоприятный.

Исследователи Aung N, et al. (2020) опубликовали похожие данные [25] в результате метаанализа 28 исследований, включающих 2501 пациентов с НКМ (средний возраст 46 ± 7 лет; медиана наблюдения 2,9 лет). Авторы с помощью мета-регрессионного анализа определили фракцию выброса ЛЖ (но не индекс НКМ) в качестве независимого прогностического фактора, определяющего неблагоприятный исход НКМП (смерть от всех причин, инсульт или системная эмболия, СН, трансплантация сердца, имплантация кардиовертера-дефибриллятора).

В 2020г Ross S, et al. опубликовали результаты метаанализа 59 исследований с изучением эпидемиологии НКМ у взрослых [26]. Авторы сравнили распространенность НКМ в различных когортах: группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, репрезентативные добровольцы, здоровые люди, спортсмены и пациенты с экстракардиальными заболеваниями. Самым удивительным результатом этого исследования оказался поразительный факт “аномально высокой” распространенности НКМ у здо-



Клиническое наблюдение	Классификация MOGE(S)
А (пациент 15Ц)	$M_{NC} O_H G_{De novo} E_{G-MYBPC3 [p. E1265V]+MYBPC3 [p. C1266R]} S_{A-1}$
Б (пациент 3С)	$M_{NC+D} O_H G_{AD} E_{G-MYH7 [p. R108C] + TTN [p. L24087P]} S_{B-II}$
В (пациент 27Д)	$M_{NC+D+H [Danon]} O_H G_{de novo} E_{G-[LAMP2: c.864+1C>T]} S_{D-IV} \rightarrow HTx$
Г (пациент 41С)	$M_{NC+D+H [Noonan]} O_H G_{de novo} E_{G-[RAF1:p.S257L]} S_{D-IV}$

Рис. 3. МРТ изображения в 2 проекциях и международная MOGE(S) классификация различных морфофункциональных вариантов бивентрикулярной НКМП. **Примечание:** **А)** клинический случай 15Ц: бивентрикулярная форма НКМП без дилатации и систолической дисфункции, но с клинически значимой ЖЭС (индекс эктопии до 15% ЖЭС/сут.) и локальной сократительной дисфункцией (средние и базально-боковые сегменты GLS=-14,5%); НКМП ассоциирована с двумя мутациями в цис-положении в гене *MYBPC3*; **Б)** клиническое наблюдение 3С: дилатационный фенотип с бивентрикулярной НКМП, ассоциированный с двойной гетерозиготной мутацией в генах *MYH7* и *TTN*; **В)** клинический случай 27Д: НКМП у женщины 49 лет с сочетанным фенотипом бивентрикулярной НКМП, гипертрофией и дилатацией ЛЖ, с развитием доминирующего фенотипа ДКМП (болезнь Данона с *LAMP2* мутацией); в связи с прогрессирующей и резистентной к терапии СН выполнена ТС; **Г)** клинический случай 41С нераспознанного в детстве Нунан синдрома (мутация в гене *RAF1*) с выраженным бивентрикулярным НКМ, гипертрофией обоих желудочков и значительной дилатацией всех камер сердца.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, НКМ — некомпактный миокард, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца.

ровых людей и у лиц с экстракардиальной патологией. Независимо от способа визуализации, у спортсменов (по данным МРТ — 36,2%; с помощью ЭхоКГ исследования — в 2,21% случаев) и пациентов с внесердечными заболеваниями (27,3% — при использовании МРТ и 3,16% — по данным ЭхоКГ) обнаружена самая высокая распространенность НКМ; далее по убывающей следовали контрольная группа здоровых и репрезентативная когорта добровольцев (15,03% и 19,7%, соответственно, при МРТ анализе; и 1,05% — по данным ЭхоКГ), беременные первенцами женщины (18,6% случаев НКМ при ЭхоКГ) и пациенты с сердечной патологией (9,76% — при МРТ исследовании и 0,90% — при ЭхоКГ визуализации).

Таким образом, НКМ отличается значительной индивидуальной вариабельностью, особенно у здоровых лиц, не имеющих сердечных заболеваний или других признаков, указывающих на патологию

миокарда. Структура НКМ у взрослого населения представлена фенотипами физиологической адаптации (спорт, беременность и др.), вариантами пограничной нормы и патологическими заболеваниями. Диагностика НКМ сегодня улучшилась благодаря широкому внедрению МРТ визуализации; но клиническое значение феномена НКМ остается до конца неясным, существуют объективные предпосылки как для гипердиагностики (с вытекающей сомнительной целесообразностью медикаментозного лечения и наблюдения), так и для гиподиагностики (с игнорированием важности последующего наблюдения и терапевтического вмешательства).

Заключение

В последние годы появляется все больше научных публикаций с аналитическим изучением молекулярных и эпигеномных триггеров НКМП [20, 23-28].

Однако многие аспекты патогенеза, диагностики и лечения НКМП все еще детально не изучены, решение одной задачи влечет за собой появление множества новых; изучение феномена НКМ можно метафорично сравнить с “ящиком Пандоры” — на любом этапе исследовательского пути при поиске очередного ключа к загадочному ящику ученые сталкиваются с неожиданными результатами. Так, развитие и широкое применение секвенирования нового поколения способствовало выявлению генетических причин НКМП, однако сегодня возможности молекулярно-генетической диагностики значительно опередили способности специалистов-биологов, генетиков и кардиологов четко интерпретировать клиническую значимость большинства идентифицированных новых мутаций и редких VUS. С внедрением высокотехнологичных методов визуализации сердца совершенствуется оценка морфологического субстрата НКМП, однако клиническая и эпидемиологическая интерпретация этих данных является сегодня комплексной задачей, сложно выполнимой

без согласованного экспертного консенсуса по стандартизации критериев и алгоритмов диагностики, по классификации и риск-стратификации. По мере изучения проблемы НКМП в результате проведения многоцентровых исследований, оценки регистров и анализа долгосрочных наблюдений мы будем приближаться к поиску и разработке новых, более точных инструментов диагностики и стратификации риска. Возможно, это будут не только критерии структурной и функциональной оценки миокарда, клинические предикторы, но и генетические/геномные прогностические данные. Все это позволяет надеяться на определение в скором будущем четких дефиниций и критериев заболевания, а также клинических, генетических и инструментальных факторов риска, определяющих неблагоприятный прогноз НКМП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:723-6. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.031.
- Caselli S, Attenhofer Jost CH, Jenni R, et al. Left ventricular noncompaction diagnosis and management relevant to pre-participation screening of athletes. *Am J Cardiol.* 2015;116:801-8. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.055.
- Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation.* 2014;130:475-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554.
- Minamisawa M, Koyama J, Kozuka A, et al. Regression of left ventricular hypertrabeculation is associated with improvement in systolic function and favorable prognosis in adult patients with non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2016;68:431-8. doi:10.1016/j.jjcc.2015.11.008.
- Negri F, De Luca A, Fabris E, et al. Left ventricular noncompaction, morphological, and clinical features for an integrated diagnosis. *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):315-23. doi:10.1007/s10741-018-9763-3.2019.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- Hoffman-Andrews L. The known unknown: the challenges of genetic variants of uncertain significance in clinical practice. *J Law Biosci.* 2018;4(3):648-657. doi:10.1093/jlb/ox038.
- Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38(46):3449-3460. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
- Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Wang P, et al. Clinical phenotype and genotype associations with improvement in left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e005220. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005220.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 2002;90:899-902. doi:10.1016/S0002-9149(02)02723-6.
- Soliman OI, McGhie J, ten Cate FJ. Multimodality Imaging, Diagnostic Challenges and Proposed Diagnostic Algorithm for Noncompaction Cardiomyopathy. In: Caliskan K, Soliman OI, ten Cate FJ. *Noncompaction Cardiomyopathy.* Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 17-40. ISBN: 978-3-030-17719-5. doi:10.1007/978-3-030-17720-1.
- Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol.* 2012;22:2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
- Captur G, Muthurangu V, Cook C, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:36-46. doi:10.1186/1532-429X-15-36.
- Stacey RB, Andersen MM, St Clair M, et al. Comparison of systolic and diastolic criteria for isolated LV noncompaction in CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:931-40. doi:10.1016/j.jcmg.2013.01.014.
- Kawel N, Nacif M, Arai AE, et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:357-66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971713.
- Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorgio C, et al. Left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2157-65. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.054.
- Cai J, Bryant JA, le TT, et al. Fractal analysis of left ventricular trabeculations is associated with impaired myocardial deformation in healthy Chinese. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(102):102. doi:10.1186/s12968-017-0413-z.
- Loukas M, Louis RG Jr, Black B, et al. False tendons: an endoscopic cadaveric approach. *Clin Anat.* 2007;20:163-9. doi:10.1002/ca.20347.
- Kaya E, Otten M, Caliskan K. Long-term Prognosis and Management of Noncompaction Cardiomyopathy. In: Caliskan K, Soliman OI, ten Cate FJ. *Noncompaction Cardiomyopathy.* Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 149-163. ISBN 978-3-030-17719-5. doi:10.1007/978-3-030-17720-1.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивецкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3872. doi:10.15829/1560-4071-2020-3872.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
- van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
- Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-term prognostic value of cardiac magnetic resonance in left ventricle noncompaction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.
- Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction. *Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.* *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009712. doi:10.1161/circimaging.119.009712.
- Ross SB, Jones K, Barratt A, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *European Heart Journal.* 2020;41(14):1428-36. doi:10.1093/eurheartj/ehz317.
- Ichida F. Left ventricular noncompaction — Risk stratification and genetic consideration. *Journal of Cardiology.* 2020;75(1):1-9. doi:10.1016/j.jjcc.2019.09.011.
- Hirono K, Hata Y, Miyao N, et al. Left ventricular noncompaction and congenital heart disease increases the risk of congestive heart failure. *J Clin Med.* 2020;9(3):785-99. doi:10.3390/jcm9030785.

Отдаленные результаты протезирования аортального клапана ксеноперикардальным бескаркасным протезом “БиоЛАБ КБ/А”

Бабенко С. И., Муратов Р. М., Соболева Н. Н., Титов Д. А., Бакулева Н. П., Федосейкина М. И.

Цель. Оценка отдаленных результатов с акцентом на гемодинамические особенности аортального ксеноперикардального бескаркасного протеза серии “БиоЛАБ КБ/А”.

Материал и методы. С 2007 по 2014гг было имплантировано 57 бескаркасных ксеноперикардальных протезов серии “БиоЛАБ-КБ/А”. Средний возраст прооперированных составил 70±4 (от 49 до 80 лет), 6 пациентов моложе 65 лет. Средний период отдаленного наблюдения 8 лет (от 4 до 11 лет). Средний возраст пациентов на момент обследования 79 (70-89) лет.

Результаты. Отдаленная выживаемость 73,82±7,99% — через 5 лет и 51,01±11,23% через 10 лет. Четыре пациента были реоперированы в отдаленном периоде в связи с дисфункцией биопротеза. Свобода от реопераций, связанных с инфекционным эндокардитом через год 95,1±2,4%, три года — 92,65±4,1%, пять — 89,1±5,2% и семь лет — 89,1±5,2%. Свобода от дисфункции биопротеза по причине структурной дегенерации составила 9,58±1,83 лет.

Заключение. Мы считаем возможным использовать бескаркасный ксеноперикардальный протез “БиоЛАБ КБ/А” при протезировании аортального клапана у пожилых пациентов, особенно, с узким корнем аорты. Однако использование технически более сложной методики во имя достижения большего геометрического отверстия неоправданно. Развитие значимой регургитации уже к 7 году после операции на больших размерах протезов приводит к необходимости решать вопрос о повторной операции, но уже у пациентов более старшего возраста и с наличием целого ряда сопутствующей патологии.

Ключевые слова: бескаркасный ксеноперикардальный протез, биопротезирование, аортальный клапан.

Отношения и деятельность: нет.

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

Бабенко С. И. — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-2621-4504, Муратов Р. М. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0003-3321-9028, Соболева Н. Н. — врач ультразвуковой диагностики отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, ORCID: нет, Титов Д. А. — к.м.н., н.с. отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-0943-5727, Бакулева Н. П. — к.б.н., зав. научно-производственной лабораторией биопротезов и материалов, ORCID: 0000-0002-1119-5435, Федосейкина М. И.* — аспирант, сердечно-сосудистый хирург отделения неотложной хирургии приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0003-4122-8565.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maryilinishna@yandex.ru

АК — аортальный клапан, БКП — бескаркасный ксеноперикардальный протез, СН — сердечная недостаточность, ФК — фиброзное кольцо.

Рукопись получена 11.06.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 21.08.2020



Для цитирования: Бабенко С. И., Муратов Р. М., Соболева Н. Н., Титов Д. А., Бакулева Н. П., Федосейкина М. И. Отдаленные результаты протезирования аортального клапана ксеноперикардальным бескаркасным протезом “БиоЛАБ КБ/А”. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3966. doi:10.15829/1560-4071-2020-3966

Long-term results of aortic valve replacement with xenogenic pericardial stentless prosthesis BioLAB KB/A

Babenko S. I., Muratov R. M., Soboleva N. N., Titov D. A., Bakuleva N. P., Fedoseikina M. I.

Aim. To evaluate long-term results of using xenogenic pericardial stentless prosthesis BioLAB KB/A.

Material and methods. From 2007 to 2014, 57 xenogenic pericardial stentless prostheses BioLAB KB/A were implanted. The mean age of operated patients was 70±4 (49-80 years of age); 6 patients were younger than 65 years old. The mean follow-up period was 8 years (4-11 years). The mean age of patients at the time of examination was 79 (70-89) years.

Results. Five- and ten-year survival rates were 73,82±7,99% and 51,01±11,23%, respectively. Four patients underwent long-term reoperation due to bioprosthetic valve dysfunction. Freedom from reoperation associated with infective endocarditis after a year was 95,1±2,4%, three years — 92,65±4,1%, five years — 89,1±5,2%, and seven years — 89,1±5,2%. Freedom from prosthetic valve dysfunction due to structural degeneration was 9,58±1,83 years.

Conclusion. We consider it possible to use the xenogenic pericardial stentless prostheses BioLAB KB/A for aortic valve replacement in elderly patients, especially with a narrow aortic root. However, using a technically more complex technique for a larger geometric opening is not justified. Significant regurgitation at 7 years

after surgery requires considering reoperation, but already in older patients and with a number of comorbidities.

Key words: xenogenic pericardial stentless prostheses, bioprosthetics, aortic valve.

Relationships and Activities: none.

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Babenko S. I. ORCID: 0000-0002-2621-4504, Muratov R. M. ORCID: 0000-0003-3321-9028, Soboleva N. N. ORCID: none, Titov D. A. ORCID: 0000-0002-0943-5727, Bakuleva N. P. ORCID: 0000-0002-1119-5435., Fedoseikina M. I.* ORCID: 0000-0003-4122-8565.

*Corresponding author: maryilinishna@yandex.ru

Received: 11.06.2020 Revision Received: 10.08.2020 Accepted: 21.08.2020

For citation: Babenko S. I., Muratov R. M., Soboleva N. N., Titov D. A., Bakuleva N. P., Fedoseikina M. I. Long-term results of aortic valve replacement with xeno-

genic pericardial stentless prosthesis BioLAB KB/A. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3966. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3966

Конструкция бескаркасных ксеноперикардиальных протезов (БКП) клапанов сердца теоретически предполагает достижение более физиологичной структуры потока крови и, соответственно, гемодинамики на клапане, превосходящей по своим показателям каркасные биопротезы [1, 2]. Кроме аортального аллогraftа и легочного аутографта, к биопротезам первого поколения относят БКП “Prima”, “Freestyle” и “Toronto SPV”, ко второму поколению (также ксеноаортальные) — “Shelhigh Super Stentless”, “CryoLife — O’Brien”. Ксеноперикардиальные: “Sorin Pericarbon Freedom”, “Freedom Solo” и “Equine 3F Therapeutics” относят к третьему поколению БКП [2]. БКП можно имплантировать несколькими способами, включая полный корень или двурядную субкоронарную методику (рис. 1). Использование методики полного корня, по мнению многих исполнителей, требует длительного пережатия аорты и времени искусственного кровообращения по сравнению с имплантацией каркасных ксеноперикардиальных протезов, поэтому эта методика используется реже даже опытными хирургами из-за риска кровотечения и коронарных осложнений, особенно, у пожилых пациентов [2].

Отечественный БКП “БиоЛАБ” производства ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева” Минздрава России также можно отнести к третьему поколению БКП. Биопротез изготовлен из трех листков ксеноперикарда и выпускается в виде цилиндра. Имплантируемая часть выкраивается непосредствен-

но на операционном столе исходя из анатомических особенностей корня аорты. Особенностью имплантации являются супрааннулярная субкоронарная позиция и использование одного ряда швов (рис. 2).

Непосредственные и среднеотдаленные результаты протезирования аортального клапана (АК) БКП “БиоЛАБ” были продемонстрированы нами ранее [3]. Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов с акцентом на гемодинамические особенности биопротеза, обусловленные отсутствием каркаса.

Материал и методы

С января 2007г по июнь 2014г 57 пациентам в позицию АК был имплантирован оригинальный БКП “БиоЛАБ КБ/А”. Критериями выбора для имплантации были возраст пациента старше 65 лет, противопоказания или нежелание пероральной антикоагулянтной терапии, тяжелая сопутствующая патология, трехстворчатое строение АК, узкое фиброзное кольцо (ФК) и предпочтение хирурга. Средний возраст прооперированных составил 70 ± 4 (от 49 до 80 лет). Только 6 пациентов были моложе 65 лет. Все операции выполнялись в плановом порядке, в условиях гипотермического ($28-30^\circ\text{C}$) искусственного кровообращения посредством канюляции аорты и полых вен с использованием фармакохолодовой кардиopleгии раствором “Кустодиол”. Для имплантации протеза применена однорядная субкоронарная супрааннулярная методика, подробно описанная нами ранее [4]. Изолированное протезирование АК выполнено 28 пациентам. Из сопутствующих вмешательств шунтирование коронарных артерий выполнено 17 пациентам, пластика митрального клапана — 9, протезирование митрального клапана — 1, пластика трикуспидального клапана — 10, протезирование клапана легочной артерии — 1, миоэктомия межжелудочковой перегородки — 2 пациентам.

Были использованы протезы 21, 23, 25, 27, 29 и 31 размеров. Несмотря на наличие узкого ФК (<21 мм) у 24 пациентов, только двум были имплантированы протезы 21 размера, т.к. методика имплантации по-

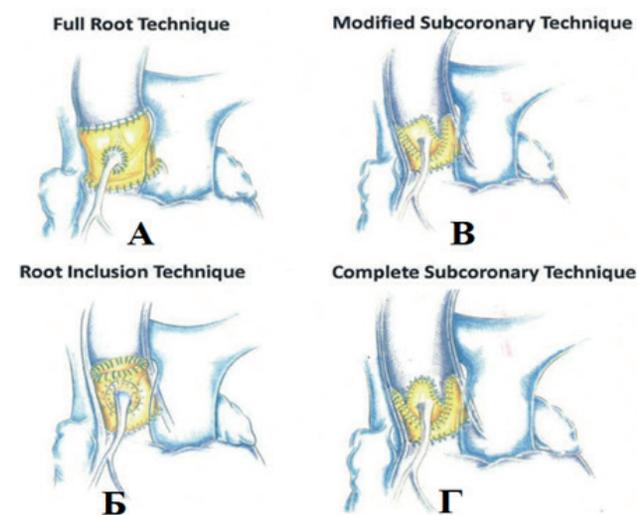


Рис. 1. Методики имплантации бескаркасных биопротезов [2].

А — Методика “замена корня аорты”, Б — Методика “внутриаортального цилиндра”, В — Субкоронарная имплантация с сохраненным некоронарным синусом, Г — Субкоронарная имплантация с иссечением всех синусов.



Рис. 2. А — Исходный вид БКП БиоЛАБ-КБ/А, Б — вид после иссечения синусов, В — финальный вид после имплантации.

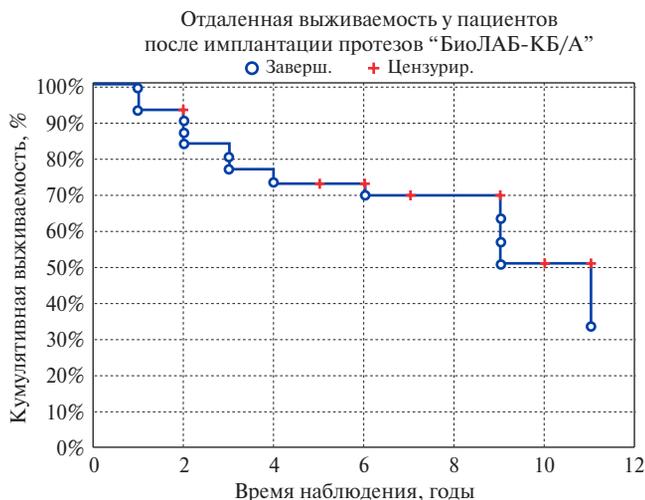


Рис. 3. Кривая Каплана-Майера. Отдаленная выживаемость.

зволяет использовать протезы на 1-2 размера больше измеренного диаметра ФК. Всего было имплантировано: 21-го размера — 3 (5%), 23 — 12 (21%), 25 — 15 (27%), 27 — 13 (23%), 29 — 11 (19%), 31 — 3 (5%). Чаще всего использовались протезы 23, 25, 27 и 29 размеров. Постоянная антикоагулянтная терапия в дозе, скорректированной для достижения целевого международного нормализованного отношения от 2,0 до 3,0, была назначена пациентам только с хронической фибрилляцией предсердий. В отдаленном периоде состояние пациентов оценивали на основании устного (по телефону) или письменного анкетирования. При очной консультации проводили клиническую оценку состояния пациента и исследовали функцию протеза с использованием трансторакального (и транспецифического при сложностях интерпретации патологии) эхокардиографического обследования. Для измерения гемодинамических параметров были использованы стандартные методики. Для вычисления среднего и пикового систолических градиентов на аортальном протезе использовали модифицированную формулу Бернулли. Исследования проводились на аппаратах “Siemens Acuson” и “Hewlett Packard” Sonos 2500 с помощью секторальных фазово-электронных датчиков с частотами 2,5 и 3,6 МГц.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета приложений Microsoft Office и программы STATISTICA, высчитывалось среднеарифметическое значение, стандартное отклонение от генеральной совокупности, средняя ошибка. Анализируемые данные соответствуют нормальному распределению. Для проверки использован тест Шопиро-Уилка ($p > 0,05$, анализируемые распределения не отличаются от нормального). Данные указаны в среднем значении и стандартном отклонении. Клапанозависимые осложнения описывали согласно рекомендациям Edmunds LH. Оценка отдаленных результатов проводили с помощью актуар-

ных кривых, построенных по методу Kaplan-Meier. Использовали тест Little’s MCAR для расчета приблизительного наступления структурной дегенерации биопротеза.

Результаты

На госпитальном этапе умерло 5 (8,7%) пациентов от причин, не связанных с имплантированным биопротезом. На момент выписки после операции на всех размерах протезов были получены хорошие показатели пикового, среднесистолического градиентов и индексированной площади отверстия, соответственно ($21:24,5 \pm 3,6/13,5 \pm 2,3/0,9 \pm 1,1$; $23:12 \pm 2,9/6,3 \pm 1,5/1,2 \pm 2,9$; $25:12,7 \pm 2,4/5,2 \pm 1,4/1,3 \pm 0,7$; $27:11,5 \pm 6,5/5,1 \pm 1,4/1,4 \pm 0,2$; $29:0,8 \pm 1,4/4,6 \pm 0,8/1,9 \pm 0,3$), симметричное смыкание створок и отсутствие значимой регургитации. При выписке из отделения у 11 (21%) пациентов была зафиксирована минимальная регургитация. Средний период отдаленного наблюдения 8 лет (от 4 до 11 лет). Средний возраст пациентов на момент обследования составил 79 (70-89) лет. Известно о смерти 13 (25%) пациентов. Причины отдаленной летальности: онкологические заболевания — 4 пациента (одна пациентка была оперирована на фоне ранее перенесенного вмешательства по поводу рака кишечника), сердечная недостаточность (СН) на фоне хронического алкоголизма — 1, туберкулез — 1, ишемическая болезнь сердца — 1, внезапная смерть (через месяц после имплантации электрокардиостимулятора) — 1, дисфункция протеза — 2, ишемический инсульт — 2, хроническая СН — 1. Отдаленная выживаемость составила $73,82 \pm 7,99\%$ к 5 году и $51,01 \pm 11,23\%$ к 10 году после операции (рис. 3).

Судьба 13 (25%) пациентов не известна. Средний возраст пациентов в этой группе 81 (72-90) год. 4 (8%) пациента реоперированы по поводу инфекционного эндокардита и выбыли из дальнейшего наблюдения. 26 (50%) пациентов обследованы в отдаленном периоде. Из них 6 мужчин и 20 женщин. У четырех пациентов при сроках наблюдения 9, 10, 10 и 11 лет была выявлена дисфункция биопротеза со стенозом и недостаточностью в 3 случаях и недостаточностью 3-4 степени в 1 случае. Две пациентки с дисфункцией не дожили до повторной операции на фоне лечения сопутствующей патологии. Одной пациентке в виду высокого риска повторного протезирования в условиях искусственного кровообращения на фоне общей астенизации и сопутствующей патологии была выполнена эндоваскулярная имплантация клапан-в-клапан стент-клапана Edwards SAPIEN. Еще одна пациентка с недостаточностью 3-4 степени в возрасте 89 лет находится под наблюдением и получает симптоматическую терапию. Свобода от дисфункции биопротеза по причине структурной дегенерации составила к 8-му году после операции — 100%, к 11-му — $75,63 \pm 8,89\%$

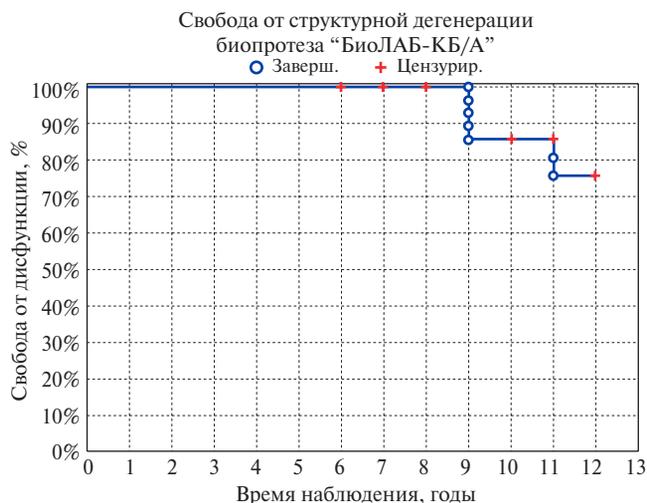


Рис. 4. Кривая Каплана-Майера. Свобода от структурной дегенерации биопротеза.

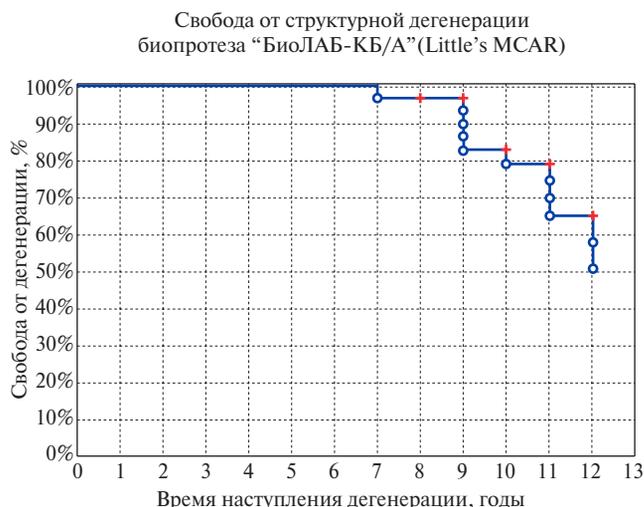


Рис. 5. Свобода от структурной дегенерации биопротеза рассчитанная согласно тесту Little's MCAR.

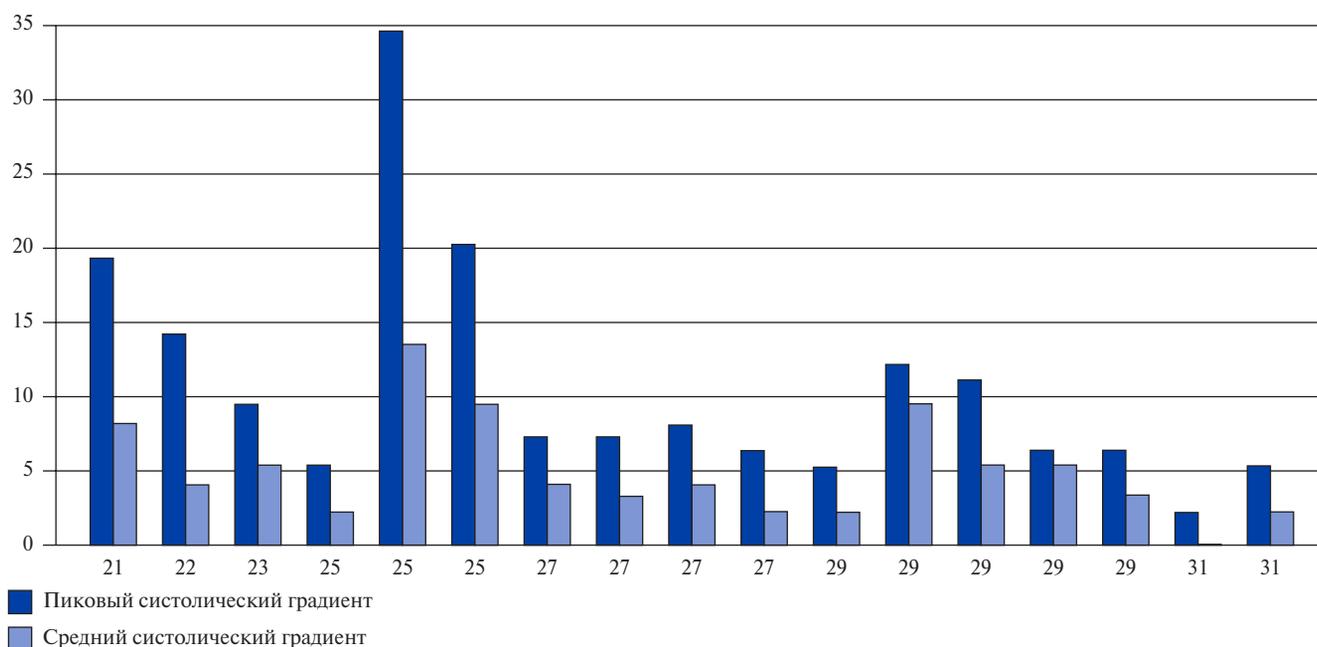


Рис. 6. Пиковый и средний систолический градиент на биопротезе в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от размера имплантируемого протеза.

(рис. 4). Следует отметить, что за дисфункцию протеза мы принимаем наличие недостаточности на протезе 2-й и более степени. Расчетное среднее время наступления дегенерации, согласно тесту Little's MCAR, составляет $9,58 \pm 1,83$ лет (рис. 5).

Показатели пикового и среднего систолического градиентов в отдаленном периоде хорошие и соответствуют размеру протеза, несколько выше на маленьких размерах (рис. 6). Пиковый градиент 35, средний 14 и недостаточность 1 степени на 25 размере протеза были отмечены у пациентки 85 лет через 9 лет после протезирования. Нужно отметить, что к 7 году после операции (из обследованных пациентов) отмечалась недостаточность второй степени у 3 пациентов на 29

и 31 размерах протезов. К 10 году еще у 3 пациентов обнаружена регургитация 3 степени: на 25 размере — 2 пациентки и на 27 — 1 пациентка. К 11 году еще у 1 пациентки на 27 размере — регургитация 3 степени. Фракция выброса левого желудочка у всех пациентов хорошая и составила в среднем 57 (53-73)%. Двум пациентам в отдаленном периоде через 2 года и 6 лет выполнена радиочастотная абляция в связи с трепетанием предсердий, четверем — по месту жительства имплантированы электрокардиостимуляторы.

Четыре пациента были реоперированы в отдаленном периоде в связи с дисфункцией биопротеза, причиной всех дисфункций был перенесенный протезный эндокардит. 1 пациентка с осложненным по-

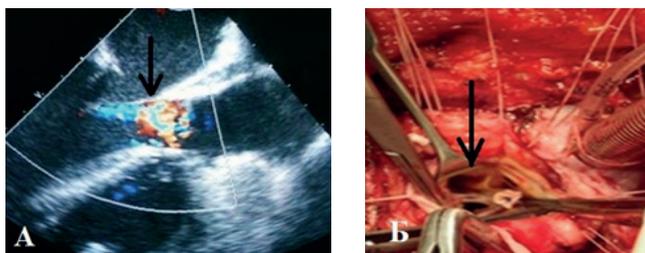


Рис. 7. Пациентка А., через 8 мес. после операции, протезный эндокардит. **А)** Эхокардиография, парастеральный доступ, длинная ось, регургитация 3 степени в проекции некоронарной створки биопротеза (указано стрелкой); **Б)** интраоперационное фото, отрыв комиссуры между правой и некоронарной створками (указано стрелкой).

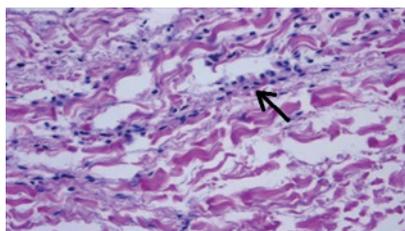


Рис. 8. Микропрепарат. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 100$. Фиброзная ткань, множество мелких интрамуральных очагов склероза в местах деструкции ксеноколлагена. Лимфо-гистиоцитарная инфильтрация многоядерными клетками (указано стрелкой).

слеоперационным периодом и длительным нахождением в реанимационном отделении, обусловленным дыхательной и СН, через 8 мес. после операции перенесла ранний протезный эндокардит и поступила в отделение с признаками СН на фоне аортальной недостаточности 3 степени (рис. 7А). На операции был выявлен циркулярный абсцесс ФК с отрывом комиссуры между правой и некоронарной створками (рис. 7Б), что привело к развитию выраженной парапротезной недостаточности. Репротезирование выполнялось в плановом порядке, имплантирован механический дисковый протез “МИКС-23”.

Еще одна пациентка была реоперирована через год с клиникой активного протезного эндокардита. Повторная операция и ранний послеоперационный период прошли без осложнений, в аортальную позицию был имплантирован механический дисковый протез “МИКС-23”.

Третий пациент перенес поздний протезный эндокардит, ранее ему был имплантирован протез 31 размера. Клинически эндокардит проявлялся лихорадкой до фебрильных цифр, на фоне назначения внутривенной антибиотикотерапии процесс удалось купировать. Однако через 3 мес. при эхокардиографическом обследовании была выявлена недостаточность клапана 2 степени за счет провисания створок биопротеза. В дальнейшем регургитация нарастала, появились признаки недостаточности кровообращения. На повторной операции был имплантирован каркасный ксеноперикардиальный биологический протез “БиОЛАБ-КС” 24 размера. При гистологи-

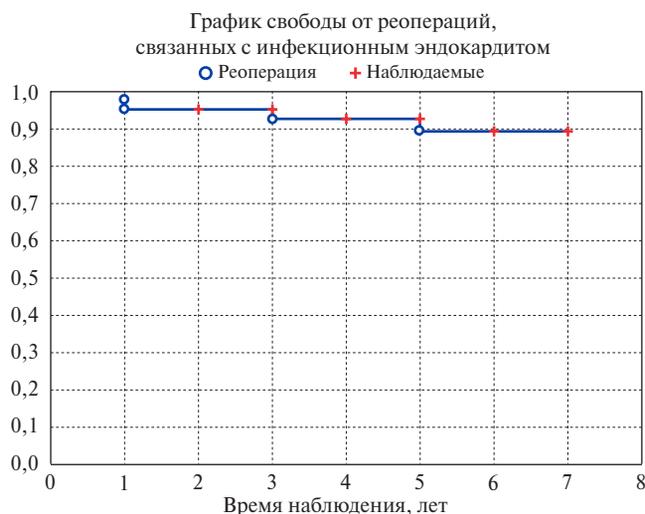


Рис. 9. Кривая Каплана-Майера. Свобода от протезного эндокардита.

ческом исследовании удаленного протеза в ткани створок выявлены очаговые разрастания фиброзной ткани. Встречались достаточно крупные участки фиброза в местах деструкции коллагена, также были выявлены очаги лимфо-гистиоцитарной инфильтрации. В отдельных полях были обнаружены гигантские многоядерные клетки, что может свидетельствовать о длительно текущем воспалении, без клинического проявления процесса (рис. 8). Хронический вялотекущий воспалительный процесс видимо ускорил деструктивные изменения в ткани клапана, что привело к его дисфункции.

ROC анализ выявил точку cut off — 3,5 года, т.е. срок, когда высок риск такого осложнения, как инфекционный протезный эндокардит — 3 (37,5%) человека из 8 vs 1 (3,0%) из 33 наблюдаемых в течение >3,5 лет (отношение шансов =19,2). Однако из-за малочисленности группы и числа осложнений нельзя говорить об абсолютной достоверности этого показателя ($p=0,0543$). Свобода от реопераций, связанных с инфекционным эндокардитом, составила через год $95,1 \pm 2,4\%$, через 3 — $92,65 \pm 4,1\%$, 5 — $89,1 \pm 5,2\%$ и 7 лет — $89,1 \pm 5,2\%$ (рис. 9).

Обсуждение

Аортальные гомографты были первыми бескаркасными биологическими протезами, использованными в 60-е годы прошлого столетия в клинической практике Барратом-Бойсом [5] и Россом [6] для замены АК. Однако в этот ранний период развития кардиохирургии техника имплантации была довольно сложной, а биоматериал — труднодоступен. Появление механических протезов, их простая имплантация и неограниченная доступность стали основным способом хирургического лечения патологии клапанов сердца. В результате же старения населения в течение последних 15-20 лет значительно увеличи-

лось количество пожилых пациентов, нуждающихся в замене АК. Этим пациентам настоятельно рекомендуются биологические протезы, потому что они обеспечивают свободу от антикоагулянтной терапии и долговечность, учитывая потенциальную продолжительность жизни в этой возрастной группе, что в целом приводит к лучшим результатам по сравнению с механическими протезами. Развитие биопротезирования привело к созданию большого количества каркасных ксеноперикардиальных и ксеноаортальных моделей коммерческих протезов. Тем не менее, площадь отверстия каркасных протезов не может соответствовать аналогичной площади отверстия нативного клапана из-за наличия каркаса и возникающего турбулентного потока. Кроме того, известно, что дегенерация биоткани возникает как раз в месте крепления биостворки к каркасу. Создание ксеноперикардиальных бескаркасных протезов преследовало несколько целей: приблизить площадь отверстия к нативной, исключить турбулентность потока, устранить точки высокой нагрузки на комиссуры и, таким образом, увеличить долговечность ксеноткани.

Наиболее интересным объектом для исследования мы считали использование бескаркасных моделей ксенобиопротезов при узком ФК АК. В нашем наблюдении частота дегенеративной этиологии пороков АК составила 66% (33 пациента), чаще это были женщины (60% к 40%) и у 24 (42%) диаметр ФК АК был <21 мм. Несмотря на наличие узкого ФК (18-21) у 24 пациентов, только 2 больным были имплантированы протезы 21 размера, т.к. методика имплантации позволяет использовать протез как минимум на размер больше диаметра ФК. Но, например, каркасный протез Sorin Mitroflow (Sorin Group Inc, Канада), представленный в 1992г моделью 12A, является ксеноперикардиальным протезом, специально разработанным для улучшения гемодинамических параметров в узком ФК. Это достигается очень узкой манжетой и наружным расположением листа перикарда по отношению к стойкам. Проведенные большие исследования показали, что единственным значимым предиктором дегенеративной дисфункции протезов в течение 10 лет после имплантации был возраст. Пациенты в возрасте до 65 лет имели примерно 3-кратное увеличение риска развития дегенерации, причем в большинстве случаев дисфункция развилась в течение первых 6 лет после операции. Патогенез дегенерации до конца не ясен. Исследование, включающее микроскопический анализ эксплантированных клапанов, выявило наличие кальцификации, образование паннуса, тромбов, наличие воспалительных клеток, а также разрушение коллагена. Minami K, et al. (2000) отмечают, что отдаленные результаты значительно лучше у пациентов старше 70 лет и с небольшим размером ФК (≤ 23 мм) [7]. Yankah CA, et al. (2008), проанализировав 21-летние результаты импланта-

ции ксеноперикардиального протеза Mitroflow в аортальную позицию, обнаружили, что при измерении трансвальвулярного среднесистолического градиента у пациентов старше 65 лет в динамике, через 5 лет для клапанов размером от 19 до 23 мм он составил от 5 до 12 мм рт.ст. Через 10 лет несколько увеличился и составил от 8 до 18 мм рт.ст., а затем оставался стабильным через 15 и 20 лет для клапанов с размерами 21 и 23 мм, соответственно [8]. García-Bengochea J, et al. (2006) имплантировали малые размеры (19 и 21 мм) клапана Mitroflow 212 пациентам. В отдаленном периоде, через 8 лет после операции, авторы наблюдали значительное снижение индекса массы миокарда левого желудочка и улучшение геометрии желудочков у всех пациентов, несмотря на имплантацию клапанов малого размера [9]. Эти исследования говорят об отсутствии необходимости выполнять сложную операцию по имплантации бескаркасного клапана или делать расточку ФК для имплантации каркасного протеза большего размера пожилым пациентам с узким ФК. Мы также провели исследование по изучению непосредственных результатов имплантации малых размеров ксеноперикардиальных каркасных протезов "БиоЛАБ" пожилым пациентам и зависимости градиентов на этих протезах от индекса массы тела и площади поверхности тела. Конструктивной особенностью этих протезов, как и у Mitroflow, является наружное расположение перикарда вокруг стоек, что увеличивает эффективную площадь. Исследование подтвердило безопасность и эффективность использования маленьких размеров ксеноперикардиальных каркасных протезов "БиоЛАБ" в позиции АК. Корреляционная зависимость пикового градиента на протезе от площади поверхности тела и индекса массы тела была низкой и составила 10% и 8%, соответственно [3].

Частота повторных вмешательств после протезирования АК ксенобиопротезами как каркасными, так и бескаркасными, будет, несомненно, увеличиваться, т.к. проблема долговечности биоткани по-прежнему существует, а количество биопротезирований в мире ежегодно увеличивается вместе с увеличением продолжительности жизни [10]. Хотя повторные вмешательства имеют повышенный уровень госпитальной смертности, особенно, у возрастных пациентов и при далеко зашедшей дисфункции, многие исследования показывают, что плановое повторное хирургическое вмешательство после первичного протезирования АК бескаркасным протезом может быть выполнено с приемлемыми рисками и частотой осложнений. Schneider AW, et al. (2019) определили две основных причины для повторной операции после первичного протезирования АК БКП Medtronic Freestyle: тканевая дегенерация (n=97,68%) и протезный эндокардит (n=46,32%). Интервал между имплантацией бескаркасного клапана и повторной операцией составил 9,0

(5,4-11,8) лет. Этот период был значительно короче для пациентов с протезным эндокардитом — 4,1 (1,8, 7,1) vs 10,4 (8,1, 12,4) лет для пациентов со структурной дисфункцией [11]. В нашем исследовании 3,5 года явились критической точкой для развития протезного эндокардита. В целом после имплантации бескаркасных протезов при хороших градиентах уже к 7 году мы наблюдали развитие недостаточности клапана, особенно характерную и более выраженную у больших размеров (27, 29, 31). Grubitzsch H, et al. (2017) анализируют опыт повторных хирургических вмешательств, проведенных в период с 2010г по 2015г у 52 пациентов (в возрасте $72,3 \pm 9,7$ года) по поводу дисфункции бескаркасных клапанов (инфекционный эндокардит был исключен), в 60% это были ксеноаортальные и в 40% ксеноперикардальные протезы (9 Sorin Pericarbon Freedom™, 8 Medtronic 3F™ и 4 Sorin Freedom SOLO™), имплантированные у 87% пациентов по субкоронарной методике [12]. Средний показатель исходно имплантированного размера протеза составил $26,2 \pm 2,3$ мм (27 размера — 16 (31%) и 29 — 14 (27%)). “Чистая” аортальная недостаточность или в комбинации со стенозом была основным показанием для повторного вмешательства (81%). Время искусственного кровообращения и время пережатия аорты составили $125 \pm 36,3$ и $101 \pm 25,3$ мин для изолированных процедур и $229 \pm 127,0$ и $162 \pm 78,0$ мин для комбинированных процедур, соответственно. При использовании транскатетерной имплантации осложнения возникли у 9 пациентов (33%): неправильное позиционирование протеза (3), коронарная обструкция (4), реанимация во время процедуры (4) и имплантация стентов при осложнениях в месте сосудистого доступа (2). В 11% случаев возникла необходимость перехода на “открытую” операцию из-за возникшей коронарной обструкции (2) и неудачной имплантации протеза (1). В исследовании не было ни одного пациента с протезом маленького размера (≤ 21 мм). Schneider AW, et al. (2019) тоже ре-

комендуют относиться к эндоваскулярному репротезированию с особым вниманием, т.к. бескаркасные протезы не имеют рентгенконтрастного ориентира и при транскатетерном вмешательстве нужно быть очень осторожным, чтобы не допустить обтурации створками биопротеза коронарных устьев [11]. Важно знать, что геометрия корня аорты играет ключевую роль в возникновении этого опасного для жизни осложнения. В частности, после субкоронарной имплантации проксимальная линия швов более или менее обозначает плоскость ФК, но при имплантации стент-клапана зазор между протезом и коронарными устьями будет значительно меньше или его совсем не будет, особенно, в случае цилиндрической конфигурации корня аорты с диаметром синусов аналогичным диаметру ФК. Кроме того, следует учитывать высоту створок, которые обычно больше у БКП.

Наш опыт репротезирования четырех пациентов на фоне перенесенного эндокардита был успешным, осложнений и смертей не было. Одной пациентке мы рекомендовали эндоваскулярное протезирование, и эта процедура тоже прошла успешно.

Мы считаем возможным использовать БКП “БиоЛАБ КБ/А” при протезировании АК у пожилых пациентов. Однако использование технически более сложной методики во имя достижения большего геометрического отверстия не оправдано. Даже малые размеры протезов не дают принципиального превосходства при сравнении с каркасными ксеноперикардальными протезами серии “БиоЛАБ”, а развитие значимой регургитации уже к 7 году после операции на больших размерах протезов приводит к необходимости решать вопрос о повторной операции, но уже у пациентов более старшего возраста и с наличием целого ряда коморбидной патологии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Bakhtiyari F, Schiemann M, Dzemali O, et al. Stentless bioprostheses improve postoperative coronary flow more than stented prostheses after valve replacement for aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(4):883-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.055.
- Ennker J, Albert A, Ennker IC. Stentless aortic valves. Current aspects. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia.* 2012;4(2):77-82.
- Babenko SI, Muratov RM, Chabaidze TA, et al. Results of correction of aortic valve defects using small-diameter “BioLAB” xenopericardial prosthesis in old patients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020;22(1):79-85. (In Russ.) Бабенко С.И., Муратов Р.М., Соболева Н.Н. и др. Результаты коррекции пороков аортального клапана каркасным ксеноперикардальным протезом “БиоЛАБ” малых размеров у возрастных пациентов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020;22(1):79-85. doi:10.15825/1995-1191-2020-179-85.
- Bockeria LA, Muratov RM, Babenko SI, et al. A new xenopericardial stentless bioprosthesis “BioLAB” in the surgery of aortic valve. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;57(1):25-31. (In Russ.) Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Бабенко С.И. и др. Новый бескаркасный ксеноперикардальный протез “БиоЛАБ” в хирургии аортального клапана. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;57(1):25-31.
- Barrat-Boyes G. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis. *Thorax.* 1964;19(2):131-50. doi:10.1136/thx.19.2.131.
- Ross DN. Aortic valve replacement. *Lancet.* 1966;2(7461):461-3. doi:10.1016/s0140-6736(66)92769-3.
- Minami K, Boethig D, Mirow N, et al. Mitroflow pericardial valve prosthesis in the aortic position: an analysis of long-term outcome and prognostic factors. *J Heart Valve Dis.* 2000;9(1):112-22.
- Yankah CA, Pasic M, Musci M, et al. Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: Durability results up to 21 years. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008;136(3):688-96. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.05.022.
- García-Bengochea J, Sierra J, González-Juanatey JR, et al. Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with the new Mitroflow 12A pericardial bioprosthesis. *J Heart Valve Dis.* 2006;15(3):446-51;discussion 451-2.
- Isaacs AJ, Shuhaiber J, Salemi A, et al. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(5):1262-3. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.01.052.
- Schneider AW, Hazekamp MG, Versteegh MIM, et al. Reinterventions after freestyle stentless aortic valve replacement: an assessment of procedural risks. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1117-1123. doi:10.1093/ejcts/ezz222.
- Grubitzsch H, Zobel S, Christ T, et al. Redo procedures for degenerated stentless aortic xenografts and the role of valve-in-valve transcatheter techniques. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(4):653-659. doi:10.1093/ejcts/ezw397.

Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации

Рипп Т. М.¹, Пекарский С. Е.¹, Баев А. Е.¹, Рябова Т. Р.¹, Ярославская Е. И.², Фальковская А. Ю.¹, Ситкова Е. С.¹, Личикаки В. А.¹, Зюбанова И. В.¹, Манукян М. А.¹, Гапон Л. И.², Мордовин В. Ф.¹

Цель. Сравнительная оценка кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации (РД): в стволе почечной артерии или в ее ветвях за бифуркацией у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в двойном слепом рандомизированном исследовании.

Материал и методы. Рандомизированное двойное слепое клиническое (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02667912) исследование, выполненное согласно стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской Декларации, для сравнительной оценки структуры и функции сердца по данным ультразвука (структура левых отделов, диастолическая функция, 2D strain speckle tracking echocardiography (STE)) у взрослых пациентов с резистентной артериальной гипертензией, в группах после "обычной" (ОРД) — в стволе почечной артерии, и дистальной РД (ДРД) — в ее ветвях, через 12,3±1,6 мес. наблюдения, в возрасте 57,3±9,5 (n=27) и 56,4±9,3 лет (n=28), соответственно.

Результаты. Исходно пациенты в группах не отличались по изучаемым показателям и применяемой терапии. После РД в обеих группах значительно снизились уровни миокардиального стресса, 95% доверительный интервал после обычной ренальной денервации (ОРД) — систолический [-4802; -2896], диастолический [-3264; -2032] и после ДРД: [-6324; -5328] и [-4021; -2521] дин/см², и значимой разницей между группами p=0,001 и 0,024; наблюдалось уменьшение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) после ОРД: межжелудочковой перегородки [1,06; -0,62] и задней стенки ЛЖ [0,12; -0,62] при сравнении с динамикой после ДРД: [-0,68; -1,28] и [-0,68; -1,06], динамика имела значимые различия для групп p=0,023 и 0,021. После ДРД определены: положительная динамика снижения массы миокарда ЛЖ — после ДРД наблюдалась чаще на 21,2%; в 2 раза реже было увеличение массы миокарда ЛЖ, чаще восстановление диастолической функции 26% vs 13% при ОРД и положительной динамикой STE параметров сердца (пилотный анализ).

Заключение. Через 12 мес. после ДРД по сравнению с "обычной" значительно уменьшались толщина стенок ЛЖ, количество пациентов с гипертрофией ЛЖ и диастолической дисфункцией. Параметры 2D strain STE также улучшались по данным пилотного анализа. Результаты нуждаются в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: сердце, гипертензия, ренальная денервация, диастолическая функция.

Отношения и деятельность. Гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017.

Благодарность. Авторы благодарны ординатору Бухаровой Э. К. за частично проделанную работу по STE.

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02667912 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667912>).

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

²Томский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Рипп Т. М.* — д.м.н., доцент, в.н.с. отделения Артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-5898-0361, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8163-1618, Рябова Т. Р. — с.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8573-5695, Ярославская Е. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Фальковская А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения артериальных гипертензий, и.о. руководителя отделения, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Ситкова Е. С. — к.м.н., врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Зюбанова И. В. — к.м.н., м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Манукян М. А. — аспирант отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Мордовин В. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с., руководитель отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ripp@cardio-tomsk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДРД — дистальная ренальная денервация, ДФ — диастолическая функция, ЗС — задняя стенка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, МС — миокардиальный стресс, ОРД — обычная ренальная денервация, РД — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, ЭхоКГ — эхокардиография, STE — Speckle Tracking Echocardiography.

Рукопись получена 02.07.2020

Рецензия получена 08.08.2020

Принята к публикации 09.08.2020



Для цитирования: Рипп Т. М., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Ярославская Е. И., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Гапон Л. И., Мордовин В. Ф. Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов двух способов ренальной денервации. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3994. doi:10.15829/1560-4071-2020-3994

Comparative analysis of cardioprotective effects of two renal denervation techniques

Ripp T. M.¹, Pekarskiy S. E.¹, Baev A. E.¹, Ryabova T. R.¹, Yaroslavskaya E. I.², Falkovskaya A. Yu.¹, Sitkova E. S.¹, Lichikaki V. A.¹, Zyubanova I. V.¹, Manukyan M. A.¹, Gapon L. I.², Mordovin V. F.¹

Aim. To compare cardioprotective effects of two renal denervation (RD) techniques: main renal artery or its branches after bifurcation in patients with resistant hypertension (RH).

Materials and methods. This randomized double-blind clinical (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02667912) study with a follow-up of 12,3±1,6 months included 55 patients with RH, which was divided into 2 groups: group 1 (n=27) — main renal artery denervation; group 2 — RD of branches. Mean age of patients was 57,3±9,5 and 56,4±9,3 years, respectively. We assessed structural and functional cardiac characteristics using two-dimensional speckle-tracking echocardiography (STE).

Results. Initially, the patients in the groups did not differ in terms of studied parameters and therapy. After RD in both groups, the levels of myocardial stress significantly decreased; 95% confidence interval: after main renal artery denervation — systolic [-4802; -2896], diastolic [-3264; -2032] dyne/cm²; after RD of branches — [-6324; -5328] and [-4021; -2521] dyne/cm², respectively (p=0,001 and 0,024, respectively). After main renal artery denervation, there was a decrease in the left ventricular (LV) wall thickness (interventricular septum [1,06; -0,62] and posterior wall [0,12; -0,62]) in comparison with RD of branches ([-0,68; -1,28] and [-0,68; -1,06], respectively). These differences were significant: p=0,023 and 0,021, respectively. After distal RD, decrease in the LV mass was observed more often by 21,2%, an increase in the LV mass was 2 times less frequent. Restoration of diastolic function was more common in patients after distal RD than main renal artery denervation (26% vs 13%, respectively). According to pilot analysis, STE parameters were also improved.

Conclusion. Twelve months after distal RD, compared with the main renal artery denervation, the LV wall thickness, number of patients with LV hypertrophy, and diastolic dysfunction decreased significantly greater. Two-dimensional STE revealed improvement of cardiac parameters. The results require further research.

Key words: heart, hypertension, renal denervation, diastolic function.

Relationships and Activities. State assignment of Tomsk National Medical Research Center (state registration: AAAA-A17-117052310076-7 dated 23.05.2017).

Acknowledgments. The authors are grateful to the resident Bukharova E.K. for partially done work with speckle-tracking echocardiography.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02667912 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667912>).

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Ripp T.M.* ORCID: 0000-0001-5898-0361, Pekarskiy S.E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Baev A.E. ORCID: 0000-0002-8163-1618., Ryabova T.R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Yaroslavskaya E.I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Falkovskaya A.Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Sitkova E.S. ORCID: 0000-0002-0988-3642, Lichikaki V.A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Zyubanova I.V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Manukyan M.A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Gapon L.I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573.

*Corresponding author: ripp@cardio-tomsk.ru

Received: 02.07.2020 **Revision Received:** 08.08.2020 **Accepted:** 09.08.2020

For citation: Ripp T.M., Pekarskiy S.E., Baev A.E., Ryabova T.R., Yaroslavskaya E.I., Falkovskaya A.Yu., Sitkova E.S., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Gapon L.I., Mordovin V.F. Comparative analysis of cardioprotective effects of two renal denervation techniques. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3994. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3994

По данным глобальной кампании May Measurement Month, где было обследовано 1,5 млн человек в 2018г, у 33,4% — была выявлена артериальная гипертензия (АГ). Из 60% участников, наблюдаемых по поводу гипертонии, целевые уровни артериального давления (АД) были достигнуты лишь у 33,2% [1]. Проблема достижения целевых уровней давления самостоятельная задача для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, которая до сих пор не решена. Для ее выполнения в дополнение к медикаментозной терапии АГ в настоящее время предлагаются и активно изучаются новые варианты лечения — DEVICE-BASED TREATMENT [2]. Среди них наибольшее распространение получил метод эндоваскулярной ренальной денервации (РД) [3]. Пристальный интерес вызывают различные подходы в топографии нанесения радиочастотных абляций: “обычная” (“conventional”) РД (ОРД), она же так называемая традиционная абляция, применяемая до 2016г, с нанесением точек абляции в стволе почечной артерии, и дистальная РД (ДРД), когда воздействие осуществляется в ее дистальной части и ветвях за бифуркацией. Было доказано, что именно в дистальной части почечной артерии и ее ветвях кон-

центрация выхода окончаний симпатического нерва максимальна [4]. Следом появились исследования, показавшие более выраженный антигипертензивный эффект ДРД по сравнению с ОРД [5]. В связи с чем появились основания полагать, что и органопротекция после применения ДРД будет более выгодной, т.к. очевидна связь поражений сердца с высокой активностью симпатической нервной системы [6], гипертонией и связанного с ней миокардиального стресса (МС). Благоприятные эффекты на сердце после ОРД были продемонстрированы ранее в экспериментальных и клинических исследованиях [7-9]. Сравнительных исследований, касающихся кардиопротективных эффектов двух способов лечения, практически нет. Поэтому целью работы была сравнительная оценка кардиопротективных эффектов после применения “обычной” и ДРД у пациентов с резистентной АГ в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах.

Материал и методы

Исследование было клиническим (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02667912) одноцентровым, ран-

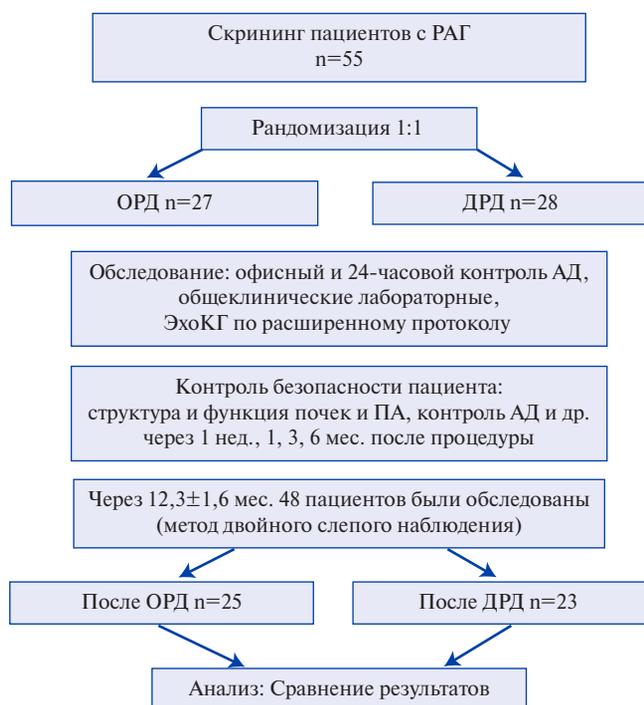


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДРД — дистальная ренальная денервация, ОРД — обычная ренальная денервация, ПА — почечная артерия, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

доминированным, двойным слепым, контролируемым в параллельных группах, выполнено в полном соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, соответствующими международными (Good Clinical Practice) и национальными стандартами проведения клинических исследований. Протокол исследования и информированное согласие, которое добровольно подписал каждый участник до начала исследования, были одобрены Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Вся собранная информация остается строго конфиденциальной в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Критерии включения в исследование: взрослые пациенты от 18 до 80 лет обоих полов, с уровнем систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 100 мм рт.ст. на фоне стабильного лечения (не менее 3 мес.) тремя антигипертензивными препаратами, включая диуретик. Критерии исключения: скорость клубочковой фильтрации у пациентов < 30 мл/мин/1,73 м², 24-часовое среднесуточное САД < 135 мм рт.ст., вторичные АГ (верификация проводилась в специализированных кардиологических отделениях НИИ кардиологии Томска и Тюмени), значимые изменения или поражения артерий, беременность, значимая недостаточность органов или систем (неврологическая, гемато-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов в рандомизированном исследовании

	Группа ОРД	Группа ДРД	P
ср.-сут. САД, мм рт.ст.	158,0±15,2	166,3±24,2	0,122
ср.-сут. ДАД, мм рт.ст.	87,9±17,6	90,8±18,6	0,781
Возраст, лет	57,3±9,5	56,4±9,3	0,909
Пол, % женщин	62,0	60,0	0,248
Раса, % белые	100	100	1,000
Индекс массы тела	32,3±4,2	31,2±5,3	0,623
Коронарная болезнь, %	11,4	12,7	0,522
Гиперхолестеринемия, %	63,1	65,7	0,674
ЧСС, уд./мин	71,1±9,8	69,7±12,0	0,308
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	72,4±12,1	80,7±23,0	0,064

Сокращения: ДАД — диастолическое АД, ДРД — дистальная ренальная денервация, ОРД — обычная ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ср.-сут. — средне-суточное, ЧСС — частота сердечных сокращений.

логическая, метаболическая, сердечная, печеночная, легочная и др.). Стандартные эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры, показатели диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) и параметры 2D strain speckle tracking echocardiography (STE) оценивались согласно актуальным рекомендациям по применению ЭхоКГ [10-12]. МС ЛЖ, рассчитывали по формулам: МС_{сист.} (МС_{диаст.}) = САД (ДАД) × конечно-систолический (диастолический) размер ЛЖ / 4 × толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ × (1 + толщина ЗС ЛЖ / конечно-систолический (диастолический) размер ЛЖ), дин/см². Техника выполнения ОРД и ДРД в данном исследовании была подробно описана ранее [13].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Состав групп препаратов и дозы назначенных препаратов контролировались при каждом посещении центра. Пациентов с резистентной АГ (n=55), соответствующих критериям отбора, после ангиографической оценки анатомических критериев исключения (отсутствие патологии почечных артерий) непосредственно перед началом процедуры РД рандомизировали в соотношении 1:1 в группы для радиочастотной абляции способом ДРД или ОРД, с использованием нестратифицированной рандомизационной последовательности, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. Тип вмешательства оставался неизвестным для пациентов, исследователей и других специалистов, участвовавших в оценке результатов лечения, в течение всего периода исследования. Четверо пациентов к концу исследования умерли по причинам не связанным с проводимой процедурой, 3 пациента отказались от повторных исследований.

Статистический анализ данных проводился с использованием программ Statistica for Windows 10.0.

Таблица 2

Сравнительная характеристика базовых значений параметров ЭхоКГ во время рандомизации

	Группа ОРД, Mean±SD или Mean [5-95%]	Группа ДРД, Mean±SD или Mean [5-95%]	P
Размер левого предсердия, мм	43,17±5,14	43,04±3,78	0,521
Объем левого предсердия, мл	77,91±19,19	84,14±15,89	0,394
КДР ЛЖ, мм	47,19±5,14	47,53±2,95	0,325
КСР ЛЖ, мм	29,93±4,34	30,52±2,43	0,242
МЖП, мм	14,2 [13,1-15,3]	14,1 [13,3-14,9]	0,184
ЗС ЛЖ, мм	12,8 [12,0-13,8]	12,8 [12,0-13,7]	0,389
Масса миокарда ЛЖ, г	259,8 [236,4-293,2]	264,1 [240,0-288,7]	0,136
Global longitudinal strain, %	-13,9±5,01	-14,1±5,01	0,647
Strain in radial direction, %	46,43±14,88	44,11±9,91	0,521
Strain in circumferential direction, %	-15,72±6,61	-16,21±8,13	0,512
Strain rate longitudinal, sec ⁻¹	1,137±0,286	0,992±0,230	0,385

Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, ЗС — задняя стенка, КДР — конечно диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОРД — обычная ренальная денервация.

Таблица 3

Характеристика групп антигипертензивных препаратов, используемых для лечения в период исследования

	% использования		p
	Группа ОРД	Группа ДРД	
иАПФ	53,0	49,0	0,921
БРА	47,0	51,0	0,134
БКК	77,6	77,1	0,947
Диуретики	100	100	1,000
Препараты центрального действия	51,0	42,9	0,513
β-блокаторы	78,6	66,8	0,079
α-адреноблокаторы	8,2	6,9	0,476
Прямые вазодилататоры	7,2	6,9	0,391

Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы Са-каналов, ОРД — обычная ренальная денервация.

Качество данных проверялось с помощью гистограмм распределения, в случае выраженных отклонений от случайного распределения данные проверялись по первичным документам на ошибки значений и нарушение критериев отбора пациентов. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Основные методы статистического анализа данных включали использование параметрического критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Уилкоксона для количественных переменных. Статистическую значимость различий распределений качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия, при значениях <10 использовалась поправка Yates corrected. При сравнении распределений качественных признаков в зависимых выборках — тест McNemar. Результаты представлены

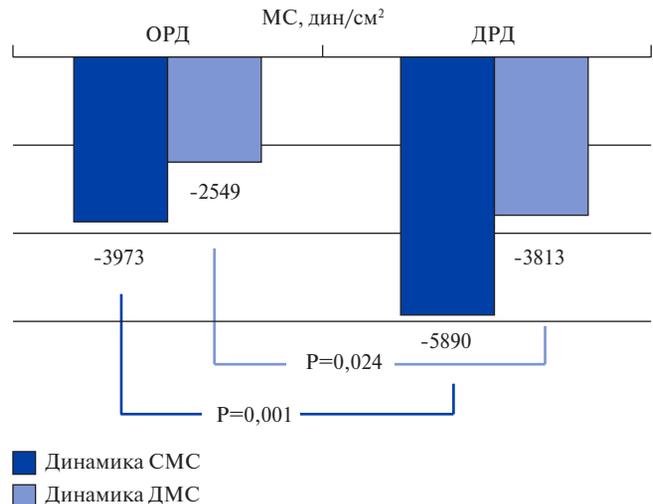


Рис. 2. Сравнительная динамика изменения МС после ОРД и ДРД у пациентов через 12 мес.

Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, ДМС — диастолический миокардиальный стресс, МС — миокардиальный стресс, СМС — систолический миокардиальный стресс, ОРД — обычная ренальная денервация.

при правильном распределении: как M — среднее ± SD — стандартное отклонение или в виде Me — медианы, доверительных интервалов (ДИ) или мин.-макс. значений для информативного представления данных при неправильном распределении. Различие считали статистически значимым при p<0,05.

Результаты

Пациенты в группах не отличались исходно по анализируемым, антропологическим и имеющим принципиальное значение для исследования показателям (табл. 1, 2).

Базовые значения свидетельствовали о наличии у пациентов утолщения межжелудочковой пере-

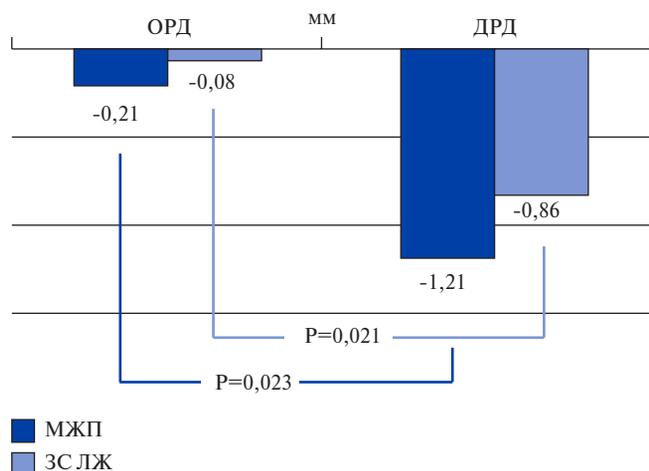


Рис. 3. Сравнительная динамика изменения стенок ЛЖ после ОРД и ДРД у пациентов через 12 мес.

Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОРД — обычная ренальная денервация.

городки (МЖП) и ЗС ЛЖ со значениями размеров ЛЖ ближе к верхним границам или превышающими норму, что в итоге формировало и увеличенную массу миокарда (ММ) ЛЖ. Обращало на себя внимание некоторое увеличение размеров и объемов левого предсердия, что характерно для пациентов с резистентной АГ. Следует обратить внимание, что анализ данных по параметрам 2D strain STE, был проведен как пилотный — у весьма ограниченной части участников ОРД (n=4) и ДРД (n=6), тем не менее исходно здесь наблюдалось некоторое снижение параметров STE относительно общепопуляционных значений у здоровых лиц, либо приближение к нижним границам нормы (табл. 2).

Пациенты использовали в лечении разные группы препаратов, но без значимых различий по основным классам исходно (табл. 3). Дозы препаратов у исследуемых групп были ориентированы на максимально переносимые для каждого участника. Исследователи не меняли терапию в течение срока наблюдения.

Во избежание повторов здесь не приводятся ранее опубликованные данные о более выраженном антигипертензивном эффекте после ДРД по сравнению с ОРД для параметров офисного и суточного мониторинга АД [13], которые были использованы для расчета МС. При анализе параметров систолического МС и диастолического МС была отмечена положительная динамика в обеих группах 95% ДИ: систолическое МС [-4802; -2896], диастолическое МС [-3264; -2032] после ОРД и после ДРД: [-6324; -5328] и [-4021; -2521] дин/см², p=0,001 и 0,024, соответственно, со значимо большим снижением показателей систолического МС в группе ДРД, что наглядно представлено на рисунке 2 с указанием их медианных значений.

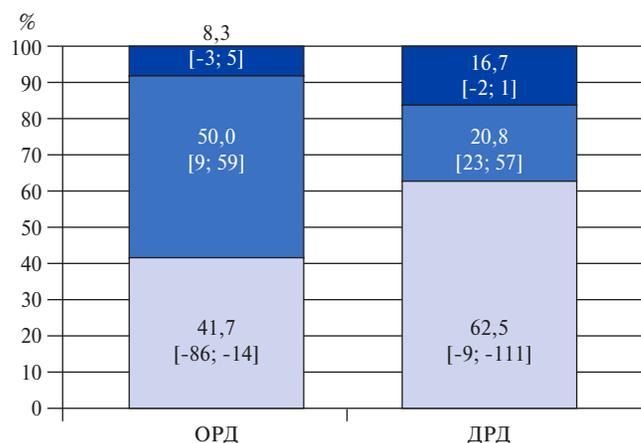


Рис. 4. Сравнительная структура изменений ММ ЛЖ в группах после ОРД и ДРД.

Примечание: верхняя цифра — изменения, выраженные в % внутри группы, нижние цифры — диапазон изменений [мин.; макс.] значения динамики ММ ЛЖ в граммах.

Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, ОРД — обычная ренальная денервация.

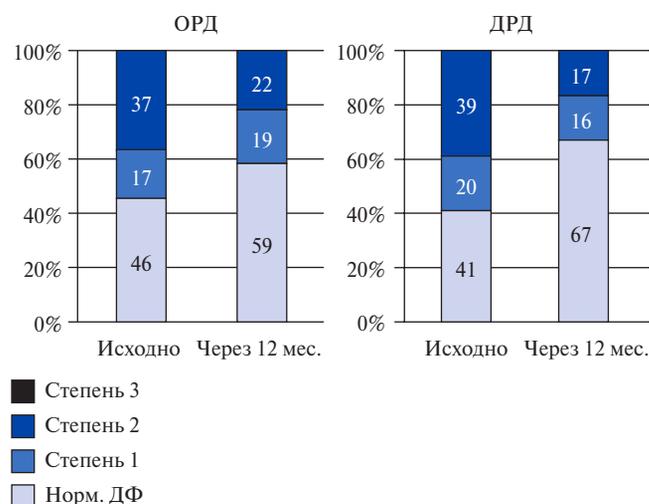
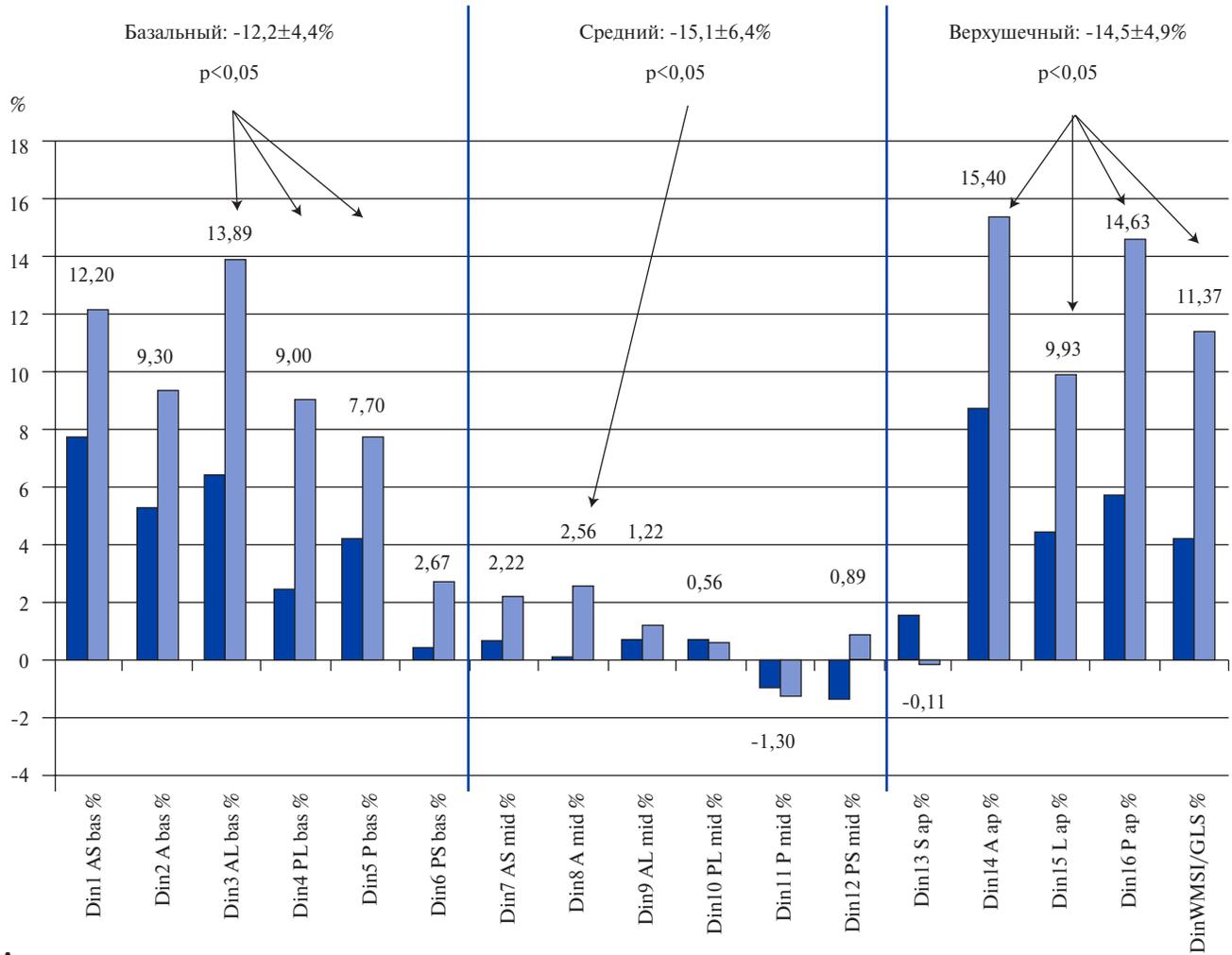


Рис. 5. Изменения степеней нарушений и восстановления нормальной ДФ ЛЖ после ОРД и ДРД.

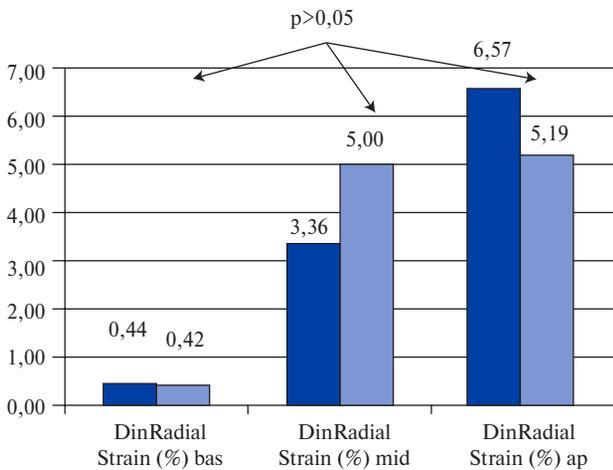
Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, Норм.ДФ — нормальная диастолическая функция, ОРД — обычная ренальная денервация.

Оценивая динамику параметров ЛЖ, отмечено менее значимое уменьшение толщины стенок ЛЖ после ОРД (значения Ме представлены на рисунке): МЖП мин.-макс. [-0,62; 1,06] и ЗС ЛЖ [-0,62; 0,12] при сравнении с динамикой после ДРД: [-1,28; -0,68] и [-1,06; -0,68] (рис. 3).

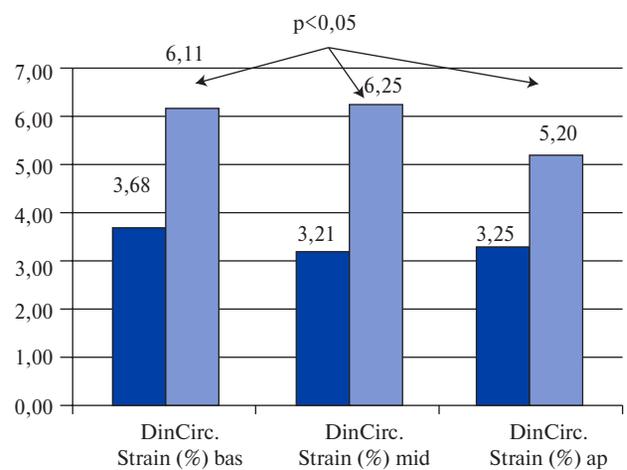
Поэтому закономерен более выраженный регресс расчетной величины — ММ ЛЖ с тенденцией к превосходству ДРД vs ОРД, но без статистически значимого преимущества. Показатели динамики ММ ЛЖ составили: -36,10 [-111,43; 23,42] и -5,46 [-86,39;



A



Б



В

■ ОРД
■ ДРД

Рис. 6. Сравнительная динамика показателей деформации стенок ЛЖ в стандартных сегментах через 12 мес. после ОРД и ДРД: **A** — глобальная продольная деформация ЛЖ, **Б** — радиальная, **В** — циркулярная деформации.

Сокращения: ДРД — дистальная ренальная денервация, ОРД — обычная ренальная денервация, А — anterior, AL — anterolateral, ap — apical, AS — anteroseptal, bas — basal, Circ. — circumferential, L — lateral, mid — middle, PL — posterolateral (inferolateral), P — posterior (inferior), PS — posteroseptal (inferoseptal), S — septal, WMSI/GLS — Wall motion score index/Global longitudinal strain.

23,34], $p=0,114$, соответственно. Иллюстрация динамики распределения изменений ММ ЛЖ в группах представлена на рисунке 4, где видно, что положительная динамика снижения ММ ЛЖ после ДРД происходила чаще на 21,2% ($p=0,023$). После ДРД в 2 раза реже происходило увеличение ММ ЛЖ (пациенты с динамикой ММ ЛЖ >0 г).

Анализ ДФ ЛЖ проводился по суммарной оценке признаков диастолической дисфункции и демонстрировал улучшение в обеих группах (рис. 5), но нормализация ДФ была достигнута в 2 раза чаще после ДРД — 26% vs 13% после ОРД. Следует отметить, что крайней 3-й степени дисфункции в группах не было исходно, и она не была выявлена через год наблюдения.

На рисунке 6А представлены изменения 2D strain STE параметров сердца для стандартных сегментов ЛЖ. Видны значимые положительные изменения параметров глобального продольного стрейна, очевидные для базального и апикального сегментов, и радиального стрейна, где значимые отличия наблюдались в большинстве сегментов после ДРД (рис. 6Б). Без значимого различия между 2 способами лечения была динамика параметров циркулярного стрейна (рис. 6В).

Обсуждение

Хорошо известно, что исследования по РД, особенно дистальной, еще очень малочисленны по количеству и по числу участников в них в силу ряда объективных причин: метод лишь в ряде стран внедрен в клиническую практику, имеет достаточно высокую стоимость, новое оборудование требует лицензирования органами местного здравоохранения и др., но актуальность исследований очевидна в настоящее время [3]. Поэтому в мире очень бережное и заинтересованное отношение к каждому клиническому исследованию по РД. К настоящему моменту ее некоторые кардиопротективные эффекты были доказаны в sham-control экспериментальных исследованиях. Исследователи отмечали повышение фракции выброса и снижения конечно-диастолического объема ЛЖ в моделях хронической сердечной недостаточности, увеличение размеров желудочков в диастолу на фоне подавления субстратов ремоделирования ЛЖ (BNP, Ang II, aldosterone, TGF- β expression). Ряд клинических исследований также показал значимое уменьшение толщины МЖП, индекса ММ ЛЖ и нормализацию параметров ДФ ЛЖ [7-9]. Эти данные были получены после проведения ОРД. Весьма вероятно, что топографически более прицельное воздействие на окончания симпатической нервной системы в почечных артериях, вызывает более выраженный антигипертензивный эффект после ДРД. Так как в данном исследовании наблюдался более выраженный и кардиопротектив-

ный эффект, это может быть объяснимо снижением МС на стенку ЛЖ. Кроме того, и более направленное воздействие на волокна симпатической нервной системы с формированием афферентного ответа большей силы ожидаемо должно реализоваться в благоприятные эффекты снижения ММ ЛЖ. Но детально патофизиологические механизмы данных процессов следует еще изучить. Наши данные в 2018-2019гг представлялись для широкого обсуждения на конгрессах по гипертензии и кардиологии (ESH, ISH, ESC), где одним из часто задаваемых вопросов был: почему мы не использовали в расчетах индекс ММ ЛЖ? Хотелось бы дать пояснение, что это применялось осознанно и обоснованно. Так как при статистической обработке значений индекса ММ ЛЖ, где каждое значение (МЖП, ЗС ЛЖ, конечно-диастолический размер) вместе с ошибкой измерения возводится в третью степень при его расчете [10], плюс к этому добавляется ошибка контроля площади поверхности тела в динамике наблюдения (также расчетная величина, имеющая свои две погрешности измерения), то, следовательно, это значительно увеличивает общую ошибку расчетной величины индекса ММ ЛЖ и, соответственно, требует много большего числа исследуемых для определения значимости различий получаемых величин.

Отдельно следует обратить внимание на анализ пилотного исследования параметров 2D strain STE для стандартных сегментов ЛЖ. Логично предполагать, что более выраженное изменение продольного и циркулярного стрейна после ДРД связано с изменением МС и снижением симпатотонии. При этом пока не представляется ясным почему не все отделы ЛЖ ответили в равной мере? Учитывая малочисленность обследуемой группы, безусловно, это требует дальнейшего накопления и проверки данных.

Ограничения исследования. Исследование было одноцентровым, без сравнения с группой sham-control, с небольшим количеством участников и ограниченным периодом наблюдения.

Заключение

Через 12 мес. после ДРД по сравнению с ОРД значимо больше уменьшались толщина стенок ЛЖ, количество пациентов с гипертрофией ЛЖ и диастолической дисфункцией. Параметры STE ЛЖ также улучшились, с преимуществом в группе ДРД по данным предварительного пилотного анализа. Данные нуждаются в подтверждении в дальнейших исследованиях.

Благодарность. Авторы благодарны ординатору Бухаровой Э.К. за частично проделанную работу по STE.

Отношения и деятельность. Гос. задание НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017.

Литература/References

1. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2019;40(25):2006-17. doi:10.1093/eurheartj/ehz300.
2. Ripp TM, Mordovin VF. 2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — "DEVICE-BASED TREATMENT". "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(6):623-7. (In Russ.) Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — "DEVICE-BASED TREATMENT". Артериальная гипертензия. 2018;24(6):623-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic Assessment of Sympathetic Peri-Arterial Renal Nerves in Man. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):635-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.059.
5. Pekarskiy SE, Mordovin VF, Ripp TM, et al. Renal denervation in 2019. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):21-32. (In Russ.) Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М. и др. Ренальная денервация в 2019 году. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(3):21-32. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-21-32.
6. Grassi G, D'Arrigo G, Pisano A, et al. Sympathetic neural overdrive in congestive heart failure and its correlates. *J Hypertens*. 2019;37(9):1746-56. doi:10.1097/HJH.0000000000002093.
7. Thuang HP, Yao Y, Bussey CT, et al. Chronic bilateral renal denervation reduces cardiac hypertrophic remodelling but not β -adrenergic responsiveness in hypertensive type 1 diabetic rats. *Exp. Physiol*. 2015;100(6):628-39. doi:10.1113/EP085021.
8. Ram CV, Kumar AS. Renal denervation therapy for resistant hypertension: a clinical update. *J Hum Hypertens*. 2014;28(12):699-704. doi:10.1038/jhh.2014.6.
9. Watanabe H, Iwanaga Y, Miyaji Y, et al. Renal denervation mitigates cardiac remodeling and renal damage in Dahl rats: a comparison with β -receptor blockade. *Hypertens Res*. 2016;39(4):217-26. doi:10.1038/hr.2015.133.
10. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi:10.1093/ehjci/jev076.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report From the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313. doi:10.1016/j.echo.2011.01.015.
13. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(2):369-75. doi:10.1097/HJH.0000000000001160.

Decreased arterial compliance assessed by aortic pulse wave velocity is an important parameter for monitoring of blood pressure in patients with chronic inflammatory diseases

Yilmaz Ak. H.¹, Ozsahin Y.¹, Baskurt Aladag N.², Gencoglu F.¹, Sahin Yildiz B.², Haberal I.¹, Koyuncu A. O.¹, Yildiz M.¹

Aim. Patients with chronic inflammatory diseases (CID), such as rheumatoid arthritis (RA) and familial Mediterranean fever (FMF) are more likely to have higher risk of cardiac events. Pulse wave velocity (PWV) can be used to measure the aortic distensibility and it is known as inversely related to the arterial compliance. Increased aortic stiffness which is assessed by PWV, is seem to be associated with arterial blood pressure. In this study, we investigated the arterial compliance by PWV in patients with CID including RA and FMF.

Material and methods. We studied 25 patients with RA, 33 patients with FMF and 31 healthy subjects without a history of any cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidaemia (89 subjects in total). We measured the arterial compliance by automatic carotid-femoral (aortic) PWV using Complior Colson (France) device. PWV (m/s) = distance (m)/transit time(s).

Results. It is seen that, patients with CID have higher carotid-femoral (aortic) PWV ($8,76 \pm 2,09$ vs $8,07 \pm 0,94$ m/s) compared to control groups ($p=0,03$). There were significant correlations between PWV and age, body-mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean blood pressure. ($p < 0,001$, $r=0,65$; $p < 0,001$, $r=0,36$; $p < 0,001$, $r=0,42$; $p < 0,001$, $r=0,46$; $p < 0,001$, $r=0,48$, respectively).

Conclusion. Arterial compliance, which is assessed by carotid-femoral (aortic) PWV, is decreased in patients with CID such as RA and FMF when it is compared to healthy control group.

Key words: arterial elasticity, pulse wave velocity, chronic inflammatory disease.

Relationships and Activities: none.

¹Istanbul University-Cerrahpasa Cardiology Institute, Istanbul; ²Dr. Lutfi Kirdar Kartal Educational and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Yilmaz Ak. H.* — Department of Anesthesiology and Reanimation, ORCID: 0000-0002-8682-6254, Ozsahin Y. — Department of Anesthesiology and Reanimation, ORCID: none, Baskurt Aladag N. — Department of Internal Medicine, ORCID: none, Gencoglu F. — Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: none, Sahin Yildiz B. — Department of Internal Medicine, ORCID: none, Haberal I. — Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: none, Koyuncu A. O. — Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: none, Yildiz M. — Department of Cardiology, ORCID: none.

*Corresponding author:
hlyyilmazz@hotmail.com

Received: 28.07.2020

Revision Received: 01.09.2020

Accepted: 02.09.2020



For citation: Yilmaz Ak. H., Ozsahin Y., Baskurt Aladag N., Gencoglu F., Sahin Yildiz B., Haberal I., Koyuncu A. O., Yildiz M. Decreased arterial compliance assessed by aortic pulse wave velocity is an important parameter for monitoring of blood pressure in patients with chronic inflammatory diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4036. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-4036

Снижение податливости аортальной стенки как важный параметр мониторинга артериального давления у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями

Yilmaz Ak. H.¹, Ozsahin Y.¹, Baskurt Aladag N.², Gencoglu F.¹, Sahin Yildiz B.², Haberal I.¹, Koyuncu A. O.¹, Yildiz M.¹

Цель. Пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА) и семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) может использоваться для оценки растяжимости (distensibility) аортальной стенки, которая, в свою очередь, обратно пропорциональна податливости (compliance). Повышение жесткости аортальной стенки, оцениваемое с помощью СРПВ, вероятно связано с артериальным давлением (АД). В настоящей работе мы исследовали артериальную податливость у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая РА и ССЛ.

Материал и методы. В исследование были включены 25 пациентов с РА, 33 пациента с ССЛ и 31 здоровый доброволец без каких-либо факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия. Артериальную податливость определяли на основании оценки каротидно-фemorальной СРПВ с помощью системы Complior Colson (Франция). СРПВ (м/с) = расстояние (м)/время распространения (с).

Результаты. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями отмечена более высокая каротидно-фemorальная СРПВ ($8,76 \pm 2,09$ vs $8,07 \pm 0,94$ м/с), по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$). Регистрировалась статистически значимая корреляция СРПВ с возрастом, индексом массы тела, систолическим, диастолическим и средним АД ($p < 0,001$, $r=0,65$; $p < 0,001$, $r=0,36$; $p < 0,001$, $r=0,42$; $p < 0,001$, $r=0,46$; $p < 0,001$, $r=0,48$, соответственно).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что артериальная податливость, оцениваемая на основании каротидно-фemorальной СРПВ, снижается у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как РА и ССЛ, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: артериальная эластичность, скорость пульсовой волны, хроническое воспалительное заболевание.

Отношения и деятельность: нет.

¹Istanbul University-Cerrahpasa Cardiology Institute, Стамбул; ²Dr. Lutfi Kirdar Kartal Educational and Research Hospital, Стамбул, Турция.

Yilmaz Ak. H.* — Department of Anesthesiology and Reanimation, ORCID: 0000-0002-8682-6254, Ozsahin Y. — Department of Anesthesiology and Reanimation, ORCID: нет, Baskurt Aladag N. — Department of Internal Medicine, ORCID: нет, Gencoglu F. — Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: нет, Sahin Yildiz B. — Department of Internal Medicine, ORCID: нет, Haberal I. — Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: нет, Koyuncu A. O. — Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: нет, Yildiz M. — Department of Cardiology, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
hlyyilmazz@hotmail.com

CID — chronic inflammatory diseases, FMF — familial Mediterranean fever, PWV — pulse wave velocity, RA — rheumatoid arthritis, BMI — body mass index, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, MBP — mean blood pressure.

Рукопись получена 28.07.2020

Рецензия получена 01.09.2020

Принята к публикации 02.09.2020

Chronic immune and inflammatory diseases can present many complex problems for the cardiology, cardiothoracic surgery and anesthesiology practice. Rheumatoid arthritis (RA) and familial Mediterranean fever (FMF) are related with increased risk of cardiac events [1]. Endothelial dysfunction, which is also an early stage of atherosclerotic process, is associated with chronic inflammation [2]. When the arterial wall is damaged due to atherosclerosis, arterial stiffness increases, on the other hand arterial elasticity and compliance decreases [3]. Pulse wave velocity (PWV), inversely correlated with arterial distensibility and relative arterial compliance, is a non-invasive technique that helps to measure and understand such effects on the arterial system [3, 4]. Animal and pre-operative studies suggested that PWV as arterial blood pressure changes with different hemodynamic conditions [5]. Increases in arterial blood pressure, heart rate, and systemic vascular resistance were associated with higher values for PWV in cardiothoracic surgical patients [6]. In this study, we investigated the arterial compliance by using PWV, especially in patients with chronic inflammatory diseases (CID), such as RA and FMF.

Material and methods

This cross-sectional study has a total number of 89 subjects including RA (25) who are diagnosed according to 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for RA [7] and FMF (33) according to the Simplified FMF diagnosis criteria [8] and healthy subjects (31). All of the patients were inactive during the investigation. We excluded patients with history of previous myocardial infarction, peripheral arterial disease, carotid artery disease, congestive heart failure, renal failure (creatinine of plasma >1,8 mg/dl), arterial hypertension, insulin dependent diabetes mellitus, non-insulin dependent diabetes mellitus, hyperlipidemia, valvular heart disease, atrial fibrillation, anemia (hematocrit <35%), obesity (body-mass index (BMI) >35 kg/m² and waist-hip ratio ≥1). Patients in this study were not treated with beta-blockers, calcium channel blockers, statins, hormone replacement therapy, diuretics, and angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and nitrates. The study was carried out in accordance with the standards of good clinical Practice (Good Clinical Practice) and the principles of the Helsinki Declaration. The study Protocol was approved by the Ethical committees of all participating clinical centers. Prior to being included in the study, written informed consent was obtained from all participants.

Для цитирования: Yilmaz Ak. H., Ozsahin Y., Baskurt Aladag N., Gencoglu F., Sahin Yildiz B., Haberal I., Koyuncu A. O., Yildiz M. Снижение податливости аортальной стенки как важный параметр мониторинга артериального давления у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4036. doi:10.15829/1560-4071-2020-4036

Measurements. Weight of the patients were measured in kilograms as being in light clothes and without shoes and measurements of their height were taken. BMI (kg/m²) were calculated dividing body weight in kilograms by square of body height in meters. Waist circumference is measured between the last rib and *crista iliaca* on the mid-line while the patient was standing. Hip circumference is measured by using the line between right and left trochanter major of femur. The circumference of waist dividing them by circumference of hip, waist-hip ratios were calculated.

PWV and blood pressure measurements. Systolic (SBP), diastolic (DBP), mean blood pressure (MBP) and pulse pressures were measured in consonant with European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) guidelines [9], using a mercury sphygmomanometer with appropriate cuff sizes, in patients who rest for 20 min (Korotkoff phase I for SBP and V for DBP).

Pulse pressure = SBP — DBP

MBP = [SBP + 2 X DBP] / 3

Arterial elasticity was measured by automatic carotid-femoral (aortic) PWV by using the Complior Colson (France) device; the technical characteristics of this device have been described [4]. PWV of the aorta can be measured by two ultrasounds or strain-gauge transducers (using a TY-306 Fukuda pressure sensitive transducer non-invasively — Fukuda, Tokyo, Japan) that fixed transcutaneously into arteries by a known distance: the right femoral and right common carotid arteries. We repeated the measurements over ten different cardiac cycles, and used the mean value for the final analysis. PWV is calculated with pulse transit time and the distance (between femoral and right common carotid artery which was measured from the body surface) traveled by the pulse between two recording sites, according to the following formula:

PWV (m/s) = distance (m) / transit time (ms).

Statistical analysis. Statistics were obtained using the ready-to-use program of SPSS version 8.0. All the values were expressed as mean ± standard deviation. The obtained results were assessed by Mann-Whitney U test. Correlations were calculated with the Spearman test. P<0,05 was accepted as statistically significant.

Results

It is seen that, patients with CID have higher carotid-femoral (aortic) PWV (8,76±2,09 vs 8,07±0,94 m/s)

compared to control groups ($p=0.03$) (Table 1). There were significant correlations between PWV and age, BMI, SBP, DBP and MBP ($p<0,001$, $r=0,65$; $p<0,001$, $r=0,36$; $p<0,001$, $r=0,42$; $p<0,001$, $r=0,46$; $p<0,001$, $r=0,48$, respectively).

Discussion

In this study, arterial compliance assessed by carotid-femoral (aortic) PWV, an indicator of arterial stiffness, is decreased in patients with CID such as RA and FMF, when we compared to the healthy group. Although, the underlying mechanisms of vascular pathologies in patients with CID are not well understood, predominant histopathologic reason is known as vascular inflammation, which is related with endothelial cell injuries [10]. Vascular fibrosis and smooth muscle cell proliferation forms the basis of vascular inflammation, which increases arterial stiffness and decreases arterial compliance. Increased arterial stiffness associated with increased carotid-femoral PWV or decreased arterial compliance may lead left ventricular afterload to increase or myocardial oxygen supply to decrease [10].

RA is an inflammatory and systemic immune disease, which may cause acceleration in atherosclerotic progress and an increase in cardiovascular morbidity and mortality [11]. The mortality of RA patients has remained high even if the standardized mortality ratio of the general population improvements has improved over the years and that might have been the of the most important discoveries over the past twenty years. This inflammation becomes an important factor of the initiation or the progression of atherosclerosis due to impairing endothelial function, arterial compliance and arterial elasticity [12]. Some studies have discovered that RA patients have their arterial elasticity reduced [12, 13].

FMF happens to be an autosomal recessive disorder that has its own ethnicity originating from the Middle East: Sephardic Jews, Armenians, Arabs, Druze and Turks [14]. Recurrent episodes of arthritis, chest/stomach pain, and serosal inflammation mostly along with the fever are the main symptoms of FMF. On the other hand, the main issue with untreated patients is the development of amyloidosis. Inflammation with infiltration by neutrophils is seen in histopathologic examinations. It is shown that arterial elasticity and/or compliance is reduced in patients with FMF [2, 14].

Atherosclerotic cardiovascular disease can be characterized by thickening of the vessel wall. It is possible to come across with atherosclerosis in different stages by non-invasive techniques like carotid-femoral (aortic) PWV and that is important to clinically describe patients under high cardiovascular risks including hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus [2, 4]. PWV is inversely proportional to arterial elasticity and relative arterial compliance [4]. Some studies have searched the effects of the different factors on the PWV, such as age,

Table 1

Basic data and hemodynamic values
in control subjects and patients with CID

Parameters	CID	Healthy Group	p
Age (years)	34,5±14,5	37,3±10,8	0,31
BMI (kg/m ²)	24,57±3,99	25,65±3,39	0,18
Waist/Hip	0,83±0,73	0,86±0,08	0,07
SBP (mmHg)	110,26±15,6	115,00±13,10	0,13
DBP (mmHg)	71,38±10,67	72,10±7,61	0,71
MBP (mmHg)	84,34±11,58	86,19±8,07	0,38
Pulse Pressure (mmHg)	38,88±10,13	42,90±11,67	0,11
Heart Rate (beat/min)	78,93±10,30	76,32±9,08	0,22
PWV (m/s)	8,76±2,09	8,07±0,94	0,03

Abbreviations: BMI — body mass index, CID — chronic inflammatory diseases, DBP — diastolic blood pressure, MBP — mean blood pressure, PWV — pulse wave velocity, SBP — systolic blood pressure.

sex, height, weight, inflammatory markers, heart rate and blood pressure [2, 6]. In our study, we observed that the most important factors contributing to increased aortic PWV is age and BMI, because of arterial compliance decreasing caused by decrease in elastin fiber, and increase in collagenous material. Normally, the total elastin and collagen protein levels should be almost the same in all aortic wall parts. Endothelial dysfunction and increased arterial medial calcification cause changes in the extracellular matrix by smooth muscle cell proliferation and increased synthesis of structural proteins including collagen, which are also some of the findings of advanced age [3]. Increased BMI, is traditional cardiovascular risk factors, could be a sign of inactivity and could be associated with inflammation and decreasing arterial distensibility, and/or compliance, as in our study [6]. PWV also depends on blood pressure levels including SBP, DBP and MBP, as in our study, and it decreases at low blood pressure, while increases at high blood pressure [3, 4]. Experimental and preoperative studies demonstrated that PWV as arterial blood pressure changes with different hemodynamic conditions [5, 6]. Increased arterial blood pressure have found with increased PWV in cardiothoracic surgical patients [4].

Study limitations. We took great care to exclude subjects with active RA, FMF and with a history of previous myocardial infarction, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart valve disease, aortic aneurysm, choric renal disease, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease. In addition, we are aware that the study could be done with more cases. Therefore, the study will need confirmation in large sample size.

Conclusion

Increased aortic stiffness, measured by PWV while the preoperative anesthetic evaluation, is related with more pronounced hypotension during the induction [1, 15]. Structural changes like smooth muscle hypertrophy,

changes of extracellular matrix and increased collagen levels of the vessel wall seems to be cause of reduced arterial elasticity in increased blood [3].

In conclusion, patients with RA, FMF have decreased arterial compliance assessed by carotid-femoral

(aortic) PWV — an index of arterial stiffness and a marker of atherosclerosis — when we compared to healthy controls.

Relationships and Activities: none.

References

- Gendelman O, Shapira R, Tiosano S, et al. Familial Mediterranean fever is associated with increased risk for ischaemic heart disease and mortality — Perspective derived from a large database. *Int J Clin Pract.* 2020;74(5):e13473. doi:10.1111/ijcp.13473.
- Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:83-8. doi:10.2174/1874192401004020083.
- Avolio A. Arterial Stiffness. *Pulse (Basel).* 2013;1(1):14-28. doi:10.1159/000348620.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26:485-90. doi:10.1161/01.hyp.26.3.485.
- Steppan J, Sikka G, Jandu S, et al. Exercise, vascular stiffness, and tissue transglutaminase. *J Am Heart Assoc.* 2014. doi:10.1161/JAHA.113.000599.
- Obata Y, Mizogami M, Singh S, et al. The Effects of Hemodynamic Changes on Pulse Wave Velocity in Cardiothoracic Surgical Patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9640457. doi:10.1155/2016/9640457.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid Arthritis Classification. *Criteria Arthritis & Rheumatism.* 2010;62:2569-81. doi:10.1002/art.27584.
- Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(4-5):388-90. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.045.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;1;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, et al. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling. *Hypertension.* 2018;72:1002-10. doi:10.1161/hypertensionaha.118.11325.
- Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, et al. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scied J Cardiol.* 2018;2(3):1000019.
- Čypienė A, Dadonienė J, Miltinienė D, et al. The fact not to ignore: Mean blood pressure is the main predictor of increased arterial stiffness in patients with systemic rheumatic diseases. *Adv Med Sci.* 2017;62:223-9. doi:10.1016/j.advms.2017.01.005.
- Hinkema HJ, Nienhuis HL, Groot L, et al. Is small artery elasticity decreased prior to intima-media thickening in patients with longstanding rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 2011;38:2133-40. doi:10.3899/jrheum.100989.
- Sarı I, Birlık M, Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1:21-33. doi:10.5152/eurjrheum.2014.006.
- Alecu C, Cuignet-Royer E, Mertes PM, et al. Pre-existing arterial stiffness can predict hypotension during induction of anesthesia in the elderly. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):583-8. doi:10.1093/bja/aeq231.

Методы оценки интегральной жесткости артериальной системы: сравнительный анализ, новые возможности

Терегулов Ю. Э.^{1,2}, Ацель Е. А.¹, Максимова М. С.¹, Максумова Н. В.¹, Прокопьева С. Н.¹, Чувашаева Ф. Р.^{1,2}

Цель. Разработка нового метода расчета показателя интегральной жесткости артериальной системы — коэффициента объемной упругости (КОУ).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных интегральных параметров гемодинамики 1660 пациентов (60% — женщины, $58,6 \pm 16$ (M $\pm\sigma$) лет; 40% — мужчины, $53,5 \pm 17,7$ (M $\pm\sigma$) лет). 1-ю группу составили 898 пациентов с нормальным уровнем артериального давления (АД) (<140/90 мм рт.ст.); 2-ю — 762 пациента с артериальной гипертензией (АГ). Исследовали систолическое и диастолическое АД, ударный объем (УО), частоту сердечных сокращений (ЧСС); вычисляли КОУ, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), среднегемодинамическое АД; показатель системной ригидности (СР) и суммарный модуль объемной упругости (Е_о).

Результаты. Пациенты 1-й и 2-й групп закономерно отличались по параметрам АД, УО, ОПСС и всем параметрам интегральной жесткости КОУ, СР и Е_о, они были достоверно выше у пациентов с АГ. КОУ имел сильную положительную корреляцию с СР ($r=0,996$, $p<0,001$) и Е_о ($r=0,985$, $p<0,001$), что позволило методом регрессионного анализа рассчитать формулы зависимости КОУ от СР и Е_о.

Заключение. Методом линейного регрессионного анализа получена формула расчета КОУ_{ср} из значений СР, которая имеет высокую точность расчета при ЧСС от 60 до 90 уд./мин, ошибка не более $\pm 5\%$. При тахикардии и брадикардии ошибка превышает $\pm 5\%$, в этих случаях необходимо рассчитывать КОУ по математической модели А. Э. Терегулова.

Расчет КОУ из Е_о при использовании значений D, вычисленных по формуле Карпмана, не дает достаточно достоверного результата и, вероятно, требуется прямое измерение продолжительности диастолы эхокардиографическим методом.

Ключевые слова: интегральная жесткость артериальной системы, системная ригидность, коэффициент объемной упругости, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия.

Терегулов Ю. Э.* — д.м.н., доцент; зав. кафедрой функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-9120-142X, Ацель Е. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-1640-5411, Максимова М. С. — ассистент кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1510-4940, Максумова Н. В. — к.м.н., доцент кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-3235-5706, Прокопьева С. Н. — к.м.н., доцент, доцент кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0134-0472, Чувашаева Ф. Р. — ассистент кафедры функциональной диагностики, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8571-2685.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tereg2@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, Е_о — суммарный модуль объемной упругости, КОУ — коэффициент объемной упругости, МОК — минутный объем кровообращения, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СР — системная ригидность, СрАД — среднегемодинамическое артериальное давление, УО — ударный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 02.09.2020

Рецензия получена 03.10.2020

Принята к публикации 02.11.2020



Для цитирования: Терегулов Ю. Э., Ацель Е. А., Максимова М. С., Максумова Н. В., Прокопьева С. Н., Чувашаева Ф. Р. Методы оценки интегральной жесткости артериальной системы: сравнительный анализ, новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4089. doi:10.15829/1560-4071-2020-4089

Methods for assessing integral parameters of arterial stiffness: comparative analysis and new potential

Teregulov Yu. E.^{1,2}, Atsel E. A.¹, Maksimova M. S.¹, Maksumova N. V.¹, Prokopyeva S. N.¹, Chuvashaeva F. R.^{1,2}

Aim. To develop a new method for calculating integral parameter of arterial stiffness — volume elastic modulus (E_v).

Material and methods. A retrospective analysis of integral hemodynamic parameters of 1660 patients (women, 60%, $58,6 \pm 16$ (M $\pm\sigma$) years of age; men, 40%; $53,5 \pm 17,7$ (M $\pm\sigma$) years of age) was carried out. The first group consisted of 898 patients with normal blood pressure (BP) (<140/90 mm Hg). The second group included 762 patients with hypertension (HTN). We studied following parameters: systolic and diastolic BP, stroke volume (SV), heart rate (HR). Calculation of E_v , total peripheral resistance (TPR), mean arterial pressure (MAP), systemic arterial compliance (SAC) and total bulk modulus (E_{Σ}) was carried out.

Results. The analysis showed that BP, SV, TPR and all parameters of the integral stiffness (E_v , SAC, and E_{Σ}) were significantly higher in hypertensive patients. E_v had a strong positive correlation with SAC ($r=0,996$, $p<0,001$) and E_{Σ} ($r=0,985$, $p<0,001$). This made it possible to calculate the dependence of E_v on SAC and E_{Σ} using regression analysis.

Conclusion. Using linear regression, the formula for calculating the E_v using SAC was obtained, which has a high accuracy at a heart rate of 60 to 90 bpm (error,

no more than $\pm 5\%$). With tachycardia and bradycardia, the error exceeds $\pm 5\%$. In these cases, it is necessary to calculate the E_v using the mathematical model of A. E. Teregulov.

Calculation of E_v from E_{Σ} using the diastolic duration calculated by the Karpman formula does not give a sufficiently reliable result. Thus, a direct measurement of diastolic duration using echocardiography is required.

Key words: integral arterial stiffness, systemic arterial compliance, volume elastic modulus, hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Kazan State Medical Academy, Kazan; ²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.

Teregulov Yu. E.* ORCID: 0000-0001-9120-142X, Atsel E. A. ORCID: 0000-0002-1640-5411, Maksimova M. S. ORCID: 0000-0002-1510-4940, Maksumova N. V.

ORCID: 0000-0003-3235-5706, Prokopyeva S. N. ORCID: 0000-0003-0134-0472, Chuvashaeva F. R. ORCID: 0000-0002-8571-2685.

*Corresponding author: tereg2@mail.ru

For citation: Teregulov Yu. E., Atsel E. A., Maksimova M. S., Maksumova N. V., Prokopyeva S. N., Chuvashaeva F. R. Methods for assessing integral parameters of arterial stiffness: comparative analysis and new potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4089. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4089

Received: 02.09.2020 **Revision Received:** 03.10.2020 **Accepted:** 02.11.2020

Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний диктует необходимость поиска надежных критериев стратификации риска развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), мозговой инсульт, инфаркт миокарда. Показано, что одним из факторов развития АГ и сердечно-сосудистых катастроф является снижение эластических свойств артериальной стенки, а показатели жесткости артериальных сосудов являются интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [1].

Артериальная жесткость (ригидность) относится к наиболее сложно определяемым характеристикам, хотя в клинической практике методов изучения состояния артериальной стенки и ее упруго-эластических свойств достаточно много.

Все методы изучения ригидности артерий можно разделить на две группы: оценивают интегральную (системную) и региональную (локальную) артериальную жесткость [2, 3].

Интегральная артериальная жесткость показывает эластичность артериальной системы в целом и является одним из гемодинамических факторов, определяющих уровень артериального давления (АД), наряду с общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и сердечным выбросом — ударным объемом (УО), минутным объемом кровообращения (МОК) [4].

Анализ интегральной жесткости является сложной задачей, т.к. она зависит от многих гемодинамических факторов — показателей АД, сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), продолжительности фаз сердечного цикла. Ее нельзя непосредственно измерить, ее рассчитывают по определенным формулам. Для оценки интегральной жесткости используется показатель системной ригидности (СР), который представляет собой отношение пульсового артериального давления (ПАД) к УО [5]. Н. Н. Савицкий (1974) вывел формулу вычисления “суммарного модуля объемной упругости” E_0 на основе модельного представления артериальной системы как “неветвящейся эластической трубки с площадью сечения, равной площади сечения аорты у ее основания”: $E_0 = \text{ОПСС} \times \text{ПАД} / (\text{СрАД} \times D)$, где D — продолжительность диастолы в сек, СрАД — среднегемодинамическое АД [6]. Более сложная математическая модель сердечно-сосудистой системы была разработана А. Э. Терегуловым на основе упругого резервуара Франка. По данной

модели рассчитывается ОПСС, СрАД и коэффициент объемной упругости (КОУ), который является интегральным показателем, характеризующим жесткость всей артериальной системы. Входными параметрами модели являются ЧСС, УО, систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), центральное венозное давление, продолжительность изометрического сокращения левого желудочка [7]. По своей основной функции сердце является насосом, который во время сокращения генерирует кинетическую энергию сердечного выброса. Энергия движущего потока крови тратится на преодоление эластического сопротивления артериальных сосудов (КОУ) и ОПСС. Модель позволяет рассчитать КОУ и ОПСС в одной размерности, т.е. стандартизовать эти параметры, и по соотношению КОУ/ОПСС оценить распределение энергии, которая расходуется на преодоление эластического и периферического сосудистого сопротивления. Если это соотношение >1 , то преобладает жесткость артериальной системы, если <1 , то периферическое сопротивление. Так как КОУ и ОПСС имеют размерность выполненной работы за счет затраченной энергии, то абсолютные значения этих показатели имеют меньшее значение, чем отношение КОУ к ОПСС, в связи с тем, что абсолютные значения зависят от общей энергии сердечного выброса [8].

Терегуловым Ю. Э. (2015) были предложены дифференцированные типы гемодинамики на основе анализа интегральных параметров кровообращения, определяющих уровень АД, — МОК, ЧСС, КОУ и ОПСС. Для каждого пациента рассчитывалось должное значение МОК по данным пола, возраста, роста и массы. На основании сравнения измеренного значения МОК с должным выделялись гиперкинетический, эукинетический и гипокинетический типы; по ЧСС — тахисистолический, нормосистолический и брадисистолический; по соотношению КОУ/ОПСС — с преобладанием жесткости артериальной системы и с преобладанием периферического сосудистого сопротивления [8].

При известных параметрах сердечного выброса, ОПСС и интегральной жесткости у пациентов с АГ, возможно определение дифференцированных типов гемодинамики с оценкой основного звена кровообращения, ответственного за повышение АД. Это дает возможность проведения персонализированной антигипертензивной терапии с воздействием на данное звено гемодинамики [4].

Данный подход можно применять как при первичном назначении антигипертензивной терапии, так и при неконтролируемой АГ. При преобладании ОПСС мы рекомендуем использовать блокаторы кальциевых каналов, учитывая их прямое вазодилатирующее действие на артериолы. При преобладании жесткости артериальной системы необходимо к антигипертензивной терапии подключать мочегонные средства для снижения объема циркулирующей крови. Также у этой группы пациентов, вероятно, будет перспективным использование антагонистов рецепторов альдостерона, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в связи с наличием у них ангиопрокторного действия.

Применение β -блокаторов у пациентов с АГ неоднозначно, т.к. они в некоторых случаях могут привести даже к увеличению АД. Это связано с тем, что урежение сердечного ритма при приеме β -блокаторов может приводить к увеличению УО и КОУ, что и вызывает подъем АД. Особенно это актуально для пожилых пациентов с высокой жесткостью артериальной системы. В то же время, безусловно, у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения при тахи- и нормокардии применение β -блокаторов даст хороший терапевтический эффект, тогда как использование этих препаратов у пациентов с гипокинетическим типом гемодинамики при бради- и нормокардии не показано [8].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в разработке индивидуализированной антигипертензивной терапии на основе комплексной оценки интегральных показателей кровообращения пациента. Однако имеются объективные ограничения внедрения оценки дифференцированных типов гемодинамики в медицинскую практику. Так, если измерения сердечного выброса и ОПСС в клинике не представляет сложностей, то расчет КОУ по математической модели требует использования сложного математического аппарата и это затрудняет применение данного показателя в практическом здравоохранении. Таким образом, упрощение метода расчета КОУ позволило бы обеспечить более широкое внедрение данного метода в клинику.

В связи с этим целью нашего исследования явилась разработка нового метода расчета показателя интегральной жесткости артериальной системы — коэффициента объемной упругости.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных интегральных параметров гемодинамики (АД, ОПСС, УО, ЧСС и КОУ) 1660 пациентов с синусовым ритмом, которые были выбраны из базы данных случайным образом. Из них 60% составили женщины в возрасте от 18 до 90, $58,6 \pm 16,0$ ($M \pm \sigma$) лет; 40% —

мужчины в возрасте от 18 до 92, $53,5 \pm 17,7$ ($M \pm \sigma$) лет.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 898 человек с нормальным уровнем АД ($<140/90$ мм рт.ст.), средний возраст составил $47,3 \pm 17,1$ лет; 2-ю — 762 пациента с АГ, средний возраст — $65,4 \pm 10,8$ лет.

Методы исследования:

— ЧСС, САД и ДАД определяли в положении лежа при проведении эхокардиографического исследования;

— УО измеряли при эхокардиографии методом Симпсона;

— КОУ, ОПСС и СрАД вычисляли по модели А. Э. Терегулова [7];

— СР рассчитывали в дин/мл по формуле $1333 \times \text{ПАД} / \text{УО}$ [5];

— E_o рассчитывали в дин/мл по формуле: $E_o = \text{ОПСС} \times \text{ПАД} / (\text{СрАД} \times D)$, где D — продолжительность диастолы в сек, СрАД — среднегемодинамическое АД [6];

— продолжительность диастолы определяли по формуле Карпмана $D = 0,88 \times \text{RR} - 0,235$ в сек [9].

Методы статистической обработки. Результаты исследования обработаны с применением программы Statistica 8.0. Средние значения в исследовании представлены как $M \pm SD$. Среди методов обработки использовались простая статистика, корреляционный анализ Пирсона, линейная регрессия, сравнение количественных данных проводилось методом Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам было проведено исследование интегральных показателей гемодинамики, включая интегральную жесткость артериальной системы, определенную по математической модели А. Э. Терегулова (КОУ). Данные представлены в таблице 1. Показано, что пациенты 1-й и 2-й групп закономерно отличались по параметрам АД, сердечного выброса (УО и МОК) и ОПСС, они были достоверно выше у пациентов с АГ. Все параметры интегральной жесткости КОУ, СР и E_o у больных АГ также показали достоверно более высокие значения, чем у пациентов с нормальным АД. Таким образом, КОУ, СР и E_o однонаправленно отражают изменения жесткости артериальной системы при изменении АД. В то же время абсолютные значения СР и E_o значительно отличались от КОУ несмотря на то, что они имеют одну размерность — дин/мл и отражают один и тот же параметр — интегральную жесткость артериальной системы. В связи с этим невозможно использовать СР и E_o для выделения гемодинамических типов пациентов с преобладанием жесткости артериальной системы или с преобладанием периферического сопротивления, т.к. для определения дифференциро-

Таблица 1

Интегральные показатели гемодинамики у пациентов с нормальным уровнем АД и больных с АГ

Группы пациентов	Интегральные показатели гемодинамики (M±σ)										
	САД	ДАД	ПАД	СрАД	УО	МОК	ОПСС	КОУ	КОУ/ОПСС	СР	Ео
	мм рт.ст. M±SD	мм рт.ст. M±SD	мм рт.ст. M±SD	мм рт.ст. M±SD	мл M±SD	л/мин M±SD	дин°с/мл M±SD	дин/мл M±SD	дин/мл M±SD	дин/мл M±SD	дин/мл M±SD
1 группа (n=898)	121,3±77,1	77,1±7,9	44,2±8,7	97,0±6,58	68,9±17,7	5,11±1,42	1659±579	1257±509	0,78±0,24	926±366	1593±678
2 группа (n=762)	154,8±14,5	90,1±11,1	64,7±14,0	118,9±10,8	72,2±20,8	5,36±1,69	1968±715	1779±746	0,93±0,30	1308±534	2258±1002
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Все (n=1660)	136,7±20,1	83,1±11,5	54,6±15,4	107,1±14,0	70,5±19,2	5,22±1,56	1801±663	1496±681	0,85±0,28	1102±489	1899±905

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, Ео — суммарный модуль объемной упругости, КОУ — коэффициент объемной упругости, МОК — минутный объем кровообращения, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СР — системная ригидность, СрАД — среднегемодинамическое артериальное давление, УО — ударный объем, р — вероятность различий параметров между группами пациентов, определенная по критериям Стьюдента.

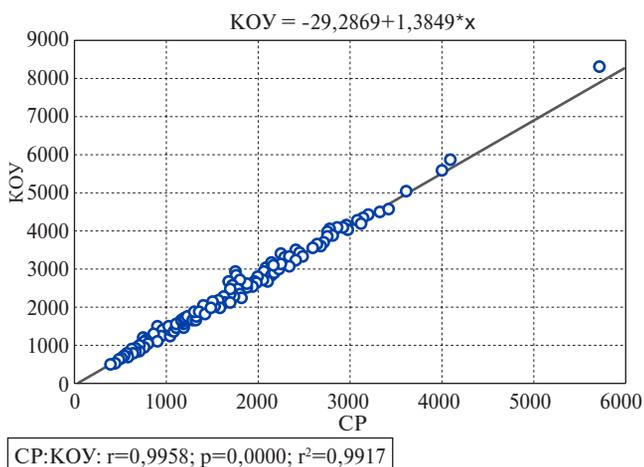


Рис. 1. График линейной регрессии КОУ от СР.
Сокращения: КОУ — коэффициент объемной упругости, СР — системная ригидность.

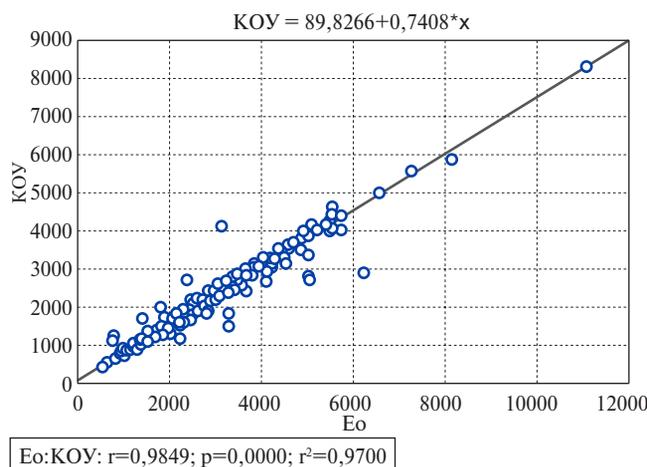


Рис. 2. График линейной регрессии КОУ от Ео.
Сокращения: КОУ — коэффициент объемной упругости, Ео — суммарный модуль объемной упругости.

ванных типов кровообращения необходимо соотносить значения показателя интегральной жесткости к ОПСС, для чего необходимо привести значения СР или Ео к показателю КОУ.

Для решения этой задачи мы изучили корреляционную связь между КОУ, СР и Ео. Выявлено, что КОУ имел сильную положительную корреляцию с СР ($r=0,996$, $p<0,001$) и с Ео ($r=0,985$, $p<0,001$). Методом регрессионного анализа построили график линейной зависимости КОУ от СР (рис. 1) и КОУ от Ео (рис. 2).

На рисунке 1 и рисунке 2 представлены графики линейной регрессии зависимости КОУ от СР и КОУ от Ео. Точками обозначены значения СР и КОУ каждого случая. На рисунке 1 подавляющее число значений располагаются на линии регрессии, что свидетельствует о высокой достоверности определения КОУ через СР по формуле линейной регрессии: $КОУ = 1,3849 \times СР - 29,3$. Подставляя расчет СР, получили формулу определения КОУ по данным ПАД в мм рт.ст. и УО в мл:

$$КОУ_{СР} \left(\frac{\text{дин}}{\text{мл}} \right) = 1846 \times \frac{\text{ПАД}}{\text{УО}} - 29,3$$

На рисунке 2 большинство точек расположено вдоль линии регрессии, но ряд значений находится вне этой линии, что говорит о наличии возможной ошибки при пересчете значений Ео в КОУ по формуле линейной регрессии:

$$КОУ_{Ео} \left(\frac{\text{дин}}{\text{мл}} \right) = 89,8 + 0,7408 \times Ео$$

Учитывая, что $Ео = \text{ОПСС} \times \text{ПАД} / (\text{СрАД} \times D)$, где D — продолжительность диастолического периода, формула расчета будет иметь следующий вид:

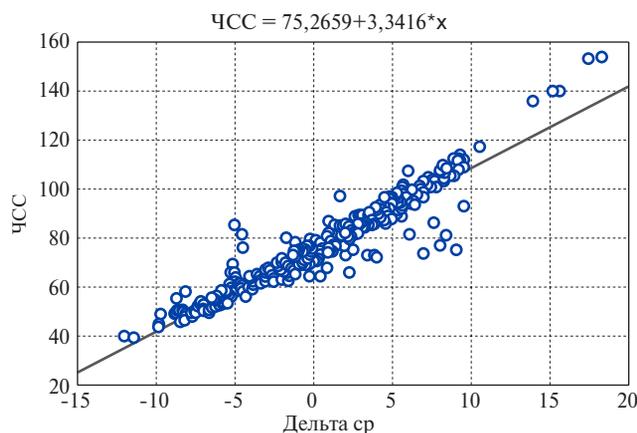
$$КОУ_{Ео} \left(\frac{\text{дин}}{\text{мл}} \right) = 89,8 + 0,7408 \times \frac{\text{ОПСС} \times \text{ПАД}}{\text{срАД} \times D}$$

По представленным выше формулам из данных СР и Ео рассчитали, соответственно, $КОУ_{СР}$ и $КОУ_{Ео}$, затем сравнили их с КОУ, полученным из модели. Определили ошибку расчета КОУ по новым методам в процентах и обозначили этот параметр как Дельта:

$$\text{Дельта}_{СР}(\%) = \frac{КОУ - КОУ_{СР}}{КОУ} \times 100$$

$$\text{Дельта}_{Ео}(\%) = \frac{КОУ - КОУ_{Ео}}{КОУ} \times 100$$

Для оценки причин ошибки провели корреляционный анализ с показателями гемодинамики.



Дельта СР: ЧСС: $r=0,9663$; $p=0,0000$; $r^2=0,9338$

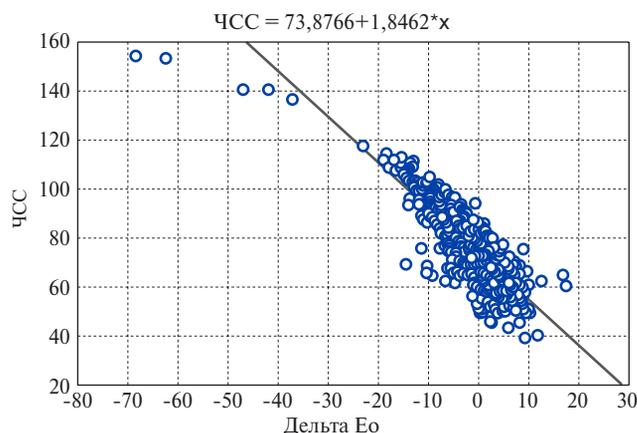
Рис. 3. График линейной регрессии ЧСС от Дельта СР (%).

Сокращения: СР — системная ригидность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Обнаружено, что Дельта СР и Дельта Ео имели сильную корреляционную связь с ЧСС ($r=0,966$, $p<0,001$ и $r=-0,819$, $p<0,001$, соответственно). Построили графики линейной регрессии ЧСС от Дельта СР и Дельта Ео (рис. 3, 4).

На рисунке 3 представлена зависимость ЧСС от Дельта СР, где подавляющее число точек расположено на линии регрессии. По формуле линейной регрессии: $ЧСС = 75,3 + 3,3416 \cdot x$ Дельта СР можно рассчитать ЧСС, при котором возникает та или иная ошибка. Так, при ЧСС = 75 уд./мин Дельта СР стремится к нулю, при ЧСС 60-90 уд./мин ошибка составляет $\pm 5\%$, а при ЧСС 90-110 и 40-60 уд./мин $\pm 10\%$. Таким образом, представленная формула расчета КОУ от СР дает наиболее точные результаты с ошибкой $\pm 5\%$ при ЧСС от 60 до 90 уд./мин. При тахикардии и брадикардии ошибка становится больше $\pm 5\%$, в этих случаях необходимо рассчитывать КОУ по математической модели А. Э. Терегулова.

График линейной регрессии ЧСС от Дельта Ео представлен на рисунке 4. Показано, что, несмотря на то, что в основном точки значений расположены на линии регрессии, достаточно большое их количество находится вне графика, что говорит о меньшей степени зависимости Дельта Ео от ЧСС, чем в предыдущем случае. Это также подтверждает более низкий коэффициент корреляции зависимости Дельта Ео от ЧСС ($r=-0,819$) относительно Дельта СР от ЧСС ($r=0,966$). Таким образом, очевидно, что на ошибку расчёта КОУ через Ео влияет не только ЧСС, но и другие факторы. Расчет Ео отличается от формулы СР учетом продолжительности диастолы (D), которую мы рассчитывали по линейной формуле Карпмана от интервала RR. Вероятно, что линейная зависимость сохраняется только при нормокардии, при учащении сердечного ритма она нарушается. Продолжительность диастолы также зависит от систолической и диастолической функции левого же-



Дельта Ео: ЧСС: $r=-0,8186$; $p=0,0000$; $r^2=0,6702$

Рис. 4. График линейной регрессии ЧСС от Дельта Ео (%).

Сокращения: Ео — суммарный модуль объемной упругости, ЧСС — частота сердечных сокращений.

лудочка, поэтому при выраженной сердечной недостаточности, диастолической дисфункции, тахикардии или брадикардии любые расчеты D по линейной формуле будут недостоверны. В этих случаях требуется прямое измерение продолжительности диастолы при эхокардиографическом исследовании.

Ограничения исследования. Интегральная (системная) жесткость является суммарным показателем ригидности всех артерий как эластического, так и мышечного типа, в отличие от регионарной артериальной жесткости, которая стандартно определяется по скорости пульсовой волны и оценивает упругоэластические свойства только аорты — артерии эластического типа. Интегральная жесткость определяет гемодинамический механизм повышения АД и клиническую форму АГ. Так, известно, что основной причиной развития изолированной систолической АГ является высокая интегральной жесткость артериальной системы. Изучение регионарной жесткости в клинике имеет значение, в основном, для оценки рисков развития сосудистых осложнений — мозговых инсультов и инфарктов миокарда. Нет прямой однозначной связи между регионарной и интегральной жесткостью, хотя взаимовлияние, несомненно, существует. Известно множество примеров, когда при наличии мультифокального атеросклероза и высокой регионарной жесткости по данным скорости пульсовой волны на аорте, у пациентов не наблюдалась АГ.

Интегральную жесткость нельзя измерить, ее, как и ОПСС, можно только рассчитать из гемодинамических параметров. Для этих целей используются различные подходы, в т.ч. расчеты по математическим моделям сердечно-сосудистой системы. Это наиболее точный метод, т.к. он учитывает множество параметров и их сложное взаимоотношение. В то же время в клинической практике использование метода расчета с помощью математических моделей затруднено из-

за его сложности. В связи с этим мы, используя расчет по математической модели А. Э. Тергулова как референтный метод, вывели новую формулу, имеющую высокую достоверность при нормокардии, которую рекомендуем использовать в практической работе при обследовании пациентов с АГ.

$КОУ_{ср} \left(\frac{\text{дин}}{\text{мл}} \right) = 1846 \times \frac{\text{ПАД}}{\text{УО}} - 29,3$ имеет достоверность расчета 95% при ЧСС от 60 до 90 уд./мин.

Необходимо отметить, что для расчета КОУ параметры АД и УО измеряются во время эхокардиографического обследования в положении лежа.

Заключение

Интегральная жесткость артериальной системы является, наряду с сердечным выбросом и ОПСС, гемодинамическим фактором, определяющим уровень АД. Оценка интегральной жесткости у пациентов с АГ позволяет определить гемодинамические типы кровообращения и выявить звено гемодинамики, ответственное за повышение АД, что открывает возможности к персонализированной терапии АГ. Наиболее точным является показатель интегральной

жесткости артериальной системы — КОУ, рассчитанный по математической модели А. Э. Тергулова, разработанной на основе эластического резервуара Франка. Сравнительный анализ других показателей интегральной жесткости — СР и Ео, выявил сильную положительную корреляционную связь КОУ с СР ($r=0,996$, $p<0,001$) и с Ео ($r=0,985$, $p<0,001$). Методом линейного регрессионного анализа получена формула расчета КОУ из значений СР, которая имеет высокую точность расчета при ЧСС от 60 до 90 уд./мин, ошибка составила не более $\pm 5\%$. При тахикардии и брадикардии ошибка превышает $\pm 5\%$, в этих случаях необходимо рассчитывать КОУ по математической модели А. Э. Тергулова.

Расчет КОУ из Ео при использовании значений D, вычисленных по формуле Карпмана, не дает достаточно достоверного результата и, вероятно, требуется прямое измерение продолжительности диастолы эхокардиографическим методом.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11):e004271. doi:10.1161/JAHA.116.004271.
2. Nikitin YuP, Lapitskaya IV. Arterial stiffness: indicators, determination methods and methodological difficulties. *Kardiologiya.* 2005;45(11):113-20. (In Russ.) Никитин Ю. П., Лапицкая И. В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности. *Кардиология.* 2005;45(11):113-20.
3. Spronck B, Humphrey JD. Arterial stiffness: different metrics, different meanings. *Journal of Biomechanical Engineering.* 2019;141(9):091004. doi:10.1115/1.4043486.
4. Teregulov YuE. To a technique of definition of types of central hemodynamic in clinical practice. *Prakticheskaya meditsina.* 2011;4(52):138-40. (In Russ.) Тергулов Ю. Э. К методике определения типов центральной гемодинамики в клинической практике. *Практическая медицина.* 2011;4(52):138-40.
5. Van Bortel LM, Dupres D, Stormsham-Kool MJ, et al. Clinical application of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15:445-52. doi:10.1016/s0895-7061(01)02326-3.
6. Savitskiy NN. Biophysical fundamentals of blood circulation and clinical methods for the study of hemodynamics. Moscow: Medicine, 1974. p. 307. (In Russ.) Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Москва: Медицина, 1974. с. 307.
7. Teregulov YuE, Teregulov AE. The rigidity of the arterial system as a risk factor for cardiovascular events: methods of assessment. *Prakticheskaya meditsina.* 2011;4(52):133-7. (In Russ.) Тергулов Ю. Э. Тергулов А. Э. Жесткость артериальной системы как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки. *Практическая медицина.* 2011;4(52):133-7.
8. Teregulov YuE, Mayanskaya SD, Teregulova ET. Determination of differentiated hemodynamics types based on the assessment of integral circulation indicators in healthy people and patients with hypertension. *Kazanskii Medicinskii Jurnal.* 2015;96(6):911-7. (In Russ.) Тергулов Ю. Э., Маянская С. Д., Тергулова Е. Т. Определение дифференцированных типов гемодинамики на основе оценки интегральных показателей кровообращения у здоровых людей и пациентов с артериальными гипертензиями. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(6):911-7. doi:10.17750/KMJ2015-911.
9. Kubyshkin VF. *Cardiodynamic phase syndromes.* Kiev: Health, 1983. p. 192. (In Russ.) Кубышкин В. Ф. Кардиодинамические фазовые синдромы. Киев: Здоров'я, 1983. с.192.

Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

Голухова Е. З.¹, Сливнева И. В.¹, Рыбка М. М.¹, Мамалыга М. Л.¹, Алехин М. Н.², Ключников И. В.¹, Антонова Д. Е.¹, Марапов Д. И.³

Цель. Выяснение прогностической роли расчетного систолического давления в легочной артерии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. Проводилось ретроспективное исследование пациентов с подтвержденной COVID-19 (полимеразная цепная реакция, тест на антитела), находящихся на стационарном лечении. Максимальный срок наблюдения составил 63 дня. В исследование было включено 108 пациентов, из них 62 мужчины и 46 женщин, средний возраст составил 62,9±15,5 лет. При поступлении: средний балл по шкале NEWS — 6,0, насыщение крови кислородом 92%. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование проводилось по согласованному протоколу с применением стандартных доступов и их модифицированных позиций с использованием ультразвуковой системы Vivid E9 (GE Healthcare). Количественные измерения выполнялись согласно действующим рекомендациям ASE и EACVI. Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation).

Результаты. С помощью метода CHAID разработано дерево классификации, определен наиболее сильный предиктор неблагоприятного исхода (расчетное систолическое давление в легочной артерии (рСДЛА)), установлены пороговые значения показателя рСДЛА, сопряженные с возрастанием рисков смертельного исхода — 42 мм рт.ст. и 50 мм рт.ст. Сформированы 3 группы пациентов на основании ключевого параметра ($\leq 41,0$ мм рт.ст., 42–49 мм рт.ст. и ≥ 50 мм рт.ст.). Увеличение риска летального исхода отмечено во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой пациентов и составило 31,8% и 70% vs 3,9%, соответственно. Также отмечена корреляция между тяжестью поражения легочной паренхимы по данным компьютерного томографического исследования и исследуемыми группами пациентов (36% [30–49] — 1 группа, 50% [36–76] — 2 группа и 84% [56–92] — 3 группа, $p=0,001$). Во 2 и 3 группах пациентов достоверно чаще наблюдались осложнения: острый респираторный дистресс-синдром, острая сердечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, венозные тромбозы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В 3 группе достоверно чаще по сравнению с 1 группой пациентов развивалась острая почечная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа.

Заключение. Комплексное ЭхоКГ исследование показало свою доступность и безопасность в оценке состояния пациентов с COVID-19, позволив получить релевантную информацию относительно состояния легочной гемодинамики. Трансторакальное ЭхоКГ исследование снизило риски осложнений от инвазивных методов оценки легочного русла и позволило отказаться от использования катетера Сван-Ганца у исследуемой группы пациентов. В результате полученных данных отмечена взаимосвязь между ростом рСДЛА и тяжестью клинической картины, выраженностью повреждения легочной ткани по данным инструментальных исследований, изменениями в лабораторных анализах крови, тяжестью коморбидного фона, возрастанием потребности в респираторной поддержке, что, в конечном счете, сопровождалось высоким уровнем осложнений и неблагоприятными исходами.

Ключевые слова: трансторакальное эхокардиографическое исследование, эхокардиография, расчетное систолическое давление в легочной артерии, COVID-19, предиктор неблагоприятного исхода, прогностическая модель, легочная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, исполняющая обязанности директора, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Сливнева И. В.* — к.м.н., н.с. группы экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0001-7935-7093, Рыбка М. М. — д.м.н., зам. директора по анестезиологии и реаниматологии, зав. отделением анестезиологии и реанимации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0003-2663-2236, Мамалыга М. Л. — д.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-7444-9930, Алехин М. Н. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, вице-президент РАСУДМ, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528, Ключников И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца и малоинвазивной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-8652-9639, Антонова Д. Е. — врач-ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4682-1440, Марапов Д. И. — к.м.н., преподаватель учебно-методического центра “Бережливые технологии в здравоохранении”, ORCID: 0000-0003-2583-0599.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): slivneva@mail.ru

ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛР — легочная регургитация, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТР — трикуспидальная регургитация, ЦМПКИ — Центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, FAC RV — фракционное изменение площади правого желудочка, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, LS — продольная деформация, SpO₂ — насыщение крови кислородом, STE — спекл-трекинг эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 06.10.2020

Рецензия получена 16.11.2020

Принята к публикации 19.11.2020



Для цитирования: Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Марапов Д. И. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4136. doi:10.15829/1560-4071-2020-4136

Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19Golukhova E. Z.¹, Slivneva I. V.¹, Rybka M. M.¹, Mamalyga M. L.¹, Alekhin M. N.², Klyuchnikov I. V.¹, Antonova D. E.¹, Marapov D. I.³

Aim. To determine the predictive role of estimated pulmonary artery systolic pressure (ePASP) in COVID-19 patients.

Material and methods. A retrospective study of inpatients with documented COVID-19 infection was carried out. Maximal follow-up period was 63 days. The study included 108 patients (men, 62; women, 46; mean age, 62.9±15.5 years). At admission, mean NEWS score was 6.0, blood oxygen saturation — 92%. Echocardiography was performed according to standard protocol using Vivid E9 ultrasound system (GE Healthcare). Quantitative measurements were performed according to the current ASE and EACVI guidelines. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v.26 software (developed by IBM Corporation).

Results. Using the CHAID technique, a classification tree was developed and the strongest predictor of an unfavorable outcome was determined (ePASP). Threshold ePASP values, associated with an increased mortality risk were established (42 mm Hg and 50 mm Hg). Three groups of patients were selected based on the main predictor (≤ 41.0 mm Hg, 42-49 mm Hg and ≥ 50 mm Hg). The increased mortality risk was noted in groups 2 and 3 compared to group 1 of patients and amounted to 31.8% and 70% versus 3.9%, respectively. There was also a correlation between the severity of CT lung parenchymal lesions according to computed tomography and the study groups of patients (36% [30-49%] — group 1, 50% [36-76%] — group 2, and 84% [56-92%] — group 3, $p=0.001$). In groups 2 and 3, the following complications were significantly more frequent: acute respiratory distress syndrome, acute heart failure, multiple organ system failure, venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation. In group 3, acute renal failure and systemic inflammatory response syndrome developed significantly more often than in group 1.

Conclusion. A comprehensive echocardiography has proven its availability and safety in assessing the condition of COVID-19 patients, allowing to obtain relevant information on pulmonary hemodynamics. Transthoracic echocardiography reduced the risk of complications from invasive diagnostic methods and allowed to abandon the use of the Swan-Ganz pulmonary artery catheter in the studied group

of patients. As a result, a relationship was noted between the increase of ePASP and the severity of clinical performance and lung tissue damage according to computed tomography, changes in laboratory blood tests, the severity of the comorbid profile, an increase in respiratory support need.

Key words: transthoracic echocardiography, echocardiography, estimated pulmonary artery systolic pressure, COVID-19, predictor of unfavorable outcome, prognostic model, pulmonary hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow;

²Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Slivneva I. V.* ORCID: 0000-0001-7935-7093, Rybka M. M. ORCID: 0000-0003-2663-2236, Mamalyga M. L. ORCID: 0000-0002-7444-9930, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528, Klyuchnikov I. V. ORCID: 0000-0002-8652-9639, Antonova D. E. ORCID: 0000-0002-4682-1440, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599.

*Corresponding author: slivneva@mail.ru

Received: 06.10.2020 **Revision Received:** 16.11.2020 **Accepted:** 19.11.2020

For citation: Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Rybka M. M., Mamalyga M. L., Alekhin M. N., Klyuchnikov I. V., Antonova D. E., Marapov D. I. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4136. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4136

Выяснение фундаментальных механизмов, запускающих изменения в легочных сосудах, сопровождающихся развитием легочной гипертензии (ЛГ), остается одной из актуальных проблем кардиологии и кардиохирургии. Согласно современной теории патогенеза ЛГ, эндотелиальная дисфункция [1] приводит к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами, с дальнейшим преобладанием гипоксической вазоконстрикции малого круга кровообращения [2]. При этом формируется так называемый порочный круг, смысл которого заключается в повреждении эндотелия, выделении хемотаксинов, под действием которых происходит миграция гладкомышечных клеток в интиму сосуда, что вызывает его ремоделирование и, в конце концов, нарастание сосудистой обструкции и облитерации [3]. Согласно данным разных авторов [4-6], первопричиной этих нарушений являются местные воспалительные тромботические или тромбоэмболические процессы. Например, предполагается, что тромбообразование в микроциркуляторном русле легких при новой коронаривирусной инфекции (COVID-19) возникает из-за блокады антитромботического пути ACE2/Ang-(1-7)/Mas-рецептора и уве-

личения прокоагулянтной активности, опосредованной через ангиотензин II [7]. Следует отметить, что использование положительного давления в конце выдоха при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) также приводит к росту легочного давления [8].

Анализируя результаты трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) нами была выявлена взаимосвязь между прогрессированием коронаривирусной пневмонии по клинко-инструментальным данным и ЛГ.

Цель исследования: выяснение прогностической роли систолического давления в легочной артерии (ЛА) у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Ретроспективное исследование проводилось на базе Центра медицинской помощи пациентам с COVID-19 (ЦМПКИ). Локальный этический комитет при ЦМПКИ провел экспертизу клинического исследования и одобрил его проведение. В первичный анализ вошло 142 пациента с подтвержденной COVID-19 (полимеразная цепная реакция, тест на антитела), которым было выполнено ЭхоКГ. Критериями исключения из исследования являлись:

Таблица 1

Характеристика пациентов с COVID-19, включенных в исследование

Показатель	Всего (n=108)
Возраст, полных лет (M±SD)	62,9±15,5
Пол:	
— мужской, абс. (%)	62 (57,4)
— женский, абс. (%)	46 (42,6)
ППТ, м ² (Me [Q ₁ -Q ₃])	2,00 [1,84-2,13]
Систолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	125 [117-130]
Диастолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	78 [70-80]
Частота сердечных сокращений (Me [Q ₁ -Q ₃])	79 [69-88]
Характеристики ритма	
Синусовый, абс. (%)	89 (82,4)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	16 (14,8)
ЭКС, абс. (%)	3 (2,8)
NEWS (Me [Q ₁ -Q ₃])	6,0 [5,0-7,0]
SpO ₂ поступление ЦМПКИ, % (Me [Q ₁ -Q ₃])	92 [92-93]
Сахарный диабет, абс. (%)	19 (17,6)
Бронхиальная астма, абс. (%)	9 (8,3)
ХОБЛ, абс. (%)	12 (11,1)
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	8 (7,4)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	79 (73,1)
ОНМК, абс. (%)	14 (13,0)
Дисциркуляторная энцефалопатия, абс. (%)	15 (13,9)
Онкологические заболевания, абс. (%)	18 (16,7)
Ревматоидный артрит, абс. (%)	3 (2,8)
Курение, абс. (%)	4 (3,7)

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ППТ — площадь поверхности тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦМПКИ — Центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, ЭКС — электрокардиостимулятор, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, SpO₂ — насыщение крови кислородом.

систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса <50%, признаки асинергии миокарда, перенесенный инфаркт миокарда), операции на сердце в анамнезе, пороки митрального и/или аортального клапана, тромбоэмболия ЛА, стенозирование или признаки обструкции выводного тракта правого желудочка (ПЖ), тяжесть поражения легочной паренхимы <25% по данным компьютерной томографии (КТ), гемодинамический шок на момент исследования, отсутствие удовлетворительного акустического окна. В окончательный анализ было включено 108 пациентов за максимальный период наблюдения 63 дня. Медиана срока наблюдения составила 13 сут. [12-17]. Всем пациентам выполняли рентгенографию, компьютерное томографическое исследование грудной клетки и комплексное (ЭхоКГ) исследование, выполняли необходимый набор клинико-лабораторных анализов.

Средний возраст пациентов составлял 62,9±15,5 лет, 57,4% из которых были мужчины, основные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Медиана срока госпитализации пациентов от начала заболевания составляла 8 сут. [6-11]. Госпитальная летальность пациентов, включенных в исследование, составила 15,7% (17 случаев).

Пациентам проводили этиотропную терапию по схеме в зависимости от тяжести исходного состояния при поступлении, антибиотикопрофилактику с целью исключить присоединение бактериальной инфекции. При прогрессировании коронавирусной инфекции добавляли иммуносупрессивную терапию (тоцилизумаб, глюкокортикостероиды). Всем пациентам проводили базовую антикоагулянтную терапию низкофракционным гепарином, терапию коморбидных заболеваний.

Эхокардиографический протокол исследования. Комплексное трансторакальное ЭхоКГ исследование с акцентом на легочную гемодинамику выполняли по определенному согласованному протоколу с применением стандартных доступов и их модифицированных позиций с использованием ультразвуковой системы Vivid E9 (GE Healthcare). Количественные измерения выполняли в соответствии с действующими рекомендациям ASE и EACVI [9]. Кроме того, проводили запись изображений и кино-петель для последующего анализа и сокращения времени экспозиции.

Измерения сократительной функции ЛЖ выполняли с помощью бипланового алгоритма Симпсон. Для оценки сократительной функции ПЖ использовали показатели FAC RV (изменение фракционной площади ПЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа в позиции на 4 камеры) и TAPSE (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана в М-режиме из верхушечного доступа в позиции на 4 камеры). Размеры и объемы правых и левых камер

сердца измеряли в позиции на 4 камеры из верхушечного доступа.

Для анализа продольной деформации свободной стенки ПЖ — LS RV 2D STE использовался двумерный недоплеровский стрейн, основанный на серошкальном В-модальном изображении (STE — спекл-трекинг эхокардиография). Запись кинопетель проводилась в режиме AFI (Automatic Functional Imaging) с частотой кадров 60 кадров/сек и более. Далее обводили границы эндокарда и эпикарда свободной стенки ПЖ и, соответственно, выбирали зону интереса с последующей корректировкой толщины стенки. После чего программа автоматически выделяла сегменты ПЖ. Согласно текущим рекомендациям ASE и EACVI [9, 10], при анализе использовали абсолютные величины LS RV, т. е. неотрицательные числа.

Степень трикуспидальной регургитации (TR) определяли как незначительную, умеренно-выраженную и тяжелую на основе комплексной доплерографической оценки, ширины vena contracta в ортогональных плоскостях, площади потока регургитации и радиуса PISA в режиме цветового доплера.

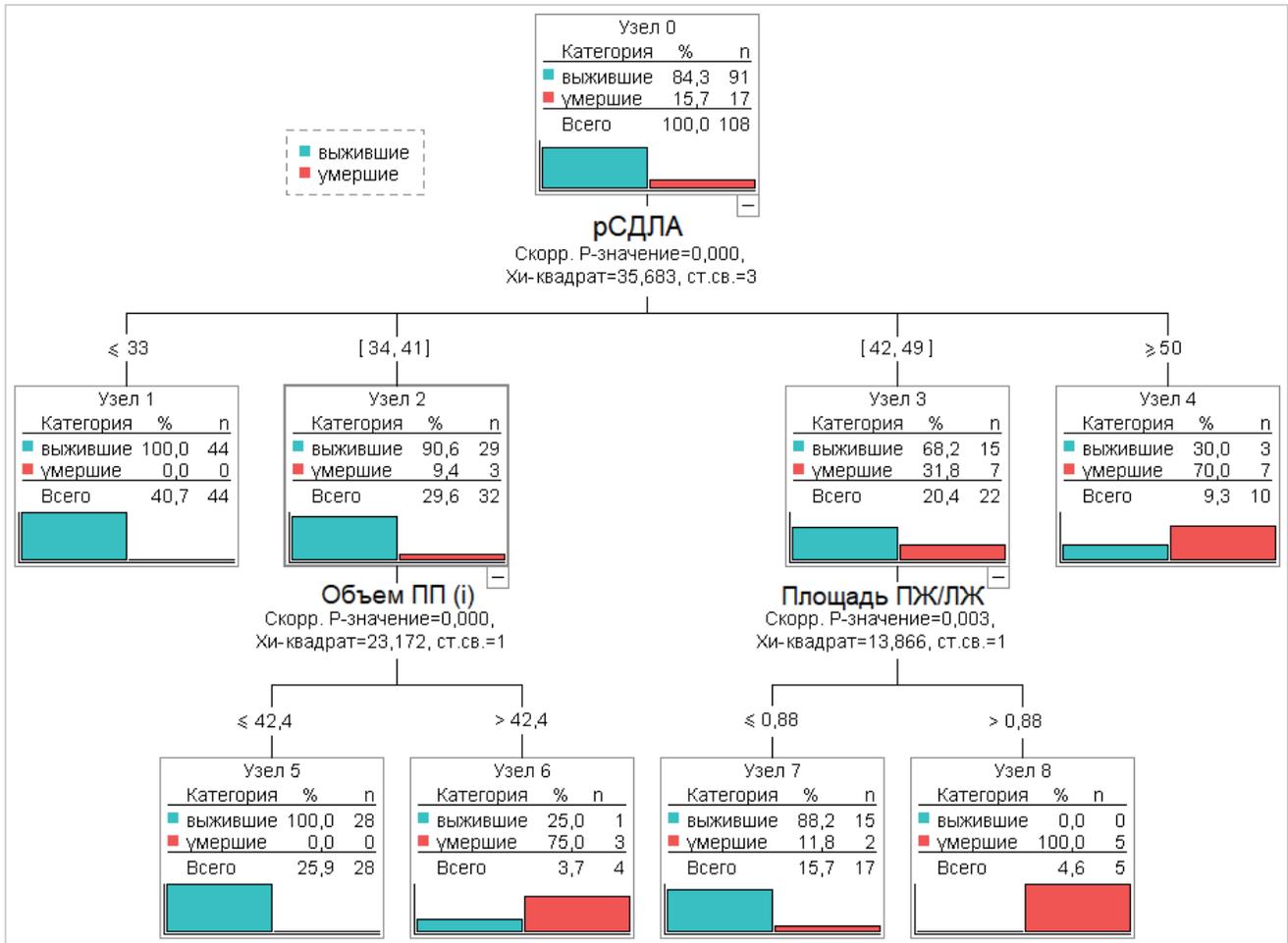


Рис. 1. Дерево классификации исследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца по данным ЭхоКГ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии.

ровского картирования, плотности и замкнутости спектрограммы потока ТР в непрерывно-волновом доплеровском режиме, а также характеристик антеградного трикуспидального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме [11, 12].

Расчетное среднее систолическое давление в ЛА (рСДЛА) определяли с помощью непрерывно-волновой доплерографии по формуле: $рСДЛА = 4 \times V_{max} TR^2 + \text{давление в правом предсердии (ПП)}$, где $V_{max} TR$ — максимальная скорость трикуспидальной регургитации [13, 14]. Среднее давление в легочной артерии (срДЛА) рассчитывали по формуле: $срДЛА = 4 \times V_{max} ЛР^2 + \text{давление в ПП}$, где $V_{max} ЛР$ — максимальная скорость раннего диастолического пика ЛР в режиме непрерывно-волновой доплерографии [15]. Давление в ПП определяли путем измерения максимального диаметра нижней полой вены (НПВ) в конце выдоха, на 0,5–3,0 см выше устья [13] и степени ее инспираторного коллапса. При спаде-нии НПВ >50% и ее диаметре <2,0 см, давление

в ПП считалось нормальным (равным 5 мм рт.ст.), при спадении <50% или диаметре НПВ свыше 2,0 см — 15 мм рт.ст., при отсутствии реакции НПВ на вдох и выраженной дилатации НПВ (>2,5 см) — 20 мм рт.ст. [16]. Все показатели давления получали у пациентов в состоянии покоя.

Для расчета давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) использовали формулу: $ДЗЛК = 1,24 \times (E/e') + 1,9$, где E — максимальная скорость раннего пика антеградного трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме, e' — среднее значение скоростей движения септальной и латеральной сторон митрального кольца в раннюю диастолу в импульсно-волновом режиме тканевой доплерографии [17].

Выполнение ЭхоКГ исследования в условиях COVID-19. Весь медицинский персонал был обеспечен средствами индивидуальной защиты в соответствии с действующими стандартами Всемирной организации здравоохранения [18] и первоначальных инструкций [19]. Ультразвуковое исследование

Таблица 2

Характеристики терминальных узлов (групп), полученных в результате классификации исследуемых

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Летальность, (%)	Индекс, (%)
1	рСДЛА ≤ 33 мм рт.ст.	44 (40,7)	0,0	0,0
5	рСДЛА 34-41 мм рт.ст., Объем ПП _{максимальный (i)} (2D) $\leq 42,4$ мл/м ²	28 (25,9)	0,0	0,0
7	рСДЛА 42-49 мм рт.ст., Площадь ПЖ/ЛЖ (2D) $\leq 0,88$	17 (15,7)	11,8	74,7
4	рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст.	10 (9,3)	70,0	444,7
6	рСДЛА 34-41 мм рт.ст., Объем ПП _{максимальный (i)} (2D) $> 42,4$ мл/м ²	4 (3,7)	75,0	476,5
8	рСДЛА 42-49 мм рт.ст., Площадь ПЖ/ЛЖ (2D) $> 0,88$	5 (4,6)	100,0	635,3

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, i — индексированный (индекс — отношение процента наблюдений в узле к проценту наблюдений по выборке в целом).

проводилось исключительно среди пациентов с подтвержденной COVID-19 во избежание потенциального распространения инфекции среди отрицательных случаев выявления [20]. Обработка ультразвукового аппарата проводилась согласно рекомендациям после каждого пациента [21, 22].

Статистическая обработка. Систематизация исходной информации была введена в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation).

Проверка количественных показателей на нормальность распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка, также анализировались гистограммы распределения данных. Нормально распределенные показатели описывались с помощью средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). При отсутствии нормального распределения данные представлялись с помощью медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1-Q_3]$). Категориальные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение нормально распределенных количественных показателей выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (post-hoc анализ проводился с помощью критерия Тьюки при однородных дисперсиях или с помощью критерия Геймса-Хауэлла при неоднородных дисперсиях). При отсутствии нормального распределения сравнение количественных показателей выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса (post-hoc анализ — с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони). Сравнение категориальных показателей выполнялось с помощью точного критерия Фишера для многопольных таблиц с post-hoc анализом по методу хи-квадрат Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга.

Для оценки влияния различных предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца

по данным ЭхоКГ исследования, на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 было разработано дерево классификации с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) как одного из автоматизированных методов многомерного анализа, используемых для классификации или расщепления выборок на основе набора предикторов.

Результаты

На первом этапе, на основании полученных данных, было разработано следующее дерево классификации методом CHAID (рис. 1).

Из 108 пациентов с подтвержденной COVID-19, 91 пациент выжил и 17 пациентов скончались. Общая частота летальных исходов среди исследуемых составила 15,7%. В результате проведенного анализа были выделены 6 окончательных решений, характеристики которых представлены в таблице 2.

Терминальные узлы 1 и 5, в которых не было ни одного случая смерти пациента, были отнесены к категории низкого риска летального исхода, узлы 7, 4, 6 и 8 — к категории высокого риска летального исхода. Из последних, узел 4, отличающийся изменениями единственного параметра — рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст., характеризовался уровнем летальности 70%. Узлы 6 и 8 отличались 75% и 100% уровнем летальности, соответственно. При рСДЛА 42-49 мм рт.ст. модулирующим предиктором летальности являлось отношение площади ПЖ/ЛЖ. Так, при отношении $< 0,88$ летальность составила 11,8% (7 узел). При отношении $> 0,88$ — летальность в исследуемой совокупности оказалась абсолютной (8 узел).

Чувствительность полученной модели составила 95,6%, специфичность — 88,2%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной составил $94,4 \pm 2,2\%$.

На основании проведенного многомерного анализа ЭхоКГ мы выделили 2 пороговых значения

рСДЛА в качестве маркера повышения уровня летальности (42 мм рт.ст. и 50 мм рт.ст.) и вторым этапом сформировали 3 группы пациентов согласно корневому параметру. В 1 группе пациентов показатель составлял ≤ 41 мм рт.ст., во 2 группе — 42-49 мм рт.ст. и в 3 группе — ≥ 50 мм рт.ст. В соответствии с деревом классификации летальность в 1 группе составляла 3,9%, во 2 группе — 31,8%, в 3 группе — 70,0%. Далее был проведен межгрупповой сравнительный анализ (табл. 3, 4).

Клиническая характеристика. Возраст пациентов статистически значимо отличался в сравниваемых группах с преобладанием во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой пациентов. Статистически значимых различий по полу и площади поверхности тела выявлено не было. Отмечена тенденция к увеличению показателя шкалы NEWS во 2 и 3 группе по сравнению с 1 группой. Медиана SpO₂ при поступлении была ниже в 3 группе и составила 90%, тем не менее при межгрупповом сравнении статически достоверных различий получено не было.

Сопутствующая патология. Среди сопутствующей патологии в 3 группе пациентов по сравнению с 1 группой статистически чаще встречалась артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, перенесенные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Дисциркуляторная энцефалопатия достоверно чаще встречалась во 2 и 3 группе и отмечалась у трети пациентов по сравнению с 1 группой.

Госпитальный период. Статистически значимая разница была выявлена по тяжести поражения легоч-

ной ткани (КТ-диагностика): 36% в 1 группе, 50% во 2 группе и 84% в 3 группе пациентов.

По данным лабораторной диагностики во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой имело место статистически значимое снижение показателей гемоглобина и эритроцитов крови, двукратное увеличение медианы показателя D-димера, увеличение C-реактивного белка (в 4,8 раз во 2 группе и в 12,7 раз в 3 группе), лактатдегидрогеназы (в 1,4 раза во 2 группе и в 2,1 раз в 3 группе). Снижение количества тромбоцитов во 2 группе оказалось статистически значимо ($p=0,028$) по сравнению с 1 группой пациентов.

Во 2 и 3 группах достоверно чаще, чем в 1 группе пациентов наблюдались респираторный дистресс-синдром, острая сердечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, венозные тромбозы. Дополнительно в 3 группе статистически значимо по сравнению с 1 группой наблюдалась острая почечная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа. Достоверная разница была выявлена между 2 и 3 группами по таким осложнениям, как острая сердечная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания чаще наблюдали во 2 группе по сравнению с 1 группой.

Потребность в ИВЛ была статистически значимо выше во 2 группе (36,4%) по сравнению с 1 группой (3,9%) и отмечалась у подавляющего большинства пациентов 3 группы (80,0%). Методы эфферентной терапии также достоверно чаще применялись во 2

Таблица 3

Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа ≤ 41 мм рт.ст. (n=76)	2 группа 42-49 мм рт.ст. (n=22)	3 группа ≥ 50 мм рт.ст. (n=10)	p
<i>Клиническая характеристика</i>				
Возраст, полных лет (M \pm SD)	59,6 \pm 14,7	70,6 \pm 16,8	71,2 \pm 8,2	0,001* p ₁₋₂ =0,024* p ₁₋₃ =0,004*
Пол:				0,378
— мужской, абс. (%)	47 (61,8)	10 (45,5)	5 (50,0)	
— женский, абс. (%)	29 (38,2)	12 (54,5)	5 (50,0)	
ППТ, м ² (Me [Q ₁ -Q ₃])	2,02 [1,87-2,13]	1,86 [1,73-2,03]	2,05 [1,96-2,20]	0,099
Систолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	125 [120-130]	125 [116-135]	125 [119-130]	0,966
Диастолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	80 [70-85]	75 [69-79]	74 [60-80]	0,071
Частота сердечных сокращений (Me [Q ₁ -Q ₃])	80 [70-89]	69 [63-89]	77 [70-86]	0,237
Характеристики ритма	Синусовый, абс. (%)	68 (89,5)	5 (50,0)	0,004* p ₁₋₃ =0,003*
	Фибрилляция предсердий, абс. (%)	7 (9,2)	5 (22,7)	0,018* p ₁₋₃ =0,018*
	ЭКС, абс. (%)	1 (1,3)	1 (4,5)	0,123
NEWS (Me [Q ₁ -Q ₃])	6,0 [5,5-7,0]	6,5 [5,0-7,0]	7,0 [6,0-8,0]	0,79
SpO ₂ поступление ЦМПКИ, % (Me [Q ₁ -Q ₃])	93 [92-93]	92 [90-93]	90 [86-93]	0,06

Таблица 3. Продолжение

Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа ≤41 мм рт.ст. (n=76)	2 группа 42-49 мм рт.ст. (n=22)	3 группа ≥50 мм рт.ст. (n=10)	p
Сопутствующая патология				
Сахарный диабет, абс. (%)	11 (14,5)	4 (18,2)	4 (40,0)	0,144
Бронхиальная астма, абс. (%)	5 (6,6)	0 (0,0)	4 (40,0)	0,005* p ₁₋₃ =0,001*
ХОБЛ, абс. (%)	4 (5,3)	4 (18,2)	4 (40,0)	0,003* p ₁₋₃ =0,001*
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	3 (3,9)	3 (13,6)	2 (20,0)	0,05
Артериальная гипертензия, абс. (%)	51 (67,1)	18 (81,8)	10 (100)	0,043* p ₁₋₃ =0,031*
ОНМК, абс. (%)	6 (7,9)	4 (18,2)	4 (40,0)	0,011* p ₁₋₃ =0,009*
Дисциркуляторная энцефалопатия, абс. (%)	5 (6,6)	7 (31,8)	3 (30,0)	0,002* p ₁₋₂ =0,004* p ₁₋₃ =0,025*
Онкологические заболевания, абс. (%)	13 (17,1)	4 (18,2)	1 (10,0)	1,0
Ревматоидный артрит, абс. (%)	1 (1,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,209
Курение, абс. (%)	4 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,417
Характеристика пребывания в стационаре				
Поступление в ОРИТ, абс. (%)	4 (5,3)	5 (22,7)	2 (20,0)	0,026* p ₁₋₂ =0,037*
Перевод в ОРИТ, абс. (%)	7 (9,2)	8 (36,4)	6 (60,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
Количество койко-дней, сут. (Ме [Q ₁ -Q ₃])	13 [12-16]	14 [10-17]	15 [11-19]	0,854
Длительность нахождения в ОРИТ (среди пациентов в ОРИТ), сут.	7 [6,5-9,5]	9 [5-17]	12,5 [9-15,5]	0,193
Данные компьютерной томографии				
Объем поражения легочной ткани, % (Ме [Q ₁ -Q ₃])	36 [30-49]	50 [36-76]	84 [56-92]	0,001* p ₁₋₂ =0,041* p ₁₋₃ =0,003*
Лабораторные данные (анализ крови)				
Моноциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	0,48 [0,31-0,62]	0,55 [0,39-0,76]	0,46 [0,35-0,56]	0,286
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	4,6 [3,2-6,1]	6,1 [3,0-8,2]	5,7 [3,5-7,8]	0,188
Лимфоциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	1,11 [0,89-1,42]	1,15 [0,87-1,56]	0,88 [0,68-1,38]	0,271
D-димер, нг/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	461,5 [284,0-794,0]	1010,5 [311,0-2646,0]	823,5 [579,0-4065,0]	0,014* p ₁₋₂ =0,020* p ₁₋₃ =0,035*
Гемоглобин, г/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	128,6 [119,1-141,1]	115,6 [83,8-124,0]	98,0 [89,1-120,0]	<0,001* p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,004*
Эритроциты, *10 ¹² /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	4,5 [4,1-4,8]	4,0 [3,1-4,4]	3,4 [3,1-3,9]	<0,001* p ₁₋₂ =0,009* p ₁₋₃ =0,003*
Лейкоциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	6,9 [5,4-10,1]	7,4 [5,7-10,1]	10,1 [7,6-14,5]	0,283
C-реактивный белок, мг/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	6,1 [4,7-8,7]	29,1 [8,4-96,5]	77,3 [29,0-96,1]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Тромбоциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	286,8 [212,4-333,2]	191,6 [90,9-304,0]	203,8 [142,0-257,4]	0,011* p ₁₋₂ =0,028*
Лактатдегидрогеназа, Ед/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	258,5 [221,0-331,5]	351,5 [288,0-576,0]	554,0 [404,0-651,0]	<0,001* p ₁₋₂ =0,007* p ₁₋₃ =0,003*
Оксигенотерапия				
Кислород (O ₂) до 15 л/мин	67 (88,2)	10 (45,5)	2 (20,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*

Таблица 3. Продолжение
Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа ≤41 мм рт.ст. (n=76)	2 группа 42-49 мм рт.ст. (n=22)	3 группа ≥50 мм рт.ст. (n=10)	p
AIRVO, абс. (%)	2 (2,6)	3 (13,6)	0 (0,0)	0,122
НИВЛ, абс. (%)	4 (5,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	1,0
ИВЛ, абс. (%)	3 (3,9)	8 (36,4)	8 (80,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,022*
ЭКМО вено-венозный, абс. (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	3 (30,0)	0,004* p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₃ =0,024*
Методы эфферентной терапии				
Плазмаферез, абс. (%)	0 (0,0)	4 (18,2)	1 (10,0)	0,002* p ₁₋₂ =0,002*
Гемосорбция, абс. (%)	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (20,0)	0,001* p ₁₋₂ =0,01* p ₁₋₃ =0,013*
Осложнения				
Отек головного мозга, абс. (%)	1 (1,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,209
Острое почечное повреждение, абс. (%)	0 (0,0)	2 (9,1)	3 (30,0)	0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Острая сердечная недостаточность, абс. (%)	2 (2,6)	4 (18,2)	7 (70,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,007* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,006*
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	2 (2,6)	7 (31,8)	5 (50,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Полиорганная недостаточность, абс. (%)	2 (2,6)	5 (22,7)	3 (30,0)	0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,002*
Венозный тромбоз, абс. (%)	3 (3,9)	5 (22,7)	3 (30,0)	0,003* p ₁₋₂ =0,007* p ₁₋₃ =0,007*
ДВС-синдром, абс. (%)	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (10,0)	0,008* p ₁₋₂ =0,01*
ССВО, абс. (%)	4 (5,3)	4 (18,2)	6 (60,0)	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,027*
Летальность, абс. (%)	3 (3,9)	7 (31,8)	7 (70,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Сокращения: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ППТ — площадь поверхности тела, ССВО — синдром системного воспалительного ответа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦМПКИ — Центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация крови, ЭКС — электрокардиостимулятор, AIRVO — увлажнитель с интегрированным генератором потока воздуха, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, SpO₂ — насыщение крови кислородом.

и 3 группах. Метод экстракорпоральной мембранной оксигенации крови применялся в 4 случаях, из которых 3 случая были в 3 группе.

Эхокардиографический анализ. В таблице 4 сопоставлены значения ЭхоКГ анализа в зависимости от исследуемых выборок.

Статистически значимые различия были выявлены между 1 и 2 группами среди следующих по-

казателей: TAPSE, E/e', ДЗЛК, скорость ТР, диаметр НПВ и выраженность ТН. Медиана показателя TAPSE снизилась с 21,0 мм до 19,0 мм, p=0,049, остальные показатели продемонстрировали увеличение. Умеренно-выраженная и тяжелая ТР статистически значимо встречалась во 2 группе (у 42,9% пациентов) по сравнению с 1 группой (9,3%), p<0,001.

Таблица 4

ЭхоКГ характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рсДЛА

Показатель	1 группа (n=76)	2 группа (n=22)	3 группа (n=10)	p
КДИ ЛЖ, мл/м ² (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	51,2 [43,8-58,0]	48,3 [38,7-56,4]	50,8 [46,4-74,7]	0,37
КСИ ЛЖ, мл/м ² (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	16,7 [14,4-21,8]	17,1 [13,9-25,3]	20,1 [17,0-30,7]	0,401
УИ ЛЖ, мл/м ² (2D) (M±SD)	33,3±7,4	30,9±9,3	35,4±10,7	0,293
ФВ ЛЖ, % (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	66,0 [60,0-69,0]	63,0 [58,0-67,0]	62,5 [59,0-65,0]	0,076
Отношение E/e'	7,3 [5,7-8,2]	8,9 [5,7-10,4]	12,0 [7,9-10,4]	<0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ <0,001*
Диаметр ЛП _{малый} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	39,0 [36,0-42,0]	39,0 [36,0-43,0]	41,0 [40,0-44,0]	0,085
Диаметр ЛП _{большой} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	52,0 [49,0-58,0]	54,0 [48,0-56,0]	53,0 [49,0-60,0]	0,786
Объем ЛП _{максимальный (i)} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	22,1 [18,9-29,1]	21,3 [19,1-28,3]	25,6 [22,3-36,7]	0,155
Диаметр ПП _{малый} , мм (2D) (M±SD)	42,2±6,5	43,5±6,6	44,8±7,4	0,428
Диаметр ПП _{большой} , мм (2D) (M±SD)	51,6±6,9	53,0±8,4	54,4±6,7	0,415
Объем ПП _{максимальный (i)} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	24,7 [19,3-34,6]	27,0 [23,6-33,7]	30,8 [23,2-34,0]	0,247
КДР ПЖ _{базальный} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	40,0 [37,0-43,0]	42,0 [39,0-45,0]	42,0 [39,0-46,0]	0,126
КДР ПЖ _{средний} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	34,0 [29,5-38,5]	36,0 [32,0-41,0]	32,0 [27,0-42,0]	0,534
Продольный размер ПЖ, мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	60,0 [58,0-66,5]	60,0 [54,0-67,0]	64,0 [60,0-66,0]	0,322
ФК ТК, мм (2D) (M±SD)	38,2±4,8	38,5±4,9	42,1±6,7	0,113
FAC RV, % (M±SD)	53,5±9,9	47,8±11,5	45,0±7,0	0,008* p ₁₋₃ =0,036*
TAPSE, мм (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,0 [19,0-22,0]	19,0 [16,5-20,5]	16,5 [15,0-19,0]	0,001* p ₁₋₂ =0,049* p ₁₋₃ =0,002*
LS RV базальный (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	24,0 [17,0-29,0]	22,0 [12,0-26,0]	14,5 [14,0-18,0]	0,003* p ₁₋₃ =0,004*
LS RV средний (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,0 [15,5-26,0]	20,5 [13,5-24,5]	15,0 [13,0-19,0]	0,048 p ₁₋₃ =0,049*
LS RV апикальный (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	17,5 [12,0-24,0]	18,5 [13,5-22,0]	12,5 [8,0-23,0]	0,250
LS RV глобальный (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,7 [16,2-25,2]	21,0 [16,0-23,0]	14,3 [12,7-17,0]	0,016* p ₁₋₃ =0,016*
Площадь ПЖ/ЛЖ (2D) (M±SD)	0,66±0,14	0,73±0,24	0,66±0,14	0,2
Диаметр НПВ (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,0 [19,0-24,0]	23,0 [21,5-25,0]	24,0 [22,5-26,0]	0,04* p ₁₋₂ =0,047*
срДЛА, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	15,0 [10,0-20,3]	19,7 [15,0-22,0]	30,0 [25,5-33,0]	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,008*
ДЗЛК, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	10,9 [9,0-12,0]	12,9 [12,0-14,6]	16,8 [13,7-19,3]	<0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ <0,001*
Скорость ТР, м/сек (Me [Q ₁ -Q ₃])	2,22 [1,87-2,38]	2,68 [2,58-2,82]	2,80 [2,35-2,94]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,005*
ТН умеренно-выраженная и выраженная, абс. (%)	7 (9,3)	9 (42,9)	5 (50,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Сокращения: ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, КДИ — конечный диастолический индекс, КДР — конечный диастолический размер, КСИ — конечный систолический индекс, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ (RV) — правый желудочек, ПП — правое предсердие, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТН — трикуспидальная недостаточность, ТР — трикуспидальная регургитация, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ФК ТК — фиброзное кольцо трикуспидального клапана, FAC — фракционное изменение площади, LS — продольная деформация, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, i — индексированный.

Сравнительный анализ 1 и 3 групп показал статистически значимую разницу для параметров FAC RV, TAPSE, E/e', срДЛА, ДЗЛК, скорости ТР и выраженности ТР. А именно, снижение параметра

FAC RV с 53,5±9,9% до 45,0±7,0%, p=0,036; медианы показателя TAPSE с 21,0 мм до 16,5 мм, p=0,002. Межгрупповые различия были отмечены среди показателей глобальной продольной деформации сво-

бодной стенки ПЖ (LS RV), а также LS RV на базальном и среднем уровнях. Отмечалось увеличение медианы параметров E/e' , срДЛА, ДЗЛК, скорости ТР. Умеренно-выраженная и тяжелая ТР встречалась достоверно чаще в 3 группе (50%) по сравнению с 1 группой (9,3%), $p=0,001$.

Межгрупповой анализ 2 и 3 когорты пациентов выявил различия только в одном показателе — срДЛА, с увеличением медианы показателя до 30,0 мм рт.ст. в 3 группе по сравнению с 19,7 мм рт.ст. во 2 группе, $p=0,008$. Помимо этого, отмечался двукратный прирост срДЛА в 3 группе пациентов по сравнению в 1 группой (15,0 мм рт.ст.).

Обсуждение

Стремительное развитие ЛГ во время и после пневмонии у пациентов с COVID-19 обусловлено поражением паренхимы легких и изменениями легочной гемодинамики.

По данным крупнейшего ретроспективного исследования с включением 15596 здоровых лиц выявлено, что 95-процентная верхняя граница нормы для рСДЛА составляет 37 мм рт.ст. [23]. Согласительный документ Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2009г рекомендует рСДЛА равный 40 мм рт.ст. и более в качестве порогового значения ЛГ [24]. Согласно Европейским рекомендациям, предполагается, что ЛГ маловероятна при рСДЛА <36 мм рт.ст., возможна — при расчетных показателях 37–50 мм рт.ст., и с большой степенью вероятна при ЛГ выше 50 мм рт.ст. [25]. Во время пандемии COVID-19, вызывающей в короткие сроки значительные изменения в легочной паренхиме, вопрос изучения ЛГ стал еще более актуален. Однако, несмотря на обилие научных исследований, нет определенных значений показателей ЛГ у пациентов с COVID-19.

Результатом проведенного нами многомерного анализа ЭхоКГ-предикторов летального исхода явился алгоритм построения дерева классификации. В основе модели автоматически определяется наиболее значимый показатель, который представляет всю выборку. В соответствии с разработанным деревом классификации, ключевым предиктором риска летального исхода среди пациентов с COVID-19 оказался показатель рСДЛА, для которого были определены соответствующие пороговые значения. Первое пороговое значение рСДЛА, позволяющее использовать данный показатель в качестве маркера повышения уровня летальности, составило 42 мм рт.ст. При достижении и превышении этого значения летальность в процентном соотношении возрастала в 8 раз. Второй порог рСДЛА составил 50 мм рт.ст., у пациентов с показателем равным или выше указанного значения летальность в процентном соотношении увеличивается более чем в 2 раза по сравнению

с группой рСДЛА 42–49 мм рт.ст. ($p<0,001$) и почти в 18 раз по сравнению с группой рСДЛА ниже 42 мм рт.ст. ($p<0,001$).

Примечательно, что предиктор рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст. (узел 4) без какой-либо комбинации с другими параметрами ЭхоКГ исследования сопровождался 70% летальностью в структуре исследуемой совокупности.

Прогностическое значение параметра рСДЛА подтверждается разработанной многофакторной моделью комплексного ЭхоКГ подхода к оценке пациентов с COVID-19, характеризующейся чувствительностью 95,6%, специфичностью 88,2% и общей диагностической значимостью модели $94,4 \pm 2,2\%$.

Тем не менее, ни один показатель не может обладать полноценной диагностической и прогностической информацией, поэтому сочетание с клинико-инструментальными данными предоставляет дополнительные сведения относительно состояния больного, а представленная многомерная модель у пациентов с COVID-19 является первой ступенью в поиске информации. С целью идентификации наиболее значимых клинических и диагностических предикторов летального исхода был проведен сравнительный межгрупповой анализ согласно предиктору рСДЛА.

По данным Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS) от 2015 [26], возраст является предиктором неблагоприятного исхода пациентов с ЛГ [27]. В соответствии с полученными данными, средний возраст пациентов в генеральной совокупности составил 63 года, а пациенты с рСДЛА равным или более 42 мм рт.ст. относились к более старшей возрастной группе (70 лет). Это соответствует выводам, полученным в исследовании Huang C, et al. (2020), согласно которым возраст пациентов с COVID-19 >60 лет является фактором риска быстрого ухудшения состояния, тяжелого течения и летального исхода [28].

У пациентов с более высокими показателями ЛГ выявили корреляцию с отягощенным коморбидным фоном, у них чаще встречалась фибрилляция предсердий. Наиболее часто встречающимся анамнестическим фактором являлась артериальная гипертензия (81,8% во 2 группе и у всех пациентов 3 группы). Перенесенные нарушения мозгового кровообращения наблюдали у 18,2% во 2 группе и у 40,0% больных в 3 группе. Сахарный диабет 2 типа статистических межгрупповых различий не продемонстрировал, но эта нозология довольно часто встречалась в каждой когорте пациентов. Заболевания респираторной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) чаще наблюдали во 2 и 3 группах и достигали 40% в исследуемой совокупности. Как известно, наличие в анамнезе у пациентов с COVID-19 легочных и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает риск неблагоприятного

исхода [29] и результаты нашего исследования подтверждают опыт зарубежных коллег.

Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и онкологические заболевания довольно часто встречались во всех группах пациентов и были отмечены в ряде исследований в качестве факторов риска тяжелого заболевания и неблагоприятного исхода [28, 30].

Изменения лабораторных показателей также ассоциированы с ухудшением клинических исходов. По данным лабораторной диагностики во 2 и 3 группах отмечалось снижение показателей гемоглобина и эритроцитов крови. Так, во 2 и 3 группах гемоглобин снижался на 10% и 23,4% по сравнению с 1 группой пациентов. Аналогичная динамика изменений наблюдается при анализе количества тромбоцитов. Повышенный уровень С-реактивного белка, экспрессия которого стимулируется интерлейкином-6, является биомаркером тяжелой бета-коронавирусной инфекции [31]. Так, в 1 группе С-реактивный белок в большинстве случаев находился в пределах нормальных значений. Во 2 группе С-реактивный белок статистически значимо повышался в 4,8 раза, а в 3 — в 12,7 раза по сравнению с 1 группой. Прогрессирующее нарастание С-реактивного белка на фоне повышения давления в ЛА при COVID-19 отражает увеличение активности системного воспалительного процесса. Уровень концентрации лактатдегидрогеназы, являющийся неспецифическим маркером повреждения легочной ткани, оказался у пациентов 2 и 3 группы, соответственно, в 1,4 и 2,2 раза выше ($p < 0,05$), чем в 1 группе. Также отмечались нарушения коагуляции и у пациентов с давлением в ЛА 42 мм рт.ст. и выше, отмечается двукратное повышение уровня D-димера. Все это указывает на то, что при COVID-19 может формироваться порочный круг, когда повреждение легочной паренхимы сопровождается увеличением системной воспалительной реакции, которая, в свою очередь, провоцирует коагуляционные нарушения и, по всей видимости, усугубляет течение вирусной пневмонии.

ЭхоКГ-анализ продемонстрировал снижение фракции выброса ЛЖ во 2 и 3 группах, при этом сократительная способность ЛЖ оставалась сохранной. Статистически значимые различия при сравнении параметров систолической функции ПЖ в 1 и 2 группах были получены только по одному параметру — TAPSE. Увеличение давления в ЛА > 50 мм рт.ст. сопровождалось редукцией параметров FAC RV, TAPSE, продольной деформации свободной стенки ПЖ на базальном, среднем уровнях, а также ее глобальных значений. Несмотря на статистически значимые различия, показатели FAC RV и TAPSE в 3 группе превышали нормальные пороговые значения [13]. Большой диагностической ценностью в идентификации признаков систолической дис-

функции ПЖ обладает 2D спекл-трекинг эхокардиография (2D STE), поэтому изменения продольной деформации являются приоритетными по сравнению с другими ЭхоКГ параметрами [32]. Исходя из полученных данных, медиану глобального параметра LS RV — 21,0% в сочетании с рСДЛА ≥ 42 мм рт.ст. можно рассматривать в качестве фактора риска осложненного течения заболевания.

Известно, что катетеризация правых камер сердца обеспечивает точные измерения давления в ЛА [33]. Корреляция между доплерографическими данными и показателями при катетеризации правых отделов сердца [34–36] позволяет считать ЭхоКГ приемлемым в клинической практике методом оценки давления в ЛА. С целью сокращения необязательных процедур для оценки ЛГ пятый Всемирный симпозиум по ЛГ рекомендовал прибегать к катетеризации после получения подтверждающих ЭхоКГ данных повышения рСДЛА [25]. Однако мы предпочли отказаться от последующей катетеризации правых отделов сердца из-за высокого риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19, в связи с чем оценку состояния легочной гемодинамики проводили с помощью комплексного ЭхоКГ анализа.

Помимо расчетных показателей систолического давления возможно измерение срДЛА. Нормальные показатели срДЛА в покое составляют 14 ± 3 мм рт.ст., при верхней границе нормы примерно 20 мм рт.ст. [33, 37]. Полученные данные показали двукратный прирост медианы срДЛА в 3 группе (30,0 мм рт.ст.). Другим информативным показателем оценки ЛГ считается среднее ДЗЛК, валидированное при одновременном сравнении с прямыми измерениями Сван-Ганса [38]. Отношение E/e' , впервые описанное Naqeh SF в 1997г, было представлено в качестве суррогатного маркера ДЗЛК [38]. Отношение $E/e' < 8$ как правило регистрируется при нормальном давлении наполнения ЛЖ (ДЗЛК < 15 мм рт.ст.) [39], $E/e' > 15$ ассоциируется с повышенным давлением наполнения (ДЗЛК > 15 мм рт.ст.). При отсутствии левожелудочковой дисфункции повышение давления в малом круге кровообращения свидетельствует о развитии артериальной ЛГ [40]. Мы отмечали повышение ДЗЛК среди пациентов с рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст. Недостатком применения ЭхоКГ эквивалента ДЗЛК является большая слепая зона между отношением E/e' от 8 до 15, и, вероятно по этой причине, в группе пациентов с рСДЛА 42–29 мм рт.ст. ДЗЛК осталось в пределах нормальных значений. Тем не менее, все комплементарные методы трансторакальной ЭхоКГ оценки легочной гемодинамики продемонстрировали рост ЛГ, при этом являясь неинвазивным инструментом оценки состояния легочного русла у пациентов с повреждением легочной паренхимы при COVID-19.

Респираторный дистресс-синдром — является ведущим в патогенезе тяжелой формы COVID-19 [41]. В ЦМПКИ респираторный дистресс-синдром наблюдался у 13% пациентов и явился одной из ведущих причин летального исхода пациентов от COVID-19 за истекший период наблюдения. Помимо респираторных осложнений, во 2 и 3 группе пациентов часто наблюдали: острую сердечную недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, венозные тромбозы, острую почечную недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Высокий уровень летальности был обусловлен характером включения пациентов в исследование. В первую очередь ЭхоКГ исследование выполняли осложненным и тяжелым пациентам. Таким образом, летальность среди пациентов, включенных в исследование, составила 15,7%, при общей летальности в ЦМПКИ за аналогичный период наблюдения — 12,0%.

Рост рСДЛА связан с тяжестью клинической картины, выраженностью повреждения легочной ткани по данным томографии, лабораторными сдвигами в анализах крови, утяжелением коморбидности, потребности в ИВЛ, что, в конечном счете, сопровождается высоким уровнем осложнений и увеличением летальности. При этом параметр рСДЛА позволяет получать необходимую информацию относительно состояния легочной гемодинамики, а также прогнозировать вероятность летального исхода, что, в свою очередь, является важной составной частью тактики ведения пациентов и может иметь дополнительное значение при разработке алгоритма эффективного лечения пациентов с COVID-19 или другими острыми респираторными заболеваниями. Немаловажным является и то обстоятельство, что рСДЛА входит в стандартный протокол ЭхоКГ исследования.

Ограничения исследования. На первом этапе статистического анализа было разработано дерево классификаций параметров, исследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений ЭхоКГ,

характеризующих состояние правых отделов сердца. В последующем был проведен сравнительный анализ демографических, клинических, лабораторных параметров, данных КТ-диагностики в исследуемых группах и оценено их влияние на прогноз. Для объективного анализа большего количества влияющих переменных необходимо значительно увеличить объем выборки. Соответственно, добавление других параметров в дерево классификаций может существенно изменить дизайн исследования, а также оказать влияние или нивелировать полученные данные.

В исследование были включены тяжелые пациенты, т. к. неосложненным пациентам с COVID-19 рутинно ЭхоКГ исследование не выполняется. Включение в исследование всех поступивших в стационар пациентов, без учета их тяжести состояния, требует разработки иной модели.

Заключение

1. У пациентов с COVID-19, не имеющих систолической дисфункции ЛЖ сердца по данным ЭхоКГ исследования, значения рСДЛА 50 мм рт.ст. и более могут указывать на высокий риск летальных исходов, показатели рСДЛА 33 мм рт.ст. и менее ассоциированы с минимальным риском летальных исходов.

2. При значениях рСДЛА от 34 до 41 мм рт.ст. модулирующим предиктором увеличения летальности у больных с COVID-19 является индексированный к площади поверхности объем ПП $>42,4$ мл/м², при рСДЛА 42–49 мм рт.ст. — отношение площади ПЖ к площади ЛЖ $>0,88$.

3. Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что коморбидный фон и преклонный возраст необходимо рассматривать в качестве предикторов развития осложненного течения COVID-19, а их комбинация с ростом рСДЛА ассоциирована с наихудшим госпитальным прогнозом.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012;92:367-520. doi:10.1152/physrev.00041.2010.
- Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-7.
- Ribes A, Vardon-Bouines F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Advances in Biological Regulation*. 2020;77:100735. doi:10.1016/j.jbior.2020.100735.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*. 2020;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007.
- Fraga-Silva RA, Da Silva DG, Montecucco F, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: a potential target for treating thrombotic diseases. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(6):1089. doi:10.1160/TH12-06-0396.
- Jardin F, Delorme G, Hardy A, et al. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1990;72(6):966-70. doi:10.1097/0000542-199006000-00003.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1-11. doi:10.1093/ehjci/jeu184.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography

- developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303-71. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007.
12. Previtero M, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, et al. 38 Prognostic validation of partition values obtained with conventional two-dimensional and doppler echocardiography to grade tricuspid regurgitation severity. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*, 21, Issue Supplement_1. 2020. jez319. doi:10.1093/ehjci/jez319.
 13. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
 14. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J*. 1981;45:157-65. doi:10.1136/hrt.45.2.157.
 15. Masuyama T, Kodama K, Kitakabe A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74:484-92. doi:10.1161/01.CIR.74.3.484.
 16. Alekhin MN, Zateyshnikova AA, Kiselev DG, et al. The value of echocardiographic assessment of the inferior vena cava for calculating the mean pressure in the pulmonary artery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2010;(2):64-7. (In Russ.) Алехин М. Н., Затеишчикова А. А., Киселев Д. Г. и др. Значение эхокардиографической оценки нижней полой вены для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;(2):64-7.
 17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
 18. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020 (WHO/2019-nCoV/IPC_PPE_use/2020.2). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>.
 19. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, et al. ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;33:648-53. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.002.
 20. Hung J, Abraham TP, Cohen MS, et al. ASE Statement on the Reintroduction of Echocardiographic Services during the COVID-19 Pandemic. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):1034-9. doi:10.1016/j.echo.2020.05.019.
 21. Abramowicz JS, Basseal J. WFUMB Position Statement: How to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19 On behalf of the WFUMB Safety Committee. https://wfumb.info/wp-content/uploads/2020/03/WFUMB-covid19-document_FINAL2.pdf.
 22. Mitchell C, Collins K, Hua L, et al. Specific Considerations for Sonographers When Performing Echocardiography during the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Supplement to the American Society of Echocardiography Statement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(6):654-7. doi:10.1016/j.echo.2020.04.014.
 23. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104(23):2797-802. doi:10.1161/hc4801.100076.
 24. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.004.
 25. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
 26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015;46(6):1855-6.] *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
 27. Kanwar M, Raina A, Lohmueller L, et al. The Use of Risk Assessment Tools and Prognostic Scores in Managing Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):45. doi:10.1007/s11906-019-0950-y.
 28. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 29. Li B, Yang J, Zhao F, 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.
 30. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 31. Gusev DA, Vashukova MA, Fedunyak IP, et al. Experience with the use of a recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor in patients with COVID-19. *Journal of Infectology*. 2020;12(3):28-33. (In Russ.) Гусев Д. А., Вашукова М. А., Федуняк И. П. и др. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020;12(3):28-33. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-3-28-33.
 32. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;S1936-878X(20)30342-9. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
 33. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Supplement):D42-D50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032.
 34. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4):e001103. doi:10.1161/JAHA.114.001103.
 35. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, et al. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(6):1087-94. doi:10.1067/mhj.2002.126350.
 36. Lindqvist P, Söderberg S, Gonzalez MC, et al. Echocardiography based estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension: a simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):961-6. doi:10.1093/ejehocardi/er222.
 37. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34:888-94. doi:10.1183/09031936.00145608.
 38. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33. doi:10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
 39. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:1-14. doi:10.1016/j.echo.2012.10.009.
 40. Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, et al. Current practice for determining pulmonary capillary wedge pressure predisposes to serious errors in the classification of patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2012;163(4):589-94. doi:10.1016/j.ahj.2012.01.024.
 41. Which increases the risk of an adverse outcome in the case of COVID-19? 2020. (In Russ.) Что повышает риск неблагоприятного исхода при заболевании COVID-19? 2020. <https://bakulev.ru/news/glavnoe/chto-povyshaet-risk-neblagopriyatnogo-iskhoda-pri-zabolevanii-covid-19/>.

Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевых показателей федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — в перспективе трех летЖуравлева М. В.^{1,2}, Палеев Ф. Н.³, Зырянов С. К.⁴, Яковлев А. Н.⁵, Марин Т. В.², Гагарина Ю. В.²

Цель. Оценка дополнительного влияния применения тикагрелора в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) по сравнению с ДАТ клопидогрелом и антитромботической терапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) на выполнение целевых показателей (ЦП) федеральной программы (ФП) “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” (“Борьба с ССЗ”): “снижение смертности от болезней систем кровообращения (БСК)” и “снижение смертности от инфаркта миокарда (ИМ)”.

Материал и методы. В качестве целевой популяции в первый год лечения рассматривались все взрослые российские пациенты, с подтвержденным диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС), которым показана ДАТ, на второй и третий годы лечение продолжали только пациенты высокого риска атеротромботических событий. Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить используя ДАТ “тикагрелор 90 мг + АСК” вместо “клопидогрел + АСК” в течение первого года с даты постановки диагноза, производился на основе данных клинической эффективности рандомизированного клинического исследования (РКИ) PLATO, а для расчета количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ тикагрелор в дозировке 60 мг + АСК — вместо монотерапии АСК были использованы данные клинической эффективности РКИ PEGASUS для пациентов с ИМ в анамнезе не более двух лет назад.

В дальнейшем рассчитывалось, какую долю ЦП ФП “Борьба с ССЗ” в 2021-2023гг удалось бы достичь при применении ДАТ с тикагрелором вместо клопидогрела или монотерапии АСК.

Результаты. Применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС в соответствии с клиническими рекомендациями позволит (по сравнению с ДАТ АСК с клопидогрелом или антитромбоцитарной терапией АСК):

— в 2021-2023гг дополнительно предотвратить 5389, 5702 и 6009 смертей в указанные годы, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с ССЗ” в Российской Федерации на 18,4%, 19,4% и 20,5%, соответственно.

Кроме того, применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС, по сравнению с клопидогрелом или антитромбоцитарной терапией АСК, также позволит:

— в 2021-2023гг дополнительно предотвратить 957, 1013 и 1067 смертей от ИМ в указанные годы, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” в Российской Федерации на 50,2%, 49,3% и 51,9%, соответственно.

Заключение. Применение тикагрелора у пациентов с ОКС позволит снизить смертность от БСК и будет способствовать выполнению целевых показателей ФП “Борьба с ССЗ”.

Ключевые слова: тикагрелор, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, целевые показатели, смертность от болезней системы кровообращения, смертность от инфаркта миокарда, федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

¹ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва; ⁴ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ⁵ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В.* — д.м.н., профессор; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Палеев Ф. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Яковлев А. Н. — к.м.н., доцент кафедры НИЛ острого коронарного синдрома, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Марин Т. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8974-4457, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doc@pharmset.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, БСК — болезни системы кровообращения, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, ЛП — лекарственный препарат, МЗ — Министерство здравоохранения, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — федеральный проект, ЦП — целевые показатели.

Рукопись получена 27.11.2020

Рецензия получена 07.12.2020

Принята к публикации 15.12.2020



Для цитирования: Журавлева М. В., Палеев Ф. Н., Зырянов С. К., Яковлев А. Н., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевых показателей федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” — в перспективе трех лет. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4223. doi:10.15829/1560-4071-2020-4223

Effect of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the achievement of the targets of federal project on the prevention of cardiovascular diseases: 3-year perspective estimates

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Paleev F. N.³, Zyryanov S. K.⁴, Yakovlev A. N.⁵, Marin T. V.², Gagarina Yu. V.²

Aim. To assess the additional effect of ticagrelor as part of dual antiplatelet therapy (DAPT) compared with DAPT with clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) monotherapy on the achievement of goals of federal project on the prevention of cardiovascular diseases: "reduction of cardiovascular mortality" and "reduction of mortality from myocardial infarction (MI)".

Material and methods. In the first year of treatment, all adult Russian patients with documented acute coronary syndrome (ACS), who had indications for DAPT, were considered as the target population. In the second and third years, treatment was continued only by patients with a high risk of thrombotic events. The calculation of the number of deaths that can be prevented using DAPT with ticagrelor 90 mg + ASA instead of clopidogrel + ASA during the first year was based on the data of the PLATO trial. To calculate the number of deaths that can be prevented using DAPT with ticagrelor 60 mg + ASA instead of ASA monotherapy, we used the data of PEGASUS trial for patients with a history of MI within the past 2 years.

Then the proportion of goals that can be achieved in 2021-2023 was calculated when using DAPT with ticagrelor instead of clopidogrel or ASA monotherapy.

Results. The use of ticagrelor within DAPT for patients with ACS will allow (compared to DAPT with clopidogrel and ASA monotherapy):

— to prevent an additional 5389, 5702 and 6009 deaths in 2021, 2022, and 2023, respectively, achieving the target of federal project on the prevention of cardiovascular diseases "reduction of cardiovascular mortality" by 18,4, 19,4 and 20,5%, respectively.

In addition, the use of ticagrelor within DAPT for patients with ACS compared with clopidogrel or ASA monotherapy will also allow:

— to prevent an additional 957, 1013 and 1067 deaths due to MI in 2021, 2022, and 2023, respectively, achieving the target of federal project on the prevention of cardiovascular diseases "reduction of mortality from MI" by 50,2%, 49,3% and 51,9%, respectively.

Conclusion. The use of ticagrelor in patients with ACS will reduce cardiovascular mortality and contribute on the achievement of goals of federal project on the prevention of cardiovascular diseases.

Key words: ticagrelor, secondary prevention of cardiovascular disease, targets, cardiovascular mortality, mortality from myocardial infarction, federal project on the prevention of cardiovascular diseases.

Relationships and Activities. The study was supported by AstraZeneca.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M. V.* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Paleev F.N. ORCID: 0000-0001-9481-9639, Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Marin T.V. ORCID: 0000-0002-8974-4457, Gagarina Yu. V. ORCID: 0000-0002-4459-3034.

*Corresponding author: doc@pharmset.ru

Received: 27.11.2020 **Revision Received:** 07.12.2020 **Accepted:** 15.12.2020

For citation: Zhuravleva M. V., Paleev F. N., Zyryanov S. K., Yakovlev A. N., Marin T. V., Gagarina Yu. V. Effect of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the achievement of the targets of federal project on the prevention of cardiovascular diseases: 3-year perspective estimates. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4223. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4223

Болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смерти в России, по данным за 2018г, смертность от БСК составила 573 случая на 100 тыс. населения, что составило 44,6% от всех причин смерти [1]. В России в 2018г с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) было госпитализировано 531019 человек, из них в 147375 случаях (27,8%) был поставлен диагноз — инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) и в 383644 случаях (72,2%) — ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [2].

Снижение смертности от БСК является важным государственным приоритетом Российской Федерации (РФ). Так, одной из четырех целей национального проекта "Здравоохранение" является снижение смертности от БСК до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [3]. Для обеспечения выполнения национального проекта "Здравоохранение" и достижения соответствующих целевых показателей (ЦП) был разработан ряд федеральных проектов, в т. ч. федеральный проект (ФП) "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" ("Борьба с ССЗ"), основным ЦП которого является снижение смертности от БСК от базового значения в 587,6 случаев на 100 тыс. населения в 2017г до 450 случаев на 100 тыс. населения

к 2024г, кроме того целью данного ФП является снижение смертности от ИМ с 40,0 случаев на 100 тыс. населения в 2018г до 30,6 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [4].

Согласно данным ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России, реализация целей и задач ФП "Борьба с ССЗ" по снижению смертности от ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) к 2024г позволит сохранить порядка 180800 жизней пациентов (22,6% от всех сохраненных жизней от смертей по причине всех БСК) [5].

Для обеспечения целей и результатов ФП "Борьба с ССЗ" в 2020г на плановый период 2021 и 2022г бюджетам субъектов РФ были выделены субсидии на обеспечение профилактики развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в амбулаторных условиях у пациентов высокого риска, перенесших ОНМК, ИМ, а также лиц, которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ. Правила предоставления и распределения субсидий на обеспечение профилактики развития ССЗ и ССО у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, определяются постановлением прави-

тельства РФ № 1569 от 30 ноября 2019г “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения” [6]. Лекарственные препараты (ЛП), доступные для вторичной профилактики ССЗ и ССО в рамках постановления правительства 1569, регламентируются перечнем доступных ЛП, утвержденным приказом Министерства здравоохранения (МЗ) РФ от 9 января 2020г № 1н “Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли ОНМК, ИМ, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний” (далее — Перечень) [7].

В настоящем исследовании рассматривается влияние на ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” применения блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, включенных в Перечень, в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) для терапии ОКС [4, 7].

Антиагреганты занимают прочное место в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ОКСбпСТ и ИМпСТ, и относятся к препаратам, влияющим на прогноз жизни и частоту повторных атеротромботических событий [8, 9]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, для снижения риска смерти, сосудистой смерти, повторного ИМ и ишемического инсульта рекомендуется длительный (неопределенно долгий) прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) всем пациентам с ИМпСТ, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от исходной стратегии реперфузии [8]. Также неопределенно долгий прием АСК рекомендуется всем пациентам с ОКСбпСТ, не имеющим противопоказаний, вне зависимости от стратегии лечения для снижения риска суммы случаев смерти и ИМ [9]. При этом всем пациентам с ИМпСТ, не имеющим высокого риска кровотечений, в добавление к АСК на протяжении 12 мес. рекомендуется прием блокатора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (для снижения суммарного риска смерти, ИМ и ишемического инсульта) [8]. У пациентов с ОКСбпСТ, не имеющих высокого риска кровотечений, также рекомендуется продолжать ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на протяжении 12 мес. вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента для коронарных артерий, с целью уменьшить риск ишемических осложнений [9]. У пациентов с ОКСбпСТ, высоким риском коронарных осложнений и низким риском кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность продления ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на более длительный срок для дополнительного сни-

жения риска неблагоприятных исходов и рассмотреть возможность продления ДАТ в виде сочетания АСК с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза/сут. внутрь) на дополнительные 36 мес. с целью дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [8, 9].

Данное исследование представляет из себя продолжение и расширение научной работы по оценке влияния применения блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов у пациентов с ОКС на целевые показатели ФП “Борьба с ССЗ”, в рамках настоящего исследования оценивается дополнительное снижение риска неблагоприятных исходов на протяжении 3 лет у популяции пациентов с ОКС, расширенной за счет включения пациентов с высоким ишемическим риском, для которых рассматривается возможность продления ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) на более длительный срок [10].

Цель исследования: оценка дополнительного влияния применения тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение ЦП ФП “Борьба с ССЗ”: “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ”.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана ДАТ. В качестве целевой популяции в первый год лечения рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана ДАТ, на второй и третий годы лечение продолжали только пациенты с подтвержденным диагнозом ИМ высокого коронарного риска, т. е. лица 50 лет и старше, у которых присутствует как минимум один из следующих факторов риска: возраст 65 лет, наличие сахарного диабета, требующего медикаментозного лечения, два и более перенесенных ИМ в прошлом, многососудистый коронарный атеросклероз, хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² [11]. Согласно данным мониторинга ФГБУ “ЦНИИОИЗ”, представленного на профильной комиссии главными внештатными специалистами-кардиологами МЗ РФ [5], за 2018г было зарегистрировано 530098 случаев госпитализации пациентов в стационары с диагнозом ОКС. Из настоящего исследования исключались пациенты с ОКС, которым была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), ввиду отсутствия таких пациентов в исследовании PLATO [12].

Количество больных с ОКС, которым в 2018г была выполнена ТЛТ, составило 40176 человек [2]. Таким образом, популяция пациентов в первый год терапии составила 489922 человека (табл. 1).

БРИЛИНТА®
включена в перечень
ЖНВЛП • ОНЛС

ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на **21%**
по сравнению с клопидогрелом к **12 месяцу терапии**¹

(ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подгартрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина P (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, 1/10), нечасто (≥1/1000, 1/1000), редко (≥1/10000, 1/10000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко — гиперурикемия. **Нервная система:** нечасто — внутречерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). **Органы слуха:** редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. **Кожа и подкожные ткани:** часто — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гемартроз. **Мочевыводящая система:** нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. **Репродуктивная система:** нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко — увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными препаратами,

ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57;

2. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р. [Электронный ресурс], 21.01.2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72-23-48/>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 123112 Москва, 1-й Красноармейский проезд дом 21. стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 98, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

BRU RU-5192 Дата одобрения: 14.03.2019 Дата истечения: 13.03.2021

AstraZeneca

Таблица 1

Расчет целевой популяции пациентов с ОКС, которым показана антитромбоцитарная терапия в течение трех лет после установки диагноза

Показатель	Значение	Источник
Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 90 мг в течение первого года после постановки диагноза		
Число больных с ОКС, поступивших в стационары субъекта	530098	[5]
Число больных с ОКС, которым выполнен тромболитизис	40176	[2]
Всего пациентов с ОКС (за исключением пациентов с ТЛТ)	489922	
Расчет целевой популяции пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию тикагрелором 60 мг в течение второго и третьего года после постановки диагноза		
Количество пациентов, которым впервые установлены диагнозы “Острый ИМ” и “Повторный ИМ”, 2018г	186636	[13]
Доля пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, %	41,1%	[14]
Количество пациентов высокого коронарного риска, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад	76707	

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ТЛТ — тромболитическая терапия.

Таблица 2

Вероятность наступления события “сердечно-сосудистая смерть”

Год терапии	Тикагрелор 60+АСК	АСК
1-й год	0,84%	1,25%
2-й год	1,67%	2,48%
3-й год	2,50%	3,70%

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

В течение первого года сравниваемыми схемами терапии являются ДАТ в составе АСК + тикагрелор 90 мг 2 раза/сут. и АСК + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут.

Во второй и третий годы ДАТ получали только пациенты высокого коронарного риска, с подтвержденным диагнозом ИМ. Согласно данным МЗ РФ за 2018г было зарегистрировано 186636 пациентов, перенесших ИМ или повторный ИМ [13]. Исходя из доли пациентов, соответствующих критериям высокого коронарного риска, количество пациентов, перенесших ИМ более одного, но менее двух лет назад, составило 76707 человек (табл. 1). При этом сравниваемыми схемами терапии являются тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. в комбинации с низкой дозой АСК (75-150 мг) в соответствии с инструкцией по применению по сравнению с монотерапией АСК в дозировке 75-150 мг [15].

В настоящей статье сделано допущение о неизменной заболеваемости ИМ и ОКС в последующие 2 года. Таким образом, делается предположение о равномерном ежегодном приросте популяции.

Методика расчета достижения ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ”. Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2020г [16] и ЦП ФП “Борьба с ССЗ” на 2020-2023гг [3, 4], рассчитывались абсолютные ЦП смертности от БСК и ИМ в каждом регионе страны.

Для расчета количества смертей, которые возможно предотвратить используя ДАТ тикагрелор 90 мг + АСК вместо клопидогрел + АСК, в течение первого года с даты постановки диагноза использовались данные клинической эффективности рандомизированного клинического исследования (РКИ) PLATO с учетом ограничений исследования в части оценки доли пациентов с ОКСбпСТ высокого риска [12]. Вероятности исходов терапии пациентов с ОКС оценивались в % к 360 дню по методу Каплана-Мейера. Расчетные значения доли умерших от любой причины, среди пациентов получающих тикагрелор 90+АСК составила 4,5%, среди получавших ДАТ клопидогрел + АСК — 5,9%, $p < 0,001$, из них доля исхода “сердечно-сосудистая смерть” среди пациентов получавших ДАТ с тикагрелором составила 4,0%, а среди пациентов, получавших ДАТ с клопидогрелом — 5,1%, $p = 0,001$.

В свою очередь, расчет количества смертей, которые возможно предотвратить, используя ДАТ “Тикагрелор в дозировке 60 мг + АСК” вместо монотерапии АСК, производился на основе данных клинической эффективности РКИ PEGASUS для пациентов с ИМ в анамнезе [17]. Вероятности исходов антитромбоцитарной терапии пациентов высокого коронарного риска, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад, оценивались в процентном отношении к 3-му году лечения по методу Каплана-Мейера.

Расчетные значения доли умерших по причине сердечно-сосудистой смерти среди пациентов, получающих Тикагрелор 60+АСК, составили 2,5%, среди получавших антитромбоцитарную терапию АСК — 3,7%, отношение рисков 0,68 (95% доверительный интервал); $p < 0,019$.

Для расчета вероятности наступления события “сердечно-сосудистая смерть” в течение первого и второго года лечения использовалась методология Fleurence RL, et al. [18]. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 3

Оценка возможного вклада применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” в 2021-2023гг в РФ

Показатель	2020	2021	2022	2023
ЦП “снижение смертности от БСК” (на 100 тыс. населения)	545	525	505	485
ЦП “снижение смертности от БСК” (абсолютное значение)	770430	741080	711731	682381
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения ЦП		29350	29350	29350
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при добавлении тикагрелора к стандартной терапии		5389	5702	6009
% достижения ЦП при применении тикагрелора		18,4%	19,4%	20,5%

Сокращения: БСК — болезни систем кровообращения, ЦП — целевой показатель.

Таблица 4

Оценка влияния применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от ИМ” в 2021-2023гг в РФ

Показатель	2020	2021	2022	2023
ЦП “снижение смертности от БСК” (на 100 тыс. населения)	36	34,4	33	31,6
ЦП “снижение смертности от БСК” (абсолютное значение)	52389	50482	48427	46373
Количество смертей, которое необходимо предотвратить для достижения ЦП		1908	2054	2054
Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить при добавлении тикагрелора к стандартной терапии		957	1013	1067
% достижения ЦП при применении тикагрелора		50,2%	49,3%	51,9%

Сокращения: БСК — болезни систем кровообращения, ЦП — целевой показатель.

Для целей данного анализа было сделано предположение, что доля смертей от ИМ среди смертности от ССЗ в используемых РКИ соответствует доле смертей от ИМ среди смертности от ИМ и инсульта в РФ. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики в 2018г в России от ИМ умерло 56904 пациента, от инсульта — 263573 пациента [10]. Таким образом, доля смертности от ИМ составила 17,8% — это консервативная оценка, учитывающая реалии российской клинической практики, включает в себя исходы вне зависимости от времени наступления ОКС.

Расчет количества смертей, которые возможно предотвратить в первый год при применении ДАТ с тикагрелором, основывался на данных мониторинга ФГБУ “ЦНИИОИЗ” МЗ РФ для каждого региона. Исходя из количества пациентов с ОКС без ТЛТ, рассчитывались показатели смертности для целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором 90 мг по сравнению с клопидогрелом. Далее, основываясь на данных по регионам о количестве случаев перенесенного ИМ или повторного ИМ в 2018г, рассчитывались показатели смертности при лечении целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором в дозировке 60 мг по сравнению с АСК.

Во втором сценарии исследовалась только популяция пациентов, перенесших ИМ не менее одного и не более двух лет назад, таким образом, исходя из количества случаев перенесенного ИМ или повторного ИМ в 2018г в каждом субъекте РФ рассчитыва-

лись показатели смертности при лечении целевой популяции пациентов ДАТ с тикагрелором в дозировке 60 мг по сравнению с терапией АСК. На основании полученных данных рассчитывалась доля ЦП ФП “Борьба с ССЗ”, которую возможно достичь при применении ДАТ с тикагрелором в 2021-2023гг по сравнению с альтернативной терапией.

Результаты

Оценка дополнительного влияния применения тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК на выполнение ЦП ФП “Борьба с ССЗ” в 2021-2023гг у пациентов с ОКС была проведена на основании данных клинической эффективности РКИ PLATO, где сравнивались влияние на сердечно-сосудистую смертность и частоту возникновения сердечно-сосудистых событий при применении тикагрелора в дозировке 90 мг и клопидогрела в составе ДАТ у пациентов с ОКС, а также РКИ PEGASUS, где сравнивались те же показатели при применении тикагрелора в дозировке 60 мг в комбинации с низкими дозами АСК (75-150 мг) по сравнению с монотерапией АСК.

В таблицах 3 и 4 приведен расчет влияния препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” в 2021-2023гг, соответственно. Расчет проводился по сценарию I: в качестве целевой популяции в первый год

Таблица 5

Оценка влияния применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” в 2021-2023гг в регионах РФ

Регион	2021		2022		2023	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Российская Федерация	5389	18,4%	5702	19,4%	6009	20,5%
Алтайский край	85	18,3%	92	20,0%	100	21,6%
Амурская область	37	471,7%	39	549,3%	41	516,5%
Архангельская область	36	15,1%	38	16,3%	41	17,5%
Астраханская область	28	19,0%	30	11,8%	33	10,9%
Белгородская область	47	12,5%	50	13,4%	53	14,3%
Брянская область	59	19,8%	62	20,8%	65	21,7%
Владимирская область	80	24,2%	84	25,3%	88	26,3%
Волгоградская область	57	12,4%	63	13,7%	68	14,8%
Вологодская область	43	15,5%	46	16,5%	49	17,6%
Воронежская область	79	28,5%	84	30,2%	88	31,7%
Еврейская автономная область	4	7,6%	5	4,1%	5	9,0%
Забайкальский край	17	10,1%	19	11,5%	21	12,7%
Ивановская область	52	84,1%	56	89,8%	59	95,5%
Иркутская область	104	18,1%	109	18,9%	113	19,7%
Кабардино-Балкарская Республика	33	349,2%	35	337,9%	37	355,4%
Калининградская область	27	12,8%	29	13,8%	30	14,5%
Калужская область	37	15,9%	39	16,4%	40	17,1%
Камчатский край	18	33,5%	18	35,3%	19	37,1%
Карачаево-Черкесская Республика	17	40,5%	18	42,4%	18	43,3%
Кемеровская область	136	26,7%	144	29,3%	152	32,1%
Кировская область	58	18,3%	62	16,9%	66	21,7%
Костромская область	42	28,5%	45	30,2%	47	31,9%
Краснодарский край	121	13,2%	131	14,5%	142	15,5%
Красноярский край	102	89,0%	107	93,5%	112	97,8%
Курганская область	44	26,7%	47	28,3%	49	29,8%
Курская область	45	11,6%	47	10,6%	49	8,9%
Ленинградская область	60	20,8%	65	22,2%	69	11,4%
Липецкая область	47	20,4%	50	21,7%	53	23,0%
Магаданская область	3	11,8%	3	13,9%	4	16,9%
Московская область	192	12,3%	203	13,0%	215	13,7%
Мурманская область	40	26,8%	42	28,1%	44	29,4%
Ненецкий автономный округ	1	15,3%	1	17,0%	1	18,6%
Нижегородская область	130	15,7%	142	17,0%	153	18,4%
Новгородская область	16	7,8%	17	8,9%	19	10,2%
Новосибирская область	110	13,7%	114	14,2%	118	14,7%
Омская область	85	80,1%	91	87,9%	98	92,3%
Оренбургская область	76	19,4%	80	20,4%	84	21,4%
Орловская область	37	18,8%	39	20,2%	42	21,5%
Пензенская область	61	27,3%	66	29,2%	70	31,4%
Пермский край	101	19,4%	109	21,0%	117	22,6%
Приморский край	86	17,1%	89	11,7%	92	10,9%
Псковская область	26	11,1%	28	12,0%	31	13,0%
Республика Адыгея	20	17,7%	22	18,7%	23	19,8%
Республика Алтай	3	12,7%	4	14,2%	4	15,7%
Республика Башкортостан	142	22,2%	150	23,3%	157	24,4%

Таблица 5. Продолжение

Оценка влияния применения препарата тикагрелор у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” в 2021-2023гг в регионах РФ

Регион	2021		2022		2023	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Республика Бурятия	27	33,6%	29	34,7%	30	36,2%
Республика Дагестан	48	309,6%	49	397,6%	51	326,4%
Республика Ингушетия	18	144,4%	19	149,6%	20	154,7%
Республика Калмыкия	13	41,4%	13	43,2%	14	45,0%
Республика Карелия	24	17,7%	26	19,0%	28	20,4%
Республика Коми	22	18,6%	24	19,9%	27	21,0%
Республика Крым	56	8,0%	61	8,6%	65	9,2%
Республика Марий Эл	14	10,4%	16	11,3%	17	12,2%
Республика Мордовия	31	259,0%	32	291,5%	34	284,8%
Республика Саха (Якутия)	27	18,0%	28	19,7%	29	27,0%
Республика Северная Осетия — Алания	19	14,6%	20	15,2%	21	15,8%
Республика Татарстан	144	18,9%	151	19,7%	157	20,6%
Республика Тыва	4	10,7%	4	11,6%	4	12,4%
Республика Хакасия	32	23,1%	34	24,3%	35	25,3%
Ростовская область	163	21,3%	174	22,2%	185	23,0%
Рязанская область	33	14,2%	37	15,6%	40	17,0%
Самарская область	150	25,0%	158	26,5%	166	27,7%
Санкт-Петербург	193	18,2%	198	18,6%	203	19,1%
Саратовская область	140	38,6%	147	40,5%	154	42,4%
Сахалинская область	11	99,8%	12	109,6%	13	119,1%
Свердловская область	301	32,2%	312	33,4%	323	34,7%
Севастополь	12	5,4%	13	5,8%	14	7,7%
Смоленская область	22	12,2%	24	14,2%	26	15,5%
Ставропольский край	149	18,8%	156	19,8%	164	20,7%
Тамбовская область	35	18,8%	38	20,5%	41	22,0%
Тверская область	62	9,1%	67	9,9%	72	10,6%
Томская область	40	22,5%	42	32,5%	44	25,8%
Тульская область	52	56,7%	56	59,6%	59	64,3%
Тюменская область без автономных округов	48	25,3%	51	26,9%	54	28,4%
Удмуртская Республика	66	43,3%	70	45,9%	73	48,4%
Ульяновская область	55	16,8%	58	18,6%	61	20,5%
Хабаровский край	58	15,2%	61	15,9%	64	16,5%
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	61	92,8%	64	100,7%	67	103,3%
Челябинская область	154	22,9%	162	24,2%	170	25,3%
Чеченская Республика	22	146,1%	23	152,4%	23	158,5%
Чувашская Республика	37	26,4%	39	28,1%	41	29,8%
Чукотский автономный округ	1	1006,2%	1	382,1%	1	641,9%
Ямало-Ненецкий автономный округ	12	222,4%	13	78,7%	14	124,7%
Ярославская область	39	15,1%	43	16,8%	47	18,1%
Москва	349	6,8%	364	14,4%	379	15,0%

Примечание: * — при применении тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК, ** — ЦП — целевой показатель.

Сокращение: ЦП — целевой показатель.

лечения рассматривались взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ОКС, которым показана ДАТ, во второй и третий годы — лечение продолжали только пациенты высокого коронарного риска.

Таким образом, применение тикагрелора, по сравнению с другой антитромбоцитарной терапией для лечения пациентов с ОКС, позволит обеспечить прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” ФП “Борьба с ССЗ” в РФ:

— в 2021г — на 18,4% (дополнительно предотвратить 5389 смертей по причине БСК),

— в 2022г — на 19,4% (дополнительно предотвратить 5702 смертей по причине БСК),

— в 2023г — на 20,5% (дополнительно предотвратить 6009 смертей по причине БСК). Кроме того, применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС по сравнению с клопидогрелом, также позволит обеспечить прирост в достижении ЦП “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” в РФ:

— в 2021г — на 50,2% (дополнительно предотвратить 957 смертей от ИМ),

— в 2022г — на 49,3% (дополнительно предотвратить 1013 смертей от ИМ),

— в 2023г — на 51,9% (дополнительно предотвратить 1067 смертей от ИМ).

Расчеты влияния тикагрелора у пациентов с ОКС на достижение ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” в 2021-2023гг для каждого региона в отдельности приведены в таблицах 5 и 6, соответственно.

Анализ показал существенные различия между регионами по величине эффекта применения тикагрелора на выполнение ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ”, что объясняется различиями в эпидемиологической ситуации, базовых и плановых значениях показателей, определенных для каждого региона в паспорте ФП “Борьба с ССЗ”. В рамках данного исследования для ряда регионов было продемонстрировано достижение ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” свыше 100%. Это означает, что применение ДАТ с тикагрелором в течение года у пациентов с ОКС позволит предотвратить больше смертей, чем требуется согласно паспорту ФП “Борьба с ССЗ” для достижения соответствующих ЦП.

Обсуждение

Постановление правительства № 1569 “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения” открывает возможность обеспечить пациентов высокого риска, перенесших ОНМК, ИМ или некоторые виды оперативных вмешательств на сердце, ЛП для вторичной профилактики ССО и заболеваний,

в целях обеспечения достижения целей, показателей и результатов ФП “Борьба с ССЗ” согласно перечню ЛП, утвержденному специальным приказом МЗ РФ. Данный перечень содержит 23 ЛП. Таким образом, настоящая работа представляет пример оценки влияния применения препаратов из Перечня на достижение ЦП ФП “Борьба с ССЗ” на временном отрезке от 1 до 3-х лет.

Выбор препарата для конкретного пациента основывается на положениях соответствующих клинических рекомендаций и видении клинической ситуации лечащим врачом. Однако на уровне субъектов РФ, в рамках реализации ФП с выделенным государственным финансированием лекарственного обеспечения, при выборе подходов к лекарственному обеспечению пациентов, перенесших ИМ или коронарное вмешательство, и пациентов группы высокого коронарного риска, представляется целесообразным руководствоваться также целями ФП “Борьба с ССЗ”. Такой подход позволит обеспечить целевое расходование выделяемых на лекарственное обеспечение средств, а также будет способствовать скорейшему достижению целей и показателей ФП в субъектах РФ.

В данном исследовании, втором из серии научных работ, мы продолжаем применять подход, базирующийся на сравнительной оценке влияния клинической эффективности лекарственных альтернатив на показатели смертности от БСК. Рациональным представляется выбор препарата, способного внести более значимый вклад в достижение ЦП ФП “Борьба с ССЗ”. Результаты предшествующего исследования показали существенное влияние применения тикагрелора в составе ДАТ как на ЦП по снижению смертности от БСК (25%), так и на ЦП по снижению смертности от повторного ИМ (63%) на временном промежутке в 1 год. В настоящей работе представлена оценка влияния применения препаратов из Перечня на достижение ЦП ФП “Борьба с ССЗ” на временном отрезке от 1 до 3 лет, и продемонстрирована преэминентность полученного ранее результата. В группе антиагрегантов, включенных в Перечень, проведенная оценка влияния тикагрелора в сравнении с клопидогрелом на достижение ЦП продемонстрировала, что применение тикагрелора в составе ДАТ для лечения пациентов с ОКС в течение года позволит:

— в 2021г дополнительно предотвратить 5389 смертей по причине БСК и 957 смертей от ИМ, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” на 18,4% и 50,2%, соответственно,

— в 2022г дополнительно предотвратить 5702 смертей по причине БСК и 1013 смертей от ИМ, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” на 19,4% и 49,3%, соответственно,

Таблица 6

Оценка влияния применения тикагрелора у пациентов с ОКС на достижение целевого показателя “снижение смертности от ИМ” в 2021-2023гг в регионах РФ

Регион	2021		2022		2023	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Российская Федерация	957	50,2%	1013	49,3%	1067	51,9%
Алтайский край	15	59,1%	16	59,1%	18	69,7%
Амурская область	7	76,1%	7	73,1%	7	83,4%
Архангельская область	6	36,1%	7	36,7%	7	41,8%
Астраханская область	5	27,2%	5	29,7%	6	32,2%
Белгородская область	8	67,1%	9	71,9%	9	68,1%
Брянская область	10	54,9%	11	54,2%	11	60,2%
Владимирская область	14	65,7%	15	73,3%	16	76,4%
Волгоградская область	10	21,5%	11	23,6%	12	24,3%
Вологодская область	8	32,7%	8	34,9%	9	39,1%
Воронежская область	14	85,9%	15	79,9%	16	84,5%
Еврейская автономная область	1	29,5%	1	32,4%	1	35,1%
Забайкальский край	3	17,7%	3	18,8%	4	22,2%
Ивановская область	9	102,8%	10	109,9%	10	131,4%
Иркутская область	18	51,5%	19	50,4%	20	52,4%
Кабардино-Балкарская Республика	6	136,4%	6	144,0%	7	151,5%
Калининградская область	5	60,2%	5	63,1%	5	66,0%
Калужская область	7	36,7%	7	38,2%	7	39,6%
Камчатский край	3	70,9%	3	74,8%	3	73,4%
Карачаево-Черкесская Республика	3	163,7%	3	135,4%	3	174,8%
Кемеровская область	24	56,9%	26	56,6%	27	63,3%
Кировская область	10	62,5%	11	66,9%	12	66,2%
Костромская область	7	56,2%	8	56,8%	8	59,8%
Краснодарский край	21	31,4%	23	34,2%	25	37,0%
Красноярский край	18	24,3%	19	25,5%	20	25,7%
Курганская область	8	79,1%	8	83,8%	9	96,4%
Курская область	8	42,4%	8	47,2%	9	46,4%
Ленинградская область	11	43,9%	11	47,0%	12	50,0%
Липецкая область	8	73,8%	9	78,4%	9	75,5%
Магаданская область	1	17,3%	1	20,8%	1	23,4%
Московская область	34	26,0%	36	29,3%	38	31,0%
Мурманская область	7	73,2%	7	71,3%	8	74,5%
Ненецкий автономный округ	0	19,0%	0	21,1%	0	23,2%
Нижегородская область	23	55,6%	25	56,2%	27	65,3%
Новгородская область	3	28,9%	3	34,5%	3	35,8%
Новосибирская область	20	58,3%	20	60,4%	21	62,4%
Омская область	15	48,9%	16	52,7%	17	56,3%
Оренбургская область	13	43,1%	14	42,6%	15	47,4%
Орловская область	7	40,4%	7	43,2%	7	46,0%
Пензенская область	11	59,2%	12	63,7%	12	68,1%
Пермский край	18	53,1%	19	57,4%	21	66,8%
Приморский край	15	25,2%	16	25,2%	16	26,8%
Псковская область	5	27,3%	5	29,7%	5	30,9%
Республика Адыгея	4	49,0%	4	55,4%	4	54,8%
Республика Алтай	1	39,5%	1	44,3%	1	48,9%
Республика Башкортостан	25	89,4%	27	109,6%	28	98,5%

Таблица 6

**Оценка влияния применения тикагрелора у пациентов с ОКБ
на достижение целевого показателя “снижение смертности от ИМ” в 2021-2023гг в регионах РФ**

Регион	2021		2022		2023	
	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП** при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора	Количество смертей, которое возможно дополнительно предотвратить*	% достижения ЦП при применении тикагрелора
Республика Бурятия	5	61,8%	5	57,5%	5	67,5%
Республика Дагестан	9	137,4%	9	282,4%	9	144,9%
Республика Ингушетия	3	641,0%	3	332,1%	3	686,8%
Республика Калмыкия	2	76,2%	2	87,4%	2	82,7%
Республика Карелия	4	47,2%	5	47,7%	5	54,6%
Республика Коми	4	39,8%	4	44,1%	5	48,3%
Республика Крым	10	52,3%	11	56,3%	12	60,2%
Республика Марий Эл	3	46,9%	3	58,5%	3	55,4%
Республика Мордовия	5	86,2%	6	90,6%	6	84,3%
Республика Саха (Якутия)	5	54,0%	5	50,7%	5	52,8%
Республика Северная Осетия — Алания	3	44,7%	4	42,7%	4	44,3%
Республика Татарстан	26	38,6%	27	40,4%	28	42,1%
Республика Тыва	1	18,9%	1	20,5%	1	24,3%
Республика Хакасия	6	70,9%	6	74,3%	6	77,5%
Ростовская область	29	49,1%	31	52,6%	33	52,2%
Рязанская область	6	35,4%	6	36,6%	7	39,9%
Самарская область	27	69,9%	28	73,7%	30	84,4%
Санкт-Петербург	34	39,7%	35	38,4%	36	41,8%
Саратовская область	25	64,3%	26	67,4%	27	70,5%
Сахалинская область	2	22,9%	2	25,2%	2	27,4%
Свердловская область	53	82,6%	55	85,7%	57	95,1%
Севастополь	2	39,6%	2	42,7%	2	45,8%
Смоленская область	4	27,5%	4	30,4%	5	33,3%
Ставропольский край	26	62,8%	28	66,0%	29	69,1%
Тамбовская область	6	44,7%	7	45,2%	7	52,2%
Тверская область	11	38,0%	12	43,1%	13	44,4%
Томская область	7	27,7%	7	27,7%	8	28,7%
Тульская область	9	52,9%	10	52,1%	11	60,0%
Тюменская область без автономных округов	8	61,4%	9	73,3%	10	68,9%
Удмуртская Республика	12	86,3%	12	82,3%	13	86,8%
Ульяновская область	10	32,9%	10	36,5%	11	38,6%
Хабаровский край	10	46,4%	11	45,8%	11	50,5%
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	11	128,5%	11	169,8%	12	143,0%
Челябинская область	27	49,2%	29	51,9%	30	51,2%
Чеченская Республика	4	64,9%	4	67,6%	4	56,3%
Чувашская Республика	7	44,6%	7	47,4%	7	50,3%
Чукотский автономный округ	0	12,8%	0	14,5%	0	15,2%
Ямало-Ненецкий автономный округ	2	49,4%	2	52,4%	2	55,3%
Ярославская область	7	34,8%	8	35,9%	8	41,4%
Москва	62	61,0%	65	56,6%	67	59,0%

Примечание: * — при применении тикагрелора в составе ДАТ с АСК по сравнению с ДАТ клопидогрелом и АСК и антитромбоцитарной терапией АСК, ** — ЦП — целевой показатель.

Сокращение: ЦП — целевой показатель.

— в 2023г дополнительно предотвратит 6009 смертей по причине БСК и 1067 смертей от ИМ, что обеспечит прирост в достижении ЦП “снижение смертности от БСК” и “снижение смертности от ИМ” ФП “Борьба с ССЗ” на 20,5% и 51,9%, соответственно.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения тикагрелора в составе ДАТ для вторичной профилактики ССЗ у пациентов высокого риска с целью снижения смертности и достижения ЦП ФП “Борьба с ССЗ”. В частности, терапия тикагрелором в составе ДАТ пациентов высокого риска на срок >1 года от коронарного события оказала существенное влияние на прирост ЦП по снижению смертности от БСК и в особенности ЦП по снижению смертности от повторного ИМ, что свидетельствует о важности непрерывности терапии ти-

кагрелором при лечении данных пациентов. Таким образом, применение тикагрелора у пациентов с ОКС будет значимо способствовать достижению целей как ФП “Борьба с ССЗ”, так и национального проекта “Здравоохранение” в целом. Препарат тикагрелор может быть рекомендован для максимально широкого применения в рамках реализации программы “Развитие здравоохранения” в субъектах РФ, лечения пациентов с ОКС в рамках территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также для лечения пациентов высокого ишемического риска, продолжающих терапию после года от коронарного события в рамках региональных программ льготного лекарственного обеспечения.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека.

Литература/References

1. Demographic Yearbook of Russia 2019 (the Demographic Yearbook of Russia). Federal state statistics service. (In Russ.) Демографический ежегодник России 2019 (The Demographic Yearbook of Russia). Федеральная служба государственной статистики. <https://gks.ru/folder/210/document/13207>.
2. Alekyan BG, Ganyukov VI, Manoshkina EM, et al. Revascularization in ST-elevation myocardial infarction in the Russian Federation. Analysis of 2018 results. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2019;6(2):89-97. (In Russ.) Алякян Б. Г., Ганюков В. И., Манюшкина Е. М. и др. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2):89-97. doi:10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97.
3. Passport of the national project “Healthcare” (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and national projects, Protocol of December 24, 2018 N 16). (In Russ.) Паспорт национального проекта “Здравоохранение” (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018г N 16). <https://futureussia.gov.ru/zdravooohranenie>.
4. Passport of the Federal project “Fight against cardiovascular diseases”. (In Russ.) Паспорт федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. 2019. <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/bssz>.
5. Data from the Central research Institute for health organization and informatization of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russ.) Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://box.almazovcentre.ru/index.php/s/EYpf3hPX5OrVIHQ?fbclid=IwAR3jBOAhp-tf3P13zt7uUBAho1Jem6MYsFZ9RubSQBqel1wgrqp5uDVfs>.
6. Resolution of the Government of the Russian Federation of 30.11.2019 N 1569 “On amendments to the state program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.) Постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2019 N 1569 “О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения”. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912060020>.
7. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 1N of January 9, 2020 “on approval of the list of medicines for medical use to provide for one year on an outpatient basis for persons who have suffered acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty with stenting, and catheter ablation for cardiovascular diseases”. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. № 1н “Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного 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://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73362529/>.
8. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекоменда-
9. ции 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
10. 2020 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction without ST-segment elevation. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1016>.
11. Zhuravleva MV, Zyryanov SK, Paleev FN, et al. Effects of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome on the targets of the national cardiovascular program. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3931. (In Russ.) Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н. и др. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на целевые показатели федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3931. doi:10.15829/1560-4071-2020-3931.
12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, 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). Eur Heart J. 2018;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
14. The Ministry of health of the Russian Federation, the Department of monitoring, analysis and strategic development of health “Central scientific-research Institute of organization and informatization of health” Ministry of health of Russia. Morbidity of the adult population of Russia in 2018 with a diagnosis established for the first time in life. Statistical data. Part III. Moscow. 2019. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть III. Москва. 2019. <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0835/biblio05.php>.
15. Bradley SM, Hess GP, Stewart P, et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. Open Heart. 2017;4:e000580. doi:10.1136/openhrt-2016-000580.
16. Instructions for medical use of the drug Brilinta. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата Брилинта®. Ссылка: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcd6f46-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=.
17. Federal state statistics service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <https://www.gks.ru/folder/12781>. (дата обращения: 01.09.2020).
18. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. J Am Coll Cardiol. 2017;70(11):1368-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.768.
19. Florence RL, Hollenbeck CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6. doi:10.2165/00019053-200725010-00002.

Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России

Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Федоренко А. А., Карлина В. А., Авдонина Н. Г., Ендубаева Г. В., Зайцев В. В., Неплюева Г. А., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Ерастов А. М., Панарина С. А., Соловьев А. Е.

Обратной стороной внедрения эффективных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний и увеличения выживаемости пациентов является рост распространенности сердечной недостаточности (СН). Данные по эпидемиологии и смертности от СН в Российской Федерации (РФ) ограничены. По результатам исследования ЭПОХА (Госпитальный этап) распространенность СН в РФ составляет 7%, что существенно выше, чем в других странах. СН может определять существенную долю сердечно-сосудистых смертей в РФ, однако ее учет ограничен особенностями кодирования. В статье представлено мнение авторов о значимости проблемы регистрации случаев заболеваемости и смертности от СН и перспективы использования показателя фракции выброса левого желудочка <math>< 50\%</math> в формах статистической отчетности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, распространенность, заболеваемость, смертность, фракция выброса левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Звартау Н. Э.* — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Федоренко А. А. — врач-кардиолог, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Карлина В. А. — врач-кардиолог, специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-9912-7789, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Ендубаева Г. В. — врач-кардиолог, специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Зайцев В. В. — врач-

кардиолог, ассистент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГБУ, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Неплюева Г. А. — врач-кардиолог, специалист отдела анализа и развития системы первичной медико-санитарной помощи службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8811-2450, Павлюк Е. И. — врач-кардиолог, специалист группы по продвижению инновационных технологий в регионах Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Дубинина М. В. — врач-кардиолог, специалист отдела анализа нормативных документов в здравоохранении и экспорта медицинских услуг службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-7980-4279, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Ерастов А. М. — к.м.н., специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3218-3502, Панарина С. А. — специалист отдела Мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3450-9916, Соловьев А. Е. — руководитель группы по продвижению инновационных технологий в регионах Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2378-9940.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zvartau_ne@almazovcentre.ru

БСК — болезни системы кровообращения, МЗ — Министерство здравоохранения, МКБ — Международная классификация болезней, НУП — натрий-уретический пептид, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.11.2020

Рецензия получена 27.11.2020

Принята к публикации 04.12.2020



Для цитирования: Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Федоренко А. А., Карлина В. А., Авдонина Н. Г., Ендубаева Г. В., Зайцев В. В., Неплюева Г. А., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Ерастов А. М., Панарина С. А., Соловьев А. Е. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4204. doi:10.15829/1560-4071-2020-4204

Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia

Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Solovyeva A. E., Fedorenko A. A., Karlina V. A., Avdonina N. G., Endubaeva G. V., Zaitsev V. V., Neplyueva G. A., Pavlyuk E. I., Dubinina M. V., Medvedeva E. A., Erastov A. M., Panarina S. A., Soloviev A. E.

The increasing prevalence of heart failure (HF) serves as a reverse side of the effective treatment for cardiovascular diseases (CVD) and increasing patient survival. Data on the epidemiology of HF and related mortality in Russia are limited. According to the EPOCH trial (hospital phase), the prevalence of HF in the Russian Federation is 7%. HF can significantly contribute to cardiovascular mortality. However, its recognition is limited by the peculiarities of the mortality coding system in Russia. The article presents the authors' view on the registration of HF-related morbidity and mortality cases and perspectives of using left ventricular ejection fraction <50% for statistical reporting.

Key words: heart failure, prevalence, morbidity, mortality, left ventricular ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Zvartau N. E.* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Solovyeva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660,

Fedorenko A. A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Karlina V. A. ORCID: 0000-0001-9912-7789, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Endubaeva G. V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Zaitsev V. V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Neplyueva G. A. ORCID: 0000-0001-8811-2450, Pavlyuk E. I. ORCID: 0000-0002-0108-5996, Dubinina M. V. ORCID: 0000-0001-7980-4279, Medvedeva E. A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Erastov A. M. ORCID: 0000-0003-3218-3502, Panarina S. A. ORCID: 0000-0003-3450-9916, Soloviev A. E. ORCID: 0000-0003-2378-9940.

*Corresponding author:
zvartau_ne@almazovcentre.ru

Received: 20.11.2020 **Revision Received:** 27.11.2020 **Accepted:** 04.12.2020

For citation: Shlyakhto E. V., Zvartau N. E., Villevalde S. V., Yakovlev A. N., Solovyeva A. E., Fedorenko A. A., Karlina V. A., Avdonina N. G., Endubaeva G. V., Zaitsev V. V., Neplyueva G. A., Pavlyuk E. I., Dubinina M. V., Medvedeva E. A., Erastov A. M., Panarina S. A., Soloviev A. E. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4204. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4204

Сердечная недостаточность — одна из главных причин госпитализаций и смертности населения

Внедрение широкого спектра эффективных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствовало улучшению выживаемости и увеличению продолжительности жизни пациентов. Обратной стороной достигнутого успеха стал рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН). Среди пациентов с инфарктом миокарда, особенно пожилых, регистрируется снижение внутрибольничной летальности, сопровождающееся увеличением числа случаев развития сердечной недостаточности (СН) [1]. На сегодняшний день ХСН охватывает ~60 млн человек в мире [2], ее распространенность существенно варьирует — от 0,3% в Индии до 5,8% в Австралии [3], и может быть существенно выше с учетом недиагностированных и незарегистрированных случаев.

В Российской Федерации (РФ) с 2005г по 2018г удалось снизить показатель смертности от болезней системы кровообращения (БСК) на 36,6% за счет комплекса мероприятий в области модернизации системы здравоохранения, в частности, успешной реализации в 2008–2013гг “Сосудистой программы” по организации экстренной помощи больным с острым коронарным синдромом [4]. При этом экстраполяция данных российских эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН (1998), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (2005) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2015) на все население РФ демонстрирует, что с 1998 по 2014гг количество пациентов с ХСН любого функционального класса (ФК) увеличилось с 7,19 до 14,9

млн случаев, а распространенность ХСН — с 4,9 до 10,2% [5]. Наибольший рост (с 1,2 до 4,1%) отмечен для ХСН высокого (III-IV) ФК. Средняя распространенность ХСН в РФ составляет 7% [6], что существенно выше значений данного показателя в других странах [3]. Давность исследований, относительно небольшой размер выборок, использованные критерии подтверждения диагноза ХСН (результаты теста 6-минутной ходьбы и хотя бы один признак при инструментальном обследовании — электрокардиографии, рентгенографии легких, эхокардиографии (ЭхоКГ)) [6] подчеркивают, что полученные в эпидемиологических исследованиях данные о распространенности ХСН в РФ могут не отражать реальной ситуации.

Наличие ХСН определяет высокий риск неблагоприятных исходов. Несмотря на возможности лечения с использованием современных лекарственных препаратов и имплантируемых устройств, СН по темпу прогрессирования и “злокачественности” течения во многих аспектах сопоставима с наиболее агрессивными видами рака [7]. Зарубежные исследования свидетельствуют о пятикратном увеличении риска смерти при развитии ХСН [8]. Выживаемость в течение 1 года по данным метаанализа, включающего 1,5 млн пациентов с любым ФК ХСН, в среднем составляет 87% [9]. Около половины пациентов с СН госпитализируются как минимум один раз в течение года, что усугубляет прогноз [10]. Результаты ранних наблюдательных исследований в российской популяции свидетельствуют, что годичная летальность при СН любого ФК составля-

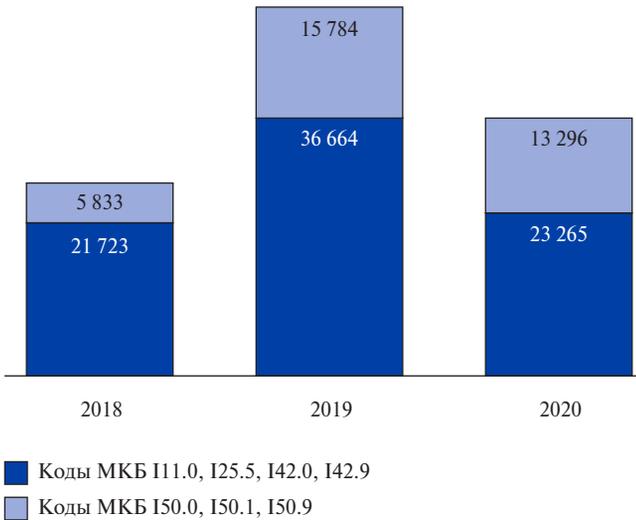


Рис. 1. Случаи заболеваний с кодами МКБ, потенциально включающими ХСН (основано на данных, переданных медицинскими учреждениями в регистр “Хроническая сердечная недостаточность” СПб ГБУЗ МИАЦ, начатый в 2018г и в пилотной фазе включавший отдельные медицинские организации).

Сокращение: МКБ — Международная классификация болезней.

ет 6%, при клинически выраженной СН — 12% [10]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации 16,8% пациентов с ССЗ [10], представляя особый “уязвимый” период с наиболее высоким риском неблагоприятных событий в стационаре и ближайший месяц после выписки. В крупном регистре ОРАКУЛ-РФ (41 исследовательский центр, 20 городов РФ) среди 2498 госпитализированных пациентов с ХСН внутрибольничная летальность составила 9%, летальность в течение 1 мес. и 1 года после выписки — 13 и 43%, соответственно, частота повторных госпитализаций — 31 и 63,4% [11].

Федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” предусматривает достижение целевого уровня показателя смертности от БСК <450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г [12]. Это означает, что по отношению к текущему уровню (на конец 2019г по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) 573,2 на 100 тыс. жителей) смертность от БСК необходимо снизить на 21,5% в течение ближайших 5 лет [4]. Высокий вклад ХСН в смертность населения подчеркивает важность стратегии профилактики развития и эффективной медицинской помощи при ХСН, что не может быть реализовано без проведения регулярного мониторинга заболеваемости, смертности и контроля качества медицинской помощи конкретно в данной популяции.

Предпосылки к модификации системы учета пациентов с ХСН

Анализ структуры смертности от БСК в РФ на конец 2019г демонстрирует, что доля острых форм в структуре смертности от БСК невелика и состав-

ляет 6,4% для инфаркта миокарда и 15% — для инсульта [4]. Доминирующей причиной смерти населения являются хронические формы ишемической болезни сердца (46,2%) [4], при этом можно предположить, что основной вклад в смертность в данной подгруппе вносит ХСН, однако сведения о заболеваемости и смертности от ХСН не публикуются. Особенности аспектов кодирования БСК являются фактором, лимитирующим возможности учета случаев ХСН. Поскольку острая и хроническая СН являются крайними проявлениями широкого спектра сердечно-сосудистых или некардиальных заболеваний, в структуре заболеваемости и смертности от БСК чаще учитываются именно заболевания, приводящие к развитию СН, или с нею ассоциированные (нарушения ритма, внезапная сердечная смерть, тромбоэмболия легочной артерии), но не сама ХСН. Несмотря на наличие отдельного кода I50 в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в большинстве случаев ХСН кодируется как осложнение основного заболевания и не фиксируется в отдельных формах статистической отчетности. Таким образом, возможность использования ХСН как индикатора тяжести ССЗ и необходимости отдельного наблюдения остается не реализованной. В частности, анализ случаев обращения за медицинской помощью в 2018г, 2019г и январе-ноябре 2020г в соответствии с информацией, переданной медицинскими учреждениями Санкт-Петербурга в регистр “Хроническая сердечная недостаточность”, начатый в 2018г и в пилотной фазе включавший отдельные медицинские организации, демонстрирует, что количество пациентов с кодами диагнозов по МКБ, в т.ч. включающими ХСН или с высокой долей вероятности свидетельствующими о ее наличии (I11.0 — гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с (застойной) сердечной недостаточностью, I25.5 — ишемическая кардиомиопатия, I42.0 — дилатационная кардиомиопатия, I42.9 — кардиомиопатия неуточненная), существенно превышает количество пациентов с кодами МКБ, которые непосредственно кодируют ХСН — I50.0, I50.1, I50.9 (рис. 1). Наряду с этим, обязательное требование к вводу кода диагноза ХСН (I50) для всех пациентов с ССЗ может быть сопряжено с рядом организационных проблем, в т.ч. отсутствием кодирования и недоучетом других важных сопутствующих заболеваний и состояний.

Другим фактором, затрудняющим оценку реальной распространенности ХСН и ассоциированных с ней исходов, является гетерогенность синдрома ХСН. В частности, ряд ограничений имеют текущие критерии диагностики ХСН. Клинические симптомы ХСН неспецифичны, фракция выброса (ФВ) левого желудочка переменна и подвержена динами-

Согласованная позиция по клинической диагностике

Доказанная эффективность терапии

Потенциал в снижении смертности



Рис. 2. Преимущества первоначальной стратегии по организации системы учета пациентов с ХСН с ФВ <math>< 50\%</math>.

Сокращения: НУП — натрийуретические пептиды, ЭхоКГ — эхокардиография.

ческим изменениям, а уровень натрийуретических пептидов (НУП) зависит от широкого спектра сопутствующих факторов, которые могут как занижать, так и завышать значения НУП. В совокупности это определяет сложности выявления и подтверждения диагноза ХСН у конкретного пациента, и следовательно — оценки распространенности на популяционном уровне.

ЭхоКГ и регистрация ФВ левого желудочка как инструмент в выявлении пациентов с СН

ЭхоКГ является одним из необходимых методов инструментального обследования пациентов с БСК, перечисленным среди критериев оценки качества оказания медицинской помощи, согласно рекомендациям, утвержденным Научно-практическим Советом Минздрава РФ, в т.ч. рекомендациям “Хроническая сердечная недостаточность” [9]. Классификационным критерием диагностики и прогностическим фактором при ЭхоКГ у пациентов с ХСН является ФВ. Выделяют 3 фенотипа ХСН в зависимости от значения ФВ — ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ <math>< 40\%</math>), ХСН с промежуточной ФВ (ХСНпФВ 40–49%), ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ >math>\geq 50\%</math>). В случае наличия симптомов и (или) признаков ХСН и ФВ <math>< 40\%</math>, диагноз ХСН не вызывает сомнения. Для подтверждения ХСНпФВ и ХСНсФВ требуются дополнительные критерии — структурно-функциональные изменения миокарда при ЭхоКГ и повышение НУП. Следует отметить, что недавние исследования особенностей и эффектов медикаментозной терапии при ХСНпФВ свидетельствуют о сходстве данного фенотипа СН с ХСНнФВ, что может определять изменение терминологии с ХСН с промежуточной на умеренно сниженную ФВ [13–15], но главное — подчеркивает ожидаемое улучшение исходов в данной группе, аналогичное группе ХСНнФВ.

Фенотип ХСНсФВ остается наиболее неоднозначным в отношении алгоритма диагностики и тактики ведения. У пациентов с одышкой неясного генеза действующие критерии ХСНсФВ пока-

зали низкую чувствительность при сопоставлении с “золотым” стандартом диагностики ХСН — оценкой внутрисердечной гемодинамики при нагрузке [16], а предложенные новые шкалы [17, 18] не всегда согласуются между собой [19]. Несмотря на ожидаемо меньшую погрешность при диагностике острой СН с сохранной ФВ, анализ данных крупного европейского регистра (Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry) свидетельствует, что после выписки ХСНсФВ подтверждается только в половине случаев [20]. Другой нерешенный клинический вопрос — это поиск эффективных доказанных методов лечения в данной группе ХСН. На сегодняшний день ни один из изученных в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) препаратов не продемонстрировал благоприятного влияния на прогноз при ХСНсФВ [18], а ведение пациентов с ХСНсФВ направлено, главным образом, на контроль сопутствующих заболеваний и состояний.

Анализ прогностической значимости категорий ФВ по данным ЭхоКГ в РКИ и национальных базах данных Австралии (NEDA) [21], США и Англии [22] свидетельствует о J-образной кривой связи общей и сердечно-сосудистой смертности от ФВ. В целом исходы у пациентов с ФВ <math>< 50\%</math> (особенно при ФВ <math>< 30\%</math>) хуже по сравнению с пациентами с ФВ >math>> 50\%</math>. Хотя нормальные значения ФВ продолжают обсуждаться, с учетом пороговых уровней ФВ в текущих рекомендациях [10] наиболее обоснованной первоначальной стратегией для организации системы учета пациентов с ХСН и оценки эффективности лечения представляется выделение и учет группы пациентов с ХСН с ФВ <math>< 50\%</math> (рис. 2). Своевременное выявление данной подгруппы и назначение медикаментозной терапии с доказанной эффективностью может существенным образом увеличить продолжительность жизни пациентов и снизить риск госпитализаций.

Подготовлено с использованием системы КовевальтПлюс

Наименование болезни	№ стромы	Код по МКБ-10 пересмотра	А. Взрослые (18 лет и более)				Умерло						Фракция выброса левого желудочка при болезнях системы кровообращения	
			Выписано пациентов		Проведено выписными койками	Всего	проведено патолого-анатомических вскрытий	из них		из них		Более 50%	Менее 50%	
			Всего	из них: доставленных по экстренным показаниям				из них: пациентов доставленных скорой мед. помощью (из гр. 5)	из них: установленных патолого-анатомических вскрытий	из них: установленных судебно-медицинских вскрытий				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
хронический отит	9.1.2	H65.2-4, H66.1-3												
болезни слуховой (связанной) трубы	9.1.3	H68 - H69												
перфорация барабанной перепонки	9.1.4	H72												
другие болезни среднего уха и сосцевидного отростка	9.1.5	H74												
болезни внутреннего уха	9.2	H80, H81, H83												
из них:														
отосклероз	9.2.1	H80						X	X	X	X	X	X	X
болезнь Меньера	9.2.2	H81.0						X	X	X	X	X	X	X
кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха	9.3	H90						X	X	X	X	X	X	X
из них:														
кондуктивная потеря слуха двусторонняя	9.3.1	H90.0						X	X	X	X	X	X	X
нейросенсорная потеря слуха двусторонняя	9.3.2	H90.3						X	X	X	X	X	X	X
болезни системы кровообращения	10.0	100 - 199												
из них:														
острая ревматическая лихорадка	10.1	100 - 102												
хронические ревматические болезни сердца	10.2	105 - 109												
из них: ревматические поражения клапанов	10.2.1	105 - 108												
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	10.3	110 - 113												
из них:														
эссенциальная гипертензия	10.3.1	110												
гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца)	10.3.2	111												
гипертензивная болезнь почек (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек)	10.3.3	112												
гипертензивная болезнь сердца и почек (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек)	10.3.4	113												
ишемические болезни сердца	10.4	120 - 125												
из них: стенокардия	10.4.1	120												
из нее: стабильная стенокардия	10.4.1.1	120.0												
острый инфаркт миокарда	10.4.2	121												
повторный инфаркт миокарда	10.4.3	122												
другие формы острых ишемических болезней сердца	10.4.4	124												
хроническая ишемическая болезнь сердца	10.4.5	125												
из нее постинфарктный кардиосклероз	10.4.5.1	125.8												

Рис. 3. Пример изменений, предлагаемых к внесению в форму № 14. Сокращение: МКБ — Международная классификация болезней.

Предлагаемые изменения в формах федерального статистического наблюдения как основного источника данных по заболеваемости и смертности в РФ

Для учета распространенности ХСН в качестве осложнения основного диагноза предлагаются изменения в следующие формы федерального статистического наблюдения и формы отчетной медицинской документации (рис. 3):

- Форма № 12 (утвержденная приказом Росстата от 22.11.2019 № 679),
- Форма № 14 (утвержденная приказом Росстата от 19.11.2018 № 679),
- Форма № 30 (утвержденная приказом Росстата от 30.12.2019 № 830),
- Форма № 066/у — 02 статистическая карта вы бывшего из стационара (утверждена приказом МЗ РФ № 413 от 30.12.2002),
- Форма № 25 — 1/у талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (утверждена приказом МЗ РФ № 834 от 15.12.2014).

Форма № 12 содержит информацию о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации, и является одним из основных источников информации по заболеваемости населения РФ. Данные о распространенности тех или иных форм ССЗ вносятся в таблицы (1000, 2000, 3000, 4000). Форма № 14 содержит информацию о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях. Данные о распространенности тех или иных форм ССЗ, требующих стационарного лечения, вносятся в таблицу (2000).

В формы № 12 и № 14 (таблицы 1000, 2000, 3000, 4000) предлагается внести дополнительные столбцы, содержащие информацию о ФВ — “менее 50%”, “50% и более” или “не анализировалась”. Данные столбцы заполняются только у пациентов с основным диагнозом БСК (МКБ-10 I00-I99) и отражают информацию о наличии осложнения основного диагноза в данной группе пациентов. Метод измерения ФВ не регламентируется и предполагается возможность внесения результатов ЭхоКГ (методика расчета по Симпсону) или других методов исследования. В форму № 12 вносятся данные о последнем значении ФВ в течение года с момента регистрации заболевания, в форму № 14 — о последнем значении ФВ в течение года с момента выписки из стационара.

Форма № 30 содержит сведения о медицинской организации и отражает количество выполненных ультразвуковых исследований ежегодно, в т.ч. в таблице 5115 — ЭхоКГ. Предлагается внести дополнительные строки, содержащие информацию о числе пациентов с выявленной ФВ <50%, что позволит косвенно оценить распространенность ХСН в попу-

ляции. Однако более детальное изучение ситуации возможно лишь при внесении изменений в формы № 12 и № 14.

Для осуществления представленных изменений форм статистического учета и проведения тщательного контроля за достоверностью вносимых данных предлагается внести изменения в следующие формы отчетной медицинской документации:

- Форма № 066/у — 02 статистическая карта вы бывшего из стационара (утверждена приказом МЗ РФ № 413 от 30.12.2002)
- Форма № 25 — 1/у талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (утверждена приказом МЗ РФ № 834 от 15.12.2014)
- Форма № 066/у — 02 содержит информацию о коде основного диагноза по МКБ-10 каждого пациента, находившегося в стационаре. Информация о наличии ХСН и ФВ может быть представлена как отдельный пункт, требующий заполнения, или дополнительный столбец таблицы 26 (движение пациента по отделениям). Целесообразно предусмотреть выбор из 4 вариантов (“50% и более” — 1, “менее 50%” — 2, “не выполнялось” — 3, “не применимо” — 4). Опция “не применимо” используется в случае, если основной диагноз не связан с БСК, во всех остальных случаях должен быть выбран один из первых трех вариантов.

— Форма № 25 содержит информацию о коде заключительного диагноза по МКБ-10 каждого пациента, обратившегося за медицинской помощью в амбулаторных условиях. Информацию о наличии ХСН целесообразно представить в виде дополнительно пункта, требующего заполнения. Например, сразу после информации о характере травмы может находиться информация о ФВ при БСК (МКБ-10 I00-I99). В данном случае также обсуждается выбор из ранее описанных 4 вариантов кодирования.

Внесение представленных изменений в формы отчетной медицинской документации (форма № 066/у и форма № 25) позволит сформировать меры независимого контроля за качеством внесения статистических данных, а также даст инструменты для быстрого и корректного сбора необходимой информации о ХСН. Это позволит службам территориального фонда обязательного медицинского страхования проводить независимый учет и контроль распространенности ХСН в регионе. Изолированные изменения в формах федерального статистического наблюдения без формирования доступных инструментов для сбора требуемой информации могут привести к получению искаженных данных, не отражающих реальную ситуацию с распространенностью данной патологии.

Мониторинг показателей, характеризующих распространенность и исходы у пациентов с СН

Выделение и учет групп пациентов с БСК и ФВ <50% представляет возможность оценить распро-

Таблица 1

Сигнальные показатели для мониторинга системы оказания медицинской помощи при СН

№	Показатель	Методика расчета, единица измерения	Целевое значение	Интерпретация
1	Доля зарегистрированных случаев БСК с ФВ <50% от всех случаев БСК в субъекте РФ	Количество выявленных пациентов с БСК с ФВ <50% среди всех зарегистрированных с БСК в текущем году, %	Будет установлено после получения первичных данных	Отражает вклад в структуру заболеваемости БСК сердечной недостаточности наиболее высокого риска — со сниженной ФВ левого желудочка (ФВ <50% — предиктор неблагоприятных исходов)
2	Распространенность БСК с ФВ <50%	Количество зарегистрированных пациентов с БСК с ФВ <50%, на 100 тыс. населения на начало анализируемого периода	Будет установлено после получения первичных данных	Отражает первичную и общую заболеваемость БСК с ФВ <50%, и косвенно — эффективность мероприятий первичной и вторичной профилактики в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
3	Доля пациентов, умерших от БСК с ФВ <50%, от всех умерших от БСК в субъекте РФ	Количество случаев смерти от БСК с ФВ <50% в текущем году, от всех зарегистрированных случаев смерти от БСК, %	Будет установлено после получения первичных данных	Отражает вклад в структуру смертности от БСК когорты БСК с ФВ <50% (группы наиболее высокого риска)
4	Снижение летальности от БСК с ФВ <50%	Изменение количества случаев смерти от БСК с ФВ <50% в текущем году (по сравнению с предыдущим годом/аналогичным периодом прошлого года), от всех зарегистрированных случаев смерти от БСК с ФВ <50%, %	Снижение не <1% по сравнению с предыдущим годом/аналогичным периодом прошлого года	Показывает эффективность организации системы медицинской помощи и диспансерного наблюдения пациентов с БСК с ФВ <50% (группы наиболее высокого риска)
5	Доля пациентов, умерших в стационаре от БСК с ФВ <50%, от всех умерших в стационаре от БСК	Количество случаев смерти в стационаре от БСК с ФВ <50%, от всех зарегистрированных случаев смерти в стационаре от БСК, %	Будет установлено после получения базового значения	Демонстрирует вклад летальности в когорте пациентов с БСК с ФВ <50% (группы наиболее высокого риска) в больничную летальность от БСК в целом
6	Снижение госпитальной летальности у пациентов с БСК с ФВ <50%	Изменение количества пациентов с БСК с ФВ <50%, умерших в стационаре в текущем году, от всех госпитализированных пациентов с БСК с ФВ <50% по сравнению с предыдущим годом/аналогичным периодом прошлого года, %	Снижение не <5% по сравнению с предыдущим годом/аналогичным периодом прошлого года, необходима коррекция после получения базового значения	Комплексный показатель, отражающий эффективность как стационарного, так и косвенно — амбулаторного (поздняя обращаемость, поздняя госпитализация, неэффективность терапии) этапов оказания медицинской помощи пациентам с БСК с ФВ <50% (группы наиболее высокого риска)
7	Доля пациентов с БСК с ФВ <50%, состоящих под диспансерным наблюдением	Доля лиц с БСК с ФВ <50%, состоящих под диспансерным наблюдением, получивших в текущем году медицинские услуги в рамках диспансерного наблюдения, от всех пациентов с БСК с ФВ <50%, состоящих под диспансерным наблюдением, %	Не <80%	Отражает эффективность амбулаторного этапа оказания медицинской помощи пациентам с БСК в части охвата диспансерным наблюдением пациентов группы БСК с ФВ <50% (наиболее высокого риска), а также преимущество стационарного и амбулаторного этапов лечения
8	Охват вакцинацией против гриппа пациентов с БСК с ФВ <50%	Доля лиц с БСК с ФВ <50%, которым в текущем году проведена вакцинация против гриппа, от всех пациентов с БСК с ФВ <50%, %	Не <50%	Эффективность амбулаторного этапа оказания медицинской помощи пациентам с БСК в части реализации профилактических мер с установленным эффектом в отношении исходов в когорте пациентов БСК с ФВ <50% (группы наиболее высокого риска)
9	Охват вакцинацией против пневмококковой инфекции пациентов с БСК с ФВ <50%	Доля лиц с БСК с ФВ <50%, кому в предыдущие 5 лет или в текущем году проведена вакцинация (ревакцинация) против пневмококковой инфекции, от всех пациентов с БСК с ФВ <50%, %	Не <50%	Эффективность амбулаторного этапа оказания медицинской помощи пациентам с БСК в части реализации профилактических мер с установленным эффектом в отношении исходов в когорте пациентов с БСК с ФВ <50% (наиболее высокого риска)

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, РФ — Российская Федерация, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

страненность СН с низкой и промежуточной ФВ (<50%) в каждом субъекте РФ и использовать эти данные для расчета показателей, характеризующих систему оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Несмотря на то, что назначение лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в отношении выживаемости пациентов высокого риска, является главной стратегией снижения смертности от БСК, и СН в частности, оценка качества медикаментозной терапии по частоте использования рекомендованных классов лекарственных препаратов и проценту достижения целевых доз ограничена необходимостью учета персональных данных пациентов (гемодинамический статус, функция почек, сопутствующие заболевания, противопоказания к использованию лекарственных препаратов), на текущий момент недоступных. Аналогичные ограничения касаются учета числа выполненных высокотехнологичных методов лечения СН, поскольку они рекомендованы пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года с сохранением симптомов СН на фоне приема максимально переносимых доз лекарственных препаратов в течение 3 мес. Учет данных параметров требует экспертной оценки комплекса показателей, в настоящее время не учитываемых в формах федерального статистического наблюдения и формах отчетной медицинской документации.

На начальном этапе в качестве сигнальных показателей для оценки системы оказания медицинской помощи при СН (данные территориального фонда обязательного медицинского страхования и Федеральной службы государственной статистики) предлагается мониторинг показателей, перечисленных в таблице 1.

Оценка уровня летальности у пациентов с БСК и ФВ <50% в конкретном медицинском учреждении и на уровне региона может отражать возможности и эффективность использования медикаментозной терапии и механической поддержки кровообращения, экстракорпоральной мембранной оксигенации, заместительной почечной терапии, работы в мультидисциплинарной команде с привлечением смежных специалистов для определения тактики в нестандартных и сложных ситуациях.

Эффективная система выявления и длительного наблюдения пациентов с ХСН в учреждениях первичного звена, в т.ч. реализация принципа “бесшовного” ведения с преемственностью медицинской помощи между стационарным и амбулаторным этапами, своевременным выявлением пациентов с ХСН и взятие на диспансерное наблюдение, имеют определяющее значение в стратегии снижения

смертности [23, 24]. Реализация подобной модели в РФ по сравнению со стандартным ведением ассоциировалась со снижением риска смерти от всех причин на 21,2% в течение 2 лет [25]. Активного внимания, в т.ч. проведения просветительской работы с пациентами, требуют программы вакцинации. Результаты реальной клинической практики и наблюдательных исследований свидетельствуют о возможности снижения риска смерти от всех причин на 20% за счет вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с ХСН. В Дании (n=134048) ежегодная вакцинация против гриппа пациентов с ХСН сопровождалась снижением риска смерти на 19% [26]. Результаты мета-анализа 7 наблюдательных исследований (n=163756) свидетельствуют, что вакцинация против пневмококковой инфекции ассоциирована с 22% снижением риска смерти у пациентов с наличием БСК, в т.ч. ХСН, или с очень высоким риском их развития. В настоящий момент проводятся РКИ по оценке выраженности эффекта вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции [27]. Однако имеющиеся данные позволили включить данные стратегии в европейские и американские рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Согласно национальным рекомендациям, противогриппозная и противопневмококковая вакцинация рекомендуется всем пациентам с ХСН (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска смерти (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 3) [10].

Заключение

Данные об эпидемиологии ХСН в РФ ограничены. Рост распространенности и потенциальный вклад ХСН в структуру смертности населения подчеркивают социальную и экономическую значимость проблемы, мониторинг которой не представляется возможным без формирования целостной картины о текущей эпидемиологической ситуации за счет налаживания системы учета и сбора официальной статистической информации. Совокупная оценка распространенности ХСН (кодирование по МКБ-10 и ФВ <50%), а также расчет интегральных показателей, характеризующих систему оказания медицинской помощи на всех этапах — перспективное направление в рамках реализации федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” и контроля эффективности достижения его целей.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(1):13-20. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.067.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehf.1858.
4. Federal State Statistics Service. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. <https://rosstat.gov.ru/>, дата обращения 21.10.2020
5. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: Что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Zhurnal serdchnaya nedostatochnost.* 2011;12,2:63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Журнал сердечная недостаточность.* 2011;12(2(64)):63-8.
7. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1095-104. doi:10.1002/ehf.822.
8. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):204-213. doi:10.1016/j.jchf.2018.08.008.
9. Jones NN, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-1325. doi:10.1002/ehf.1594.
10. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
11. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL on behalf of the study group. *Kardiologiya.* 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. от имени исследовательской группы Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология.* 2015;55(5):12-21.
12. "Passport of the national project "Healthcare". (In Russ.) "Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16), <http://www.consultant.ru>. (12 Oct 2020).
13. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):381-99. doi:10.1002/ehf2.12586.
14. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2020;41(25):2353-5. doi:10.1093/eurheartj/ehaa158.
15. Böhm M, Bewardest Y, Kindermann I. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? *Eur Heart J.* 2020;41(25):2363-5. doi:10.1093/eurheartj/ehaa281.
16. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, et al. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation.* 2017;135(9):825-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
17. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al., Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
18. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412. doi:10.1002/ehf.1741.
19. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail.* 2020;8(8):640-53. doi:10.1016/j.jchf.2020.03.013.
20. Kapton-Cieslicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology — Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2098-112. doi:10.1002/ehf2.12817.
21. Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al; NEDA Investigators. Ejection Fraction and Mortality: A Nationwide Register Based Cohort Study of 499,153 Women and Men. *Eur J Heart Fail.* 2020. doi:10.1002/ehf.2047.
22. Wehner GJ, Jing L, Haggerty ChM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020;41(12):1249-57. doi:10.1093/eurheartj/ehz550.
23. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
24. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
25. Vinogradova NG. The prognosis of patients with chronic heart failure, depending on adherence to observation in a specialized heart failure treatment center. *Kardiologiya.* 2019;59(10S):13-21. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019;59(10S):13-21. doi:10.18087/cardio.n613.
26. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza vaccine in heart failure: cumulative number of vaccinations, frequency, timing, and survival: a Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2019;139(5):575-586. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788.
27. Antunes MM, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;qcaa030. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa030.

Исследование электрофизиологических свойств телочитов атриовентрикулярного узла и перифокальной зоны синусного узла у человека и свиньи

Митрофанова Л. Б.¹, Бобков Д. Е.^{2,3}, Оганесян М. Г.¹, Карпушев А. В.¹, Кошевая Е. Г.¹, Горшков А. Н.^{1,2,3}, Федотов П. А.¹, Борцова М. А.¹, Гребенник В. К.¹

Об электрофизиологических свойствах телочитов, обнаруженных в рабочем миокарде и синусном узле (СУ), мало известно. Экспрессия телочитами HCN4 позволяет предположить способность генерировать пейсмекерные потенциалы. Для доказательства проведения электрического импульса необходимо наличие потенциал-зависимых натриевых каналов. Предполагается, что телочиты находятся и в атриовентрикулярном узле (АВУ).

Цель. Морфологическое и электрофизиологическое исследование телочитов АВУ и перифокальной зоны СУ.

Материал и методы. Фрагменты правого предсердия, АВУ 7 сердец реципиентов и 3 сердца свиней забирались, соответственно, при трансплантации сердца и после эксперимента для выделения культур телочитов, гистологического, иммуногистохимического исследования с антителами к CD117, Anti-NaV1.5 (SCN5A), CD34, прижизненной конфокальной лазерной микроскопии с хлоридом кальция. Использовались методы patch-clamp.

Результаты. В культурах АВУ обнаружены CD117⁺ клетки с длинными отростками, наличие в них калиевого тока плотностью 700 пА/пФ при деполяризации мембраны до +90 мВт у человека и свиньи методом patch-clamp, кальциевые осцилляции с периодом порядка 200 сек у свиньи при повышении Ca²⁺ концентрации. В вытянутых клетках, располагающихся между кардиомиоцитами и среди фиброзной ткани перифокальной зоны СУ, выявлена коэкспрессия Anti-NaV1.5 и CD34.

Заключение. В АВУ обнаружены телочиты, в культурах которых определялся K⁺ ток и кальциевые осцилляции. В телочитах перифокальной зоны СУ человека были обнаружены натриевые каналы SCN5A. Этот факт свидетельствует о возможности клеток проводить электрический импульс.

Ключевые слова: телочиты атриовентрикулярного узла и правого предсердия, конфокальная лазерная микроскопия культур и тканевых срезов, patch-clamp, кальциевые осцилляции.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург; ³ФГБУН Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б.* — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Бобков Д. Е. — к.б.н., н.с. лаборатории биологии клетки в культуре, ORCID: 0000-0002-0358-9266, Оганесян М. Г. — клинический ординатор 2-го года по специальности «Патологическая анатомия», ORCID: 0000-0002-3542-0692, Карпушев А. В. — к.б.н., с.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-8437-6424, Кошевая Е. Г. — клинический ординатор 2-го года по специальности «Патологическая анатомия», ORCID: 0000-0002-9656-1704, Горшков А. Н. — к.б.н., зав. лаборатории внутриклеточного сигналинга и транспорта, с.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-2303-1144, Федотов П. А. — к.м.н., с.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Гребенник В. К. — зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3, ORCID: 0000-0003-4353-4160.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lubamitr@yandex.ru

АВУ — атриовентрикулярный узел, КЛСМ — конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, МИП — механоиндуцированные потенциалы, ПП — правое предсердие, СУ — синусный узел, ТЦ — телочиты.

Рукопись получена 24.05.2020

Рецензия получена 20.06.2020

Принята к публикации 21.06.2020



Для цитирования: Митрофанова Л. Б., Бобков Д. Е., Оганесян М. Г., Карпушев А. В., Кошевая Е. Г., Горшков А. Н., Федотов П. А., Борцова М. А., Гребенник В. К. Исследование электрофизиологических свойств телочитов атриовентрикулярного узла и перифокальной зоны синусного узла у человека и свиньи. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3927. doi:10.15829/1560-4071-2020-3927

Electrophysiological characteristics of telocytes of the atrioventricular node and sinoatrial node perifocal area in humans and pigs

Mitrofanova L. B.¹, Bobkov D. E.^{2,3}, Oganesyanyan M. G.¹, Karpushev A. V.¹, Koshevaya E. G.¹, Gorshkov A. N.^{1,2,3}, Fedotov P. A.¹, Bortsova M. A.¹, Grebennik V. K.¹

Little is known about the electrophysiological characteristics of telocytes found in the working myocardium and sinoatrial node (SAN). Telocyte expression of HCN4 suggests the ability to generate pacemaker potentials. To prove the impulse conduction, the presence of voltage-gated sodium channels is required. It is assumed that telocytes are also located in the atrioventricular node (AVN).

Aim. Morphological and electrophysiological study of AVN and SAN telocytes.

Material and methods. Fragments of the right atrium, AVN of 7 hearts of recipients and 3 hearts of pigs were taken, respectively, during heart transplantation and after the experiment. Isolation of telocyte cultures, histological, immunohis-

tochemical tests with anti-CD117, anti-NaV1.5 (SCN5A), anti-CD34 antibodies, intravital confocal laser microscopy were carried out. The patch-clamp technique was used.

Results. In AVN cultures, CD117⁺ cells with long processes were found. There was a potassium current with a density of 700 pA/pF during membrane depolarization up to +90 mV in humans and pigs using the patch-clamp technique. Calcium oscillations with a period of about 200 seconds in a pig with an increase in calcium concentration. In elongated cells located between cardiomyocytes and among the fibrous tissue of SAN perifocal zone, the co-expression of anti-NaV1.5 and anti-CD34 antibodies was revealed.

Conclusion. In AVN, telocytes were found, in whose cultures potassium current and calcium oscillations were determined. SCN5A sodium channels were found in telocytes of the perifocal area of human SAN. This fact indicates the ability of cells to conduct an electrical impulse.

Key words: telocytes of the atrioventricular node and right atrium, laser confocal microscopy of cultures and tissue sections, patch-clamp, calcium oscillations.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg; ³Institute of Cytology, St. Petersburg, Russia.

Mitrofanova L. B.* ORCID: 0000-0003-0735-7822, Bobkov D. E. ORCID: 0000-0002-0358-9266, Oganeyan M. G. ORCID: 0000-0002-3542-0692, Kar-

pushev A. V. ORCID: 0000-0001-8437-6424, Koshevaya E. G. ORCID: 0000-0002-9656-1704, Gorshkov A. N. ORCID: 0000-0003-2303-1144, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Grebennik V. K. ORCID: 0000-0003-4353-4160.

*Corresponding author:
lubamitr@yandex.ru

Received: 24.05.2020 **Revision Received:** 20.06.2020 **Accepted:** 21.06.2020

For citation: Mitrofanova L. B., Bobkov D. E., Oganeyan M. G., Karpushev A. V., Koshevaya E. G., Gorshkov A. N., Fedotov P. A., Bortsova M. A., Grebennik V. K. Electrophysiological characteristics of telocytes of the atrioventricular node and sinoatrial node perifocal area in humans and pigs. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3927. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3927

Телоциты (ТЦ) являются интерстициальными клетками, описанными во многих органах, включая легкие, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, предстательную железу, матку, головной мозг и сердце. Несколько исследований показали возможность генерации в ТЦ пейсмекерных потенциалов [1, 2]. ТЦ могут играть важную роль в перистальтике желудочно-кишечного тракта, в дыхании, в сокращении матки, в мимике, но необходимы дополнительные исследования, чтобы понять молекулярные механизмы и межклеточные взаимодействия, с помощью которых эти клетки способствуют возбудимости тканей, инициации пейсмекерных потенциалов. Предполагается, что ТЦ взаимодействуют с соседними мышечными клетками, а их 3D-сеть способствует распространению потенциала действия. Чтобы понять вклад ТЦ в различные механизмы возбудимости, необходимо анализировать белки плазматической мембраны (например, ионные каналы), экспрессируются ли они в этих клетках. Кроме того, ТЦ были описаны как сенсоры для механических стимулов, например, сокращения и растяжения мышцы [3].

Недавно ТЦ были обнаружены в синусном узле (СУ) сердца человека [4]. При этом их телоподии локализованы преимущественно в непосредственной близости от специализированных клеток проводящей системы сердца и от мелких кровеносных сосудов. Телоподии располагаются непосредственно снаружи от базальной мембраны и даже проникают под нее. ТЦ также находятся рядом не только с клетками-пейсмекерами, но и с рабочим миокардом на границе СУ. При этом описано, что наряду с точечными, наноконтактами и плоскими, ТЦ имеют контакты с другими клетками в виде gap junctions, как и рабочий миокард. Verkerk AO, et al. (2007) впервые на человеческом СУ продемонстрировали роль I_f тока в пейсмекерной активности и определении частоты сердечных сокращений [5]. Гены ионных каналов, отвечающих за этот ток, принадлежат семейству генов *HCN*, тогда как в сердце были найдены

2 изоформы — *HCN1* и *HCN4*. Поскольку доказана экспрессия *HCN4* в ТЦ синусного узла, что может свидетельствовать о том, что эти клетки могут генерировать пейсмекерные потенциалы, была выдвинута гипотеза, что они также могут проводить электрический импульс от клеток-пейсмекеров к рабочему миокарду. Доказательством этого должно послужить наличие потенциал-зависимых натриевых каналов.

Логично предположить, что ТЦ находятся не только в СУ, но и атриовентрикулярном узле (АВУ), который можно исследовать в сердце реципиента при трансплантации и на экспериментальном материале.

Цель исследования: морфологическое и электрофизиологическое исследование ТЦ АВУ и пограничной с синусным узлом зоны правого предсердия (ПП) у человека и свиньи.

Материал и методы

Материалом исследования послужили фрагменты пограничной с СУ зоны ПП и АВУ 7 сердец реципиентов при трансплантации сердца (табл. 1) и 3 сердец здоровых свиней породы Landrace в возрасте 3-5 мес. после проведения эксперимента абляции легочной артерии. В случаях трансплантации сердца материал забирался стерильным инструментом в течение первых 10 мин после резекции; в эксперименте — в течение первых 15 мин после умерщвления животных. Для выращивания культур клеток фрагменты не более 10 мм из параузловой зоны СУ и АВУ помещались в пробирки с раствором фосфатного буфера и 1% смеси пенициллина (100 ед./мл) и стрептомицина (100 мкг/мл; Gibco, США). Для гистологического и иммуногистохимического исследования кусочки миокарда (рис. 1, 2) фиксировались в 10% формалине. Протокол клинических исследований был утвержден местным этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова и соответствовал принципу Хельсинкской декларации. Все процедуры и протоколы были рассмотрены и одобрены Комиссией по уходу и использованию лабораторных животных.

Таблица 1

Сведения о пациентах с трансплантацией сердца

№	Пол	Возраст	Заболевание	Нарушения ритма с заинтересованностью АВУ
1	Ж	50	Хронический миокардит	Нет
2	М	56	ИБС, постинфарктная аневризма	Нет
3	М	47	Некомпактный миокард левого желудочка	Нет
4	М	57	ИБС, постинфарктная аневризма	Нет
5	М	59	Дилатационная кардиомиопатия	Нет
6	М	51	Дилатационная кардиомиопатия	Нет
7	М	59	ИБС, постинфарктная аневризма	Нет

Сокращения: АВУ — атриовентрикулярный узел, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

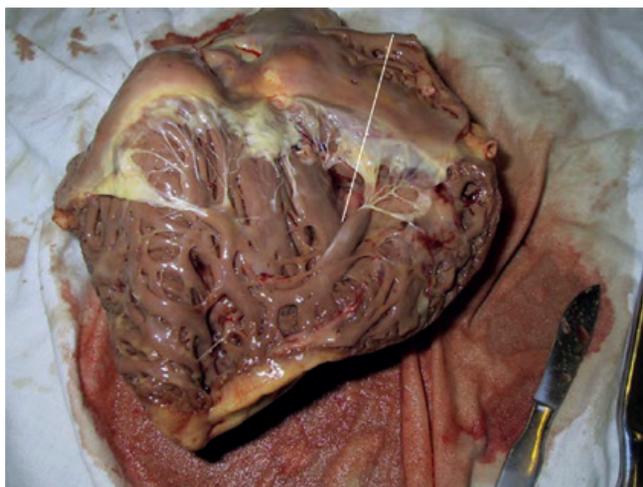


Рис. 1. Линия разреза сердца для забора АВУ. Вскрытые ПП и правый желудочек.



Рис. 2. Фрагменты сердца для серийных гистологических срезов АВУ (отмечен кружочком).

Сведения о пациентах с трансплантацией сердца представлены в таблице 1.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Для исследования АВУ (у 7 пациентов и 3 свиней) применялись серийные гистологические срезы шагом в 1 мм. Области забора материала для изготовления серийных срезов представлены на рисунках 1 и 2. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартному протоколу с использованием антител: кроличье моноклональное с-Kit (CD117, clone AN26, Genemed, San-Francisco, США), кроличье поликлональное Anti-NaV1.5 (SCN5A; 1978-2016; Alomone Labs (Израиль), мышинное моноклональное антитело к CD34 (cloneQBEnd-10, ДАКО, Дания).

Культивирование. Образцы в стерильных условиях доставлялись в лабораторию, где измельчались на кусочки не более 1-2 мм и инкубировались в растворе коллагеназы II (Worthington; 2 мг/мл) в течение 2 ч при 37° С. Затем клеточную суспензию помещали в пробирку и центрифугировали при 300 оборотах в течение 5 мин для лучшего разделения клеток, после чего удаляли надосадочную жидкость,

а в осадок добавляли 1 мл питательной среды, содержащей 70% DMEM/F12 (Invitrogen, США), 20% ECM (Invitrogen, США), 10% телячьей эмбриональной сыворотки (HyClone), 1% раствор аминокислот MEMNEAA (Gibco, США), смесь пенициллина (100 ед./мл) и стрептомицина (100 мкг/мл; Gibco, США), L-глутамин (Gibco, США). Затем вновь центрифугировали, добиваясь деактивации коллагеназы. После удаления жидкости в осадок добавляли свежей ростовой среды. Полученную взвесь высевали на покрытые 0,1% желатином культуральные флашки площадью 25 см² и культивировали при 37° С, 5% CO₂ и 99% влажности. Культуральную среду меняли в первые сутки после высевания, далее — через каждые 48 ч. Для электрофизиологических исследований использовались клетки 2-4 пассажей. За сутки до проведения исследования клетки пересевали в чашки Петри (35 мм) с покровными стёклами величиной не более 5 мм. Полученные культуры 7 пациентов и 3 свиней инкубировали в стандартных условиях.

Электрофизиология. Исследование функциональных характеристик ионных токов было выполнено с помощью стандартного метода локальной фиксации потенциала (patch-clamp) в конфигура-

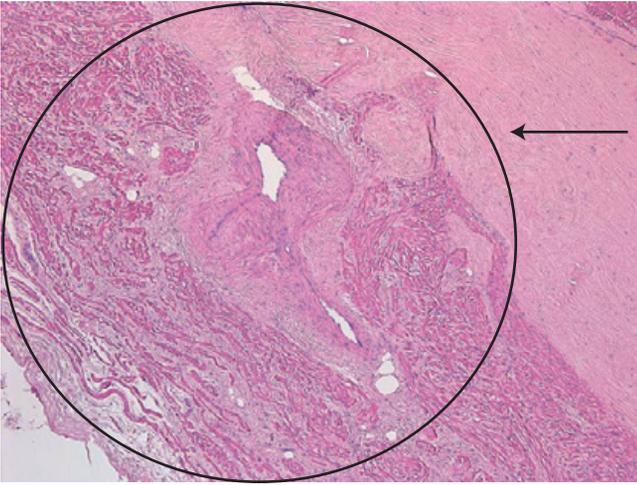


Рис. 3. Компактная зона АВУ (указана кружочком) с центральной артерией АВУ и центральным фиброзным телом (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$.

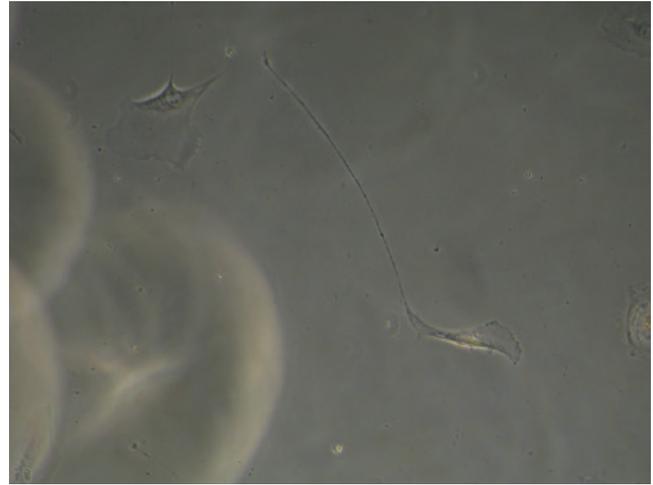


Рис. 4. Телоцит АВУ сердца реципиента Ч., 57 лет при фазово-контрастной микроскопии культуры; $\times 200$.

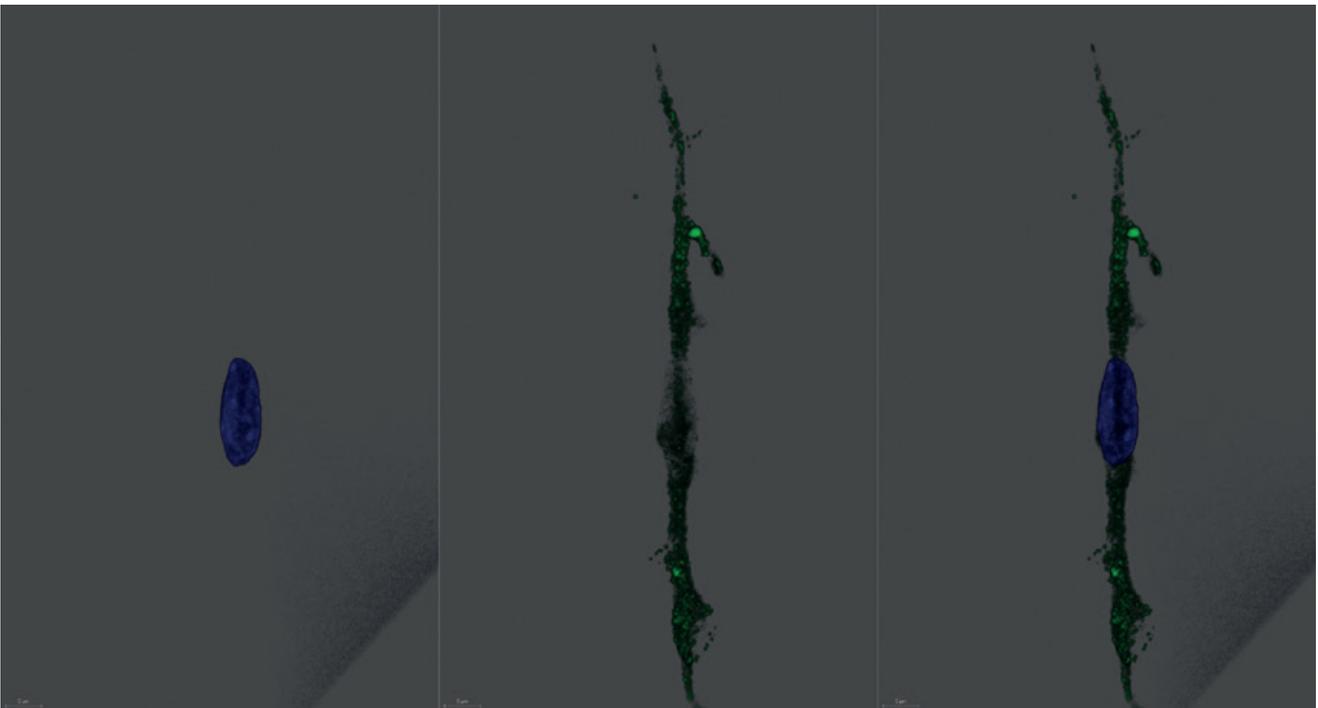
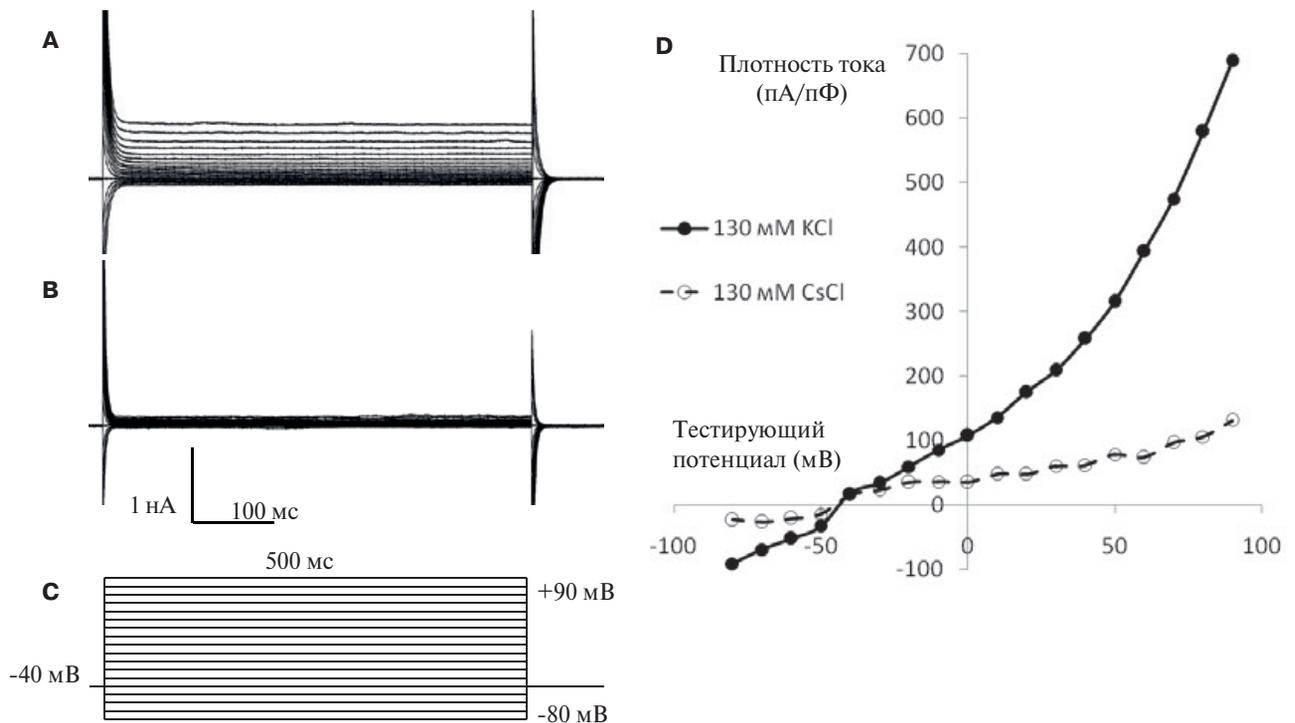


Рис. 5. Лазерная конфокальная микроскопия телоцитов АВУ свиньи в культуре сердца. Зеленая флуоресценция — на телоподиях CD117+ телоцита, синяя — в ядре (DAPI); $\times 200$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ции whole cell (“целая клетка”) на экспериментальной установке на основе усилителя Axopatch 200B и аналого-цифрового преобразователя Digidata 1440A (MolecularDevices, США) при комнатной температуре. Регистрация и первичная обработка данных была осуществлена с помощью программного пакета Clampex 10.3 (MolecularDevices, США). Микропипетки с сопротивлением 1,5-2,5 МОм изготавливались из боросиликатных стеклянных капилляров (BF-150-110-10, Sutter Instruments, США) с помощью горизонтальной вытяжки для

микроэлектродов P-1000 (Sutter Instruments, США). Последовательное сопротивление компенсировалось на 85-90%. Для записи токов клетки помещались в раствор следующего состава (в мМ): NaCl — 140, KCl — 5, CaCl₂ — 1,8, MgCl₂ — 1, Hepes-NaOH — 10, глюкоза — 10 (pH 7,4, NaOH). Пипеточный раствор использовался следующего состава (в мМ): KCl — 130, MgCl₂ — 1, MgATP — 5, фосфокреатин — 5, HEPES — 10, EGTA — 5 (pH 7,3, KOH). Для записи Na⁺ тока соли K⁺ заменялись на соли Cs⁺. Запись токов выполнялась через 5-10 мин после образования



Примеры записи токов в телецитах, (A) при 130 мМ KCl, (B) при 130 мМ CsCl в пипеточном растворе. (C) протокол подачи тестирующих стимулов. (D) Вольт-амперная характеристика токов.

Рис. 6. Калиевый ток, зарегистрированный методом локальной фиксации потенциала в телецитах.

конфигурации whole cell. Для характеристики токов рассчитывалась плотность и анализировалась вольт-амперная зависимость. Исследование выполнялось на культурах ТЦ 5 пациентов и 2 свиной АБУ и перифокальной зоны СУ.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия.

С помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) исследовались культуры ТЦ (у 3 пациентов) и гистологические срезы миокарда ПП рядом с СУ (у 2 пациентов). Использовались первичное антитело к c-Kit (CD117) и коктейль первичных антител CD34/Anti-NaV1.5.

В качестве вторичных антител применялись AlexaFluor 647[®] goat anti-mouse (Abcam), AlexaFluor 488[®] goat anti-rabbit (Abcam, Великобритания). После промывания клетки тканевые срезы контрастировались с DAPI (appliChem). В результате мышинные антитела имели красную флуоресценцию, кроличьи — зеленую, двойное (одновременное) окрашивание антителами — оранжево-желтую флуоресценцию, а ядра клеток окрашивались в синий цвет. КЛСМ проводилась на OlympusFV1000D (Япония). Это же оборудование использовалось и для функционального анализа культур ТЦ.

Синхронная регистрация колебаний внутриклеточных ионов свободного кальция и митохондриального потенциала, вызванных увеличением концентрации кальция во внешней среде. Клетки первичной культуры ТЦ, полученной из АБУ свиньи, помещали в слайды

с тонким дном, культивировали 24 ч. Затем клетки окрашивались прижизненными флуоресцентными трекерами, позволяющими выявлять свободные ионы кальция (Fluo-4(20 μM/L)) [6] и митохондриальный потенциал (TMRM (20 μM/L)).

Использовали КЛСМ и 20x объектив с масляной иммерсией.

Для возбуждения флуоресценции красителей использовали аргоновый лазер (50% мощности) с длиной волны 488 нм (Fluo-4-AM) и 561 нм (TMRM). Регистрацию флуоресценции проводили с помощью двух фотоумножителей в спектральном диапазоне 493-540 нм для Fluo-4 и 590-690 нм для митохондриального потенциала.

В выбранных участках производилась регистрация изменений интенсивности флуоресцентного сигнала во времени (режим хвт) в течение 1 ч после добавления в культуральную среду 10 мМ CaCl₂ с временным разрешением 12 кадров/мин. Определённые области интереса (ROI, regions of interest) располагались вокруг ядра клетки в пределах отдельного ТЦ. Исследование выполнялось на культуре АБУ одной свиньи.

Результаты

В результате исследования серийных гистологических срезов АБУ было получено представление, что зона, из которой забирался материал для выращивания культур ТЦ, действительно является специали-

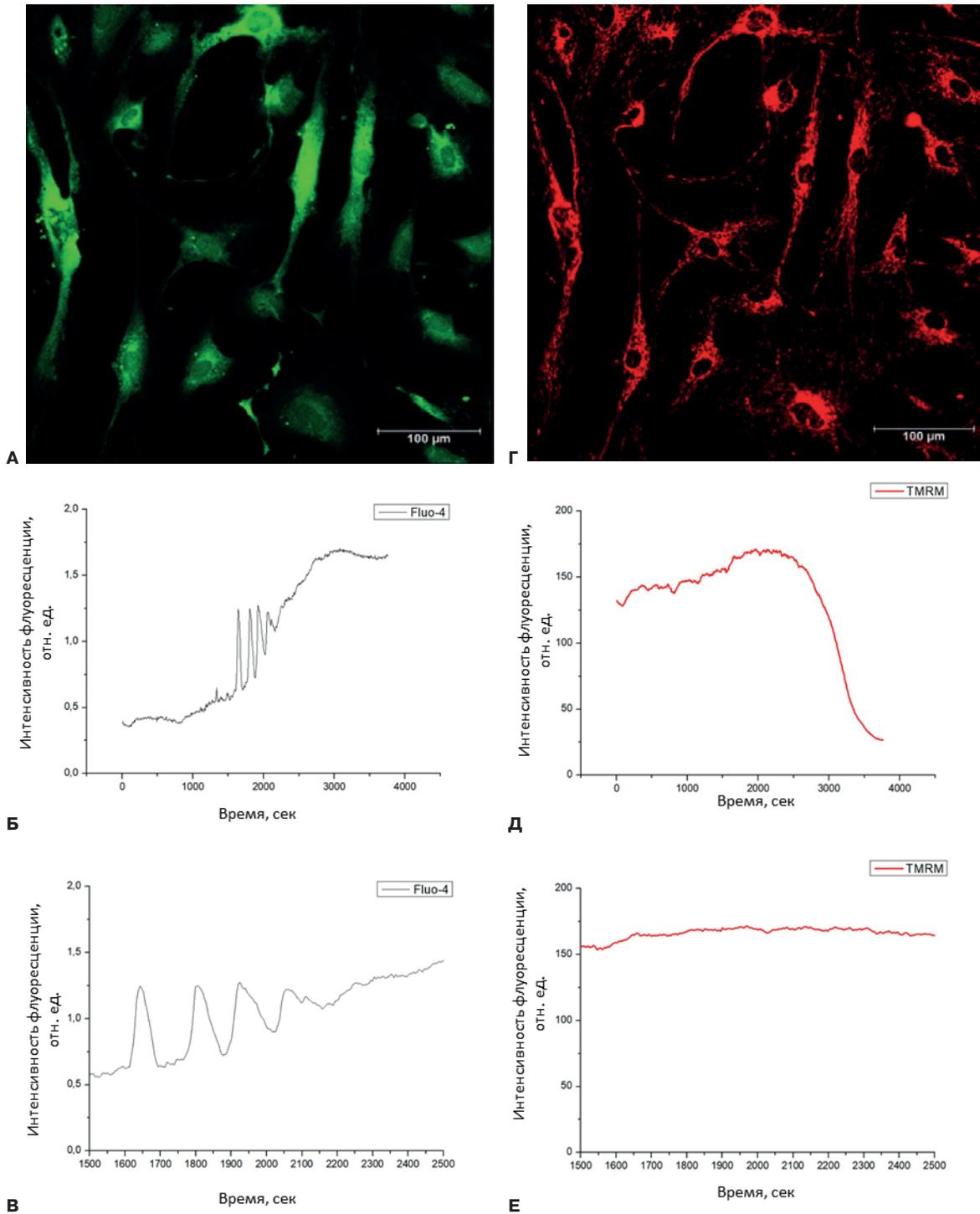


Рис. 7. Прижизненная конфокальная микроскопия культуры клеток, окрашенных на кальций (А) и митохондриальный потенциал (Г). Кальциевые осцилляции (Б, В) и митохондриальный потенциал (Д, Е) тельцов после добавления 10 мМ CaCl₂. На графиках представлены полученные сигналы от одной клетки.

зированной структурой проводящей системы сердца (рис. 3).

Фазовая контрастная микроскопия и КЛСМ показали, что культуры, выращенные из фрагментов АВУ всех пациентов и свиней, представлены действительно ТЦ (рис. 4, 5).

С помощью метода локальной фиксации потенциала в культуре ТЦ из перифокальной зоны СУ и АВУ 5 реципиентов при трансплантации сердца, а также из АВУ 2 свиней в интерстициальных пейсмекерах был зафиксирован калиевый ток плотностью 700 пА/пФ при деполяризации мембраны до +90 мВт (рис. 6).

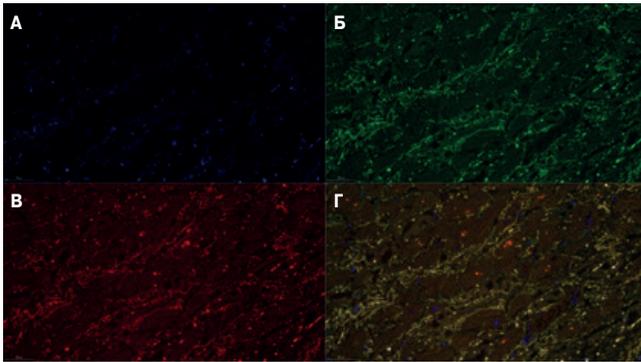


Рис. 8. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. Миокард ПП реципиента Г., 50 лет из соседней с синусным узлом зоны. **А.** Синяя иммунофлюоресценция ядер клеток (DAPI). **Б.** Зеленая иммунофлюоресценция CD34 на вытянутых клетках и сосудах между кардиомиоцитами. **В.** Красная иммунофлюоресценция Anti-NaV1.5 в кардиомиоцитах и на вытянутых клетках между кардиомиоцитами. **Г.** Желтая иммунофлюоресценция на вытянутых клетках между кардиомиоцитами свидетельствует о коэкспрессии CD34 и Anti-NaV1.5; x200. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

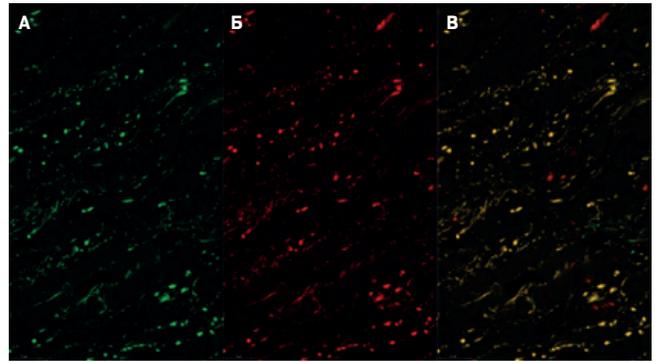


Рис. 9. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия. Соседняя с синусным узлом зона фиброзной ткани ПП реципиента Д., 59 лет. **А.** Зеленая иммунофлюоресценция CD34 на вытянутых клетках. **Б.** Красная иммунофлюоресценция Anti-NaV1.5 на вытянутых клетках. **В.** Желтая иммунофлюоресценция на вытянутых клетках свидетельствует о коэкспрессии CD34 и Anti-NaV1.5; x400. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

С помощью прижизненной конфокальной микроскопии был исследован эффект добавления во внеклеточную среду хлорида кальция (10 мМ) на динамику концентрации внутриклеточных свободных ионов кальция и митохондриального потенциала.

Анализ полученных сигналов позволил выделить несколько стадий, предшествующих гибели клеток. На первой стадии в результате повышения концентрации кальция начинали более интенсивно работать митохондрии, и наблюдались кальциевые осцилляции с периодом порядка 200 сек. Затем наступали необратимые изменения и клеточная гибель (рис. 7).

На графиках представлены полученные сигналы от одной клетки.

Для доказательства наличия натриевых каналов в ТЦ использовался коктейль антител CD34/Anti-NaV1.5. При КЛСМ было обнаружено желтое свечение вытянутых клеток между мышечными волокнами рабочего миокарда и среди фиброзной ткани ПП, граничащей с СУ в сердце реципиента, свидетельствующее о коэкспрессии CD34 и Anti-NaV1.5 (рис. 8, 9).

Таким образом, результаты исследования показали, что в АВУ людей и свиней, равно как и в миокарде ПП, есть ТЦ. ТЦ ПП в соседней с СУ зоне 2 пациентов продемонстрировали наличие натриевых каналов. В культурах ТЦ АВУ и перифокальной зоны СУ людей и свиней был зарегистрирован калиевый ток, а в ТЦ АВУ свиней — кальциевые осцилляции и митохондриальный потенциал.

Обсуждение

В данном исследовании мы впервые показали наличие ТЦ в АВУ у человека и свиньи и их некоторые

электрофизиологические свойства. Методом patch-clamp в культурах ТЦ из АВУ и перифокальной зоны СУ был зафиксирован калиевый ток плотностью 700 пА/пФ при деполяризации мембраны до +90 мВт, характеристики которого наиболее близки к таковым у фибробластов сердца [7]. Многочисленными исследованиями было доказано, что не только кардиомиоциты, но и фибробласты генерируют механоиндуцированные потенциалы (МИП). Амплитуда МИП фибробластов либо соизмерима с величиной потенциала действия кардиомиоцитов, либо значительно меньше его. МИП фибробластов возникает в ответ на сокращение сердца. Дополнительное растяжение ткани спонтанно сокращающегося сегмента сердца вызывает сдвиг потенциала покоя в сторону гиперполяризации мембраны фибробласта, в то время как кардиомиоциты на растяжение реагируют деполяризацией. Нисходящую фазу МИП, по-видимому, обуславливает ток, который возникает за счет выхода из клетки K^+ через калиевые каналы, активируемые кальцием. Возможно, ТЦ в АВУ и перифокальной зоне СУ выполняют аналогичную роль. В то же время результаты исследования Sheng J, et al. [8] показали, что функционально компетентные K^+ каналы присутствуют в ТЦ предсердий и желудочков человека, и их модуляция может иметь существенное значение в физиопатологии миокарда. Авторы зафиксировали значительной силы K^+ ток, активированный Ca^{2+} (каналы с высокой проводимостью ВКСа) из Ca^{2+} -чувствительных K^+ каналов) и K^+ ток входящего выпрямления (IKir), но не переходный K^+ ток (Ito) и не чувствительный к аденозинтрифосфату K^+ ток. Обнаруженные каналы относятся к потенциал-управляемым K^+ каналам. Они активируются при деполяризации, присутствуют в возбудимых и невозбудимых клетках, регулируют потенциал покоя мембраны, определяют форму и частоту потенциала действия [9].

Использование прижизненных флюоресцентных трекеров позволяет одновременно выявлять свободные ионы кальция (Fluo-4) и митохондриальный потенциал (TMRM), а применение прижизненной конфокальной микроскопии с последующим анализом временных рядов полученных сигналов — исследовать патологические процессы в развитии, что и было выполнено нами на ТЦ культуры. Таким образом, в ТЦ АБУ свиней впервые были обнаружены кальциевые осцилляции и зарегистрированы изменения митохондриального потенциала, вызванные повышением концентрации кальция во внеклеточной среде. Ионы кальция играют ключевую роль в регуляции электрических и механических свойств миокарда. В ишемизированном сердце кальциевые осцилляции, возникающие в кардиомиоцитах в результате повышения внутриклеточной концентрации кальция, рассматриваются как аритмогенный субстрат [10].

Потенциал-управляемые Ca^{2+} каналы идентифицированы в мембране клеток, обладающих электрической возбудимостью (сердечная мышца, гладкомышечные клетки, нейроны, эндокринные). В некоторых клетках помимо потенциал-управляемой инактивации описана Ca^{2+} -зависимая инактивация, связанная с повышением внутриклеточного содержания ионов кальция во время деполяризующего импульса. По фармакологической классификации Ca^{2+} каналы делятся на L, N и T каналы. Каналы L-типа идентифицированы в нейронах, кардиомиоцитах, скелетной и гладкой мускулатуре, N-типа — в нервной системе, участвуют в работе сердца и почек. Каналы T-типа были обнаружены в фибробластах и В-лимфоцитах, они активируются при слабой деполяризации [11]. Кальциевые каналы L-типа были обнаружены в ТЦ мочевого пузыря, кальциевые каналы T-типа (субъединицы Cav3.1 и Cav3.2) — в ТЦ в мочевом пузыре, предстательной железе и миометрии [12, 13].

Основные токи через мембраны клеток сердца связаны с транспортом катионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . При этом каждый ионный ток (I_{K} , I_{Na} , I_{Ca} и т. д.) складывается из суммы соответствующих токов, протекающих по множеству “одиночных каналов”, тождественных между собой по своей структуре, селективности и механизму регуляции. Движущей силой для пассивного транспорта ионов через мембрану является электрохимический потенциал, со-

стоящий из двух компонентов — концентрационного градиента ионов (разности их концентраций с внешней и внутренней стороны мембраны) и трансмембранной разности электрических потенциалов. Деполяризация мембраны миоцитов миокарда млекопитающих обеспечивается быстрыми входящими Na^+ токами через соответствующие ионные каналы. Na^+ каналы в миокарде являются потенциал-зависимыми [14]. Электрофизиологические исследования миометрии человека не смогли доказать наличие токов Na^+ в ТЦ [15], в то время как наше исследование продемонстрировало наличие натриевых каналов (SCN5A) в ТЦ перифокальной зоны СУ у людей с помощью КЛСМ с использованием антитела к Anti-NaV1.5. Этот факт свидетельствует о различии электрофизиологических свойств ТЦ в разных органах.

Таким образом, с помощью морфологических и электрофизиологических методов в нашем исследовании было показано наличие K^+ , Na^+ и Ca^{2+} каналов в ТЦ. ТЦ имеют электрофизиологические характеристики, схожие как с кардиомиоцитами, так и с фибробластами. Дальнейшие электрофизиологические и другие виды исследования с привлечением новых методов и на большем материале помогут составить более ясное представление о функциях ТЦ в сердце. Исследование этих клеток является захватывающей областью, которая только начинает менять способ изучения развития и функционирования органов.

Ограничения исследования. Исследования методом patch-clamp выполнены на культурах ТЦ 5 пациентов и 2 свиней, синхронная регистрация колебаний внутриклеточных ионов свободного кальция и митохондриального потенциала — на 1 сердце свиньи.

Заключение

В АБУ человека и свиньи были обнаружены ТЦ, в культурах которых методом patch-clamp определялся K^+ ток и кальциевые осцилляции с митохондриальным потенциалом. В ТЦ перифокальной зоны СУ человека были обнаружены натриевые каналы SCN5A, что свидетельствует о возможности проведения электрического импульса.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Zhu YF, Wang XY, Lowie BJ, et al. Enteric sensory neurons communicate with interstitial cells of Cajal to affect pacemaker activity in the small intestine. *Pflugers Arch*. 2014;466:1467-75. doi:10.1007/s00424-013-1374-1.
2. Si X, Huang L, Gong Y, et al. Role of calcium in activation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels caused by cholecystokinin octapeptide in interstitial cells of cajal. *Digestion*. 2012;85(4):266-75. doi:10.1159/000337077.
3. Banciu DD, Banciu A, Radu BM. Electrophysiological Features of Telocytes. In Wang X., Cretoiu D., eds. *Telocytes Connecting cells*. Singapore: Springer. 2016. p.287-302. ISBN: 978-981-10-1061-3.
4. Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Konovalov PV, et al. Syno-atrial node telocytes in the human heart. Morphological evidence for pacemaking and conduction properties. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):42-9. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Горшков А.Н., Коновалов П.В. и др. Телоциты в синоатриальном узле человека. Морфологическое доказательство пейсмекерной активности клеток и возможности проводить электрический импульс. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):42-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-42-49.
5. Verkerk AO, Wilders R, van Borren MMGJ, et al. Pacemaker current (If) in the human sinoatrial node. *European Heart Journal*. 2007;28:2472-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm339.
6. Kubasov IV, Bobkov DE. Optical and electrical responses of cardiomyocytes in an isolated rat heart during development of hypoxia. *Russian Journal of Physiology*. 2018;104(6):670-5. (In Russ.) Кубасов И.В., Бобков Д.Е. Оптические и электрические ответы кардиомиоцитов в изолированном сердце крысы при развитии гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(6):670-5. doi:10.7868/S0869813918060096.
7. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):744-53. doi:10.1093/cvr/cvq329.
8. Sheng J, Shim W, Lu J, et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2014;18(2):355-62. doi:10.1111/jcmm.12240.
9. Mel'nikov KN, Vislobokov AI, Kolpakova ME, et al. Potassium of ionic channels of cellular membranes. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2009;7(1):3-27. (In Russ.) Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э. и др. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009;7(1):3-27.
10. Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res*. 2017;120(12):1969-93. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.
11. Melnikov KN. Calcium channels of excitable membranes. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2007;5(1):28-42. (In Russ.) Мельников К.Н. Кальциевые каналы возбудимых мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2007;5(1):28-42.
12. Lang RJ, Tonta MA, Takano H, et al. Voltage-operated Ca²⁺ currents and Ca²⁺-activated Cl⁻ currents in single interstitial cells of the guinea pig prostate. *BJU Int*. 2014;114(3):436-46. doi:10.1111/bju.12656.
13. Cretoiu SM, Radu BM, Banciu A, et al. Isolated human uterine telocytes: immunocytochemistry and electrophysiology of T-type calcium channels. *Histochem Cell Biol*. 2015;143(1):83-94. doi:10.1007/s00418-014-1268-0.
14. DiFrancesco D. Sinoatrial If current: a target for specific heart rate reduction. *Medicographia*. 2002;24(3):218-24.
15. Duquette RA, Shmygol A, Vaillant C, et al. Vimentin-positive, c-kit-negative interstitial cells in human and rat uterus: a role in pacemaking? *Biol Reprod*. 2005;72(2):276-83. doi:10.1095/biolreprod.104.033506.

Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца

Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю.

Методы машинного обучения (МО) являются основным инструментом искусственного интеллекта, использование которых позволяет автоматизировать обработку и анализ больших данных, выявлять на этой основе скрытые или неочевидные закономерности и извлекать новые знания. В обзоре представлен анализ научной литературы по использованию методов МО для диагностики и прогнозирования клинического течения ишемической болезни сердца. Приведены сведения по эталонным базам данных, использование которых позволяет разрабатывать модели и валидировать их (European ST-T Database, Cleveland Heart Disease database, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis и др.). Показаны преимущества и недостатки отдельных методов МО (логистической регрессии, машин опорных векторов, деревьев решений, наивного байесовского классификатора, k-ближайших соседей) для разработки диагностических и прогностических алгоритмов. К наиболее перспективным методам МО относят глубокое обучение, которое реализуется с помощью многослойных искусственных нейронных сетей. Предполагается, что совершенствование моделей на основе методов МО и их внедрение в клиническую практику будет способствовать поддержке принятия врачебных решений, повышению эффективности лечения и оптимизации расходов здравоохранения.

Ключевые слова: методы машинного обучения, ишемическая болезнь сердца, модели диагностики и прогнозирования.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М. М.* — аспирант школы биомедицины, врач отделения рентгено-

хирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Шахгельдян К. И. — д.техн.н., доцент, зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Рублев В. Ю. — аспирант школы биомедицины, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m_tsivanyuk@list.ru

АД — артериальное давление, ГО — глубокое обучение, ДР — деревья решений, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, ИМ — инфаркт миокарда, ИНС — искусственные нейронные сети, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛР — логистическая регрессия, МО — машинное обучение, НБК — наивный байесовский классификатор, СЛ — случайный лес, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, CNN — сверточные нейронные сети, FRS — Framingham Risk Score, kNN — метод k-ближайших соседей, RNN — рекуррентные нейронные сети, SVM — машина опорных векторов.

Рукопись получена 07.07.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 28.08.2020



Для цитирования: Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю. Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3999. doi:10.15829/1560-4071-2020-3999

Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease

Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgelyan K. I., Rublev V. Yu.

Machine learning (ML) are the central tool of artificial intelligence, the use of which makes it possible to automate the processing and analysis of large data, reveal hidden or non-obvious patterns and learn a new knowledge. The review presents an analysis of literature on the use of ML for diagnosing and predicting the clinical course of coronary artery disease. We provided information on reference databases, the use of which allows to develop models and validate them (European ST-T Database, Cleveland Heart Disease database, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, etc.). The advantages and disadvantages of individual ML methods (logistic regression, support vector machines, decision trees, naive Bayesian classifier, k-nearest neighbors) for the development of diagnostic and predictive algorithms are shown. The most promising ML methods include deep learning, which is implemented using multilayer artificial neural networks. It is assumed that the improvement of ML-based models and their introduction into clinical practice will help support medical decision-making, increase the effectiveness of treatment and optimize health care costs.

Key words: machine learning, coronary artery disease, diagnostic and predictive models.

Relationships and Activities. This work was supported by grants from the Russian Foundation for Basic Research within the projects № 18-29-03131 and № 19-29-01077.

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Tsivanyuk M. M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Shakhgelyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Rublev V. Yu. ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Corresponding author: m_tsivanyuk@list.ru

Received: 07.07.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 28.08.2020

For citation: Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgelyan K. I., Rublev V. Yu. Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3999. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3999

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира [1]. По данным 2017г доля ССЗ в структуре смертности от всех причин в Российской Федерации составила 47,2%, из которых больше половины (54%) случаев приходилось на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [2]. В последние годы за счет повышения доступности и качества диагностики ИБС удалось добиться значительных успехов в лечении данного заболевания. Вместе с тем совершенствование диагностических технологий и постоянно возрастающий объем научной информации даёт возможность поддержки принятия врачебных решений. Внедрение в клиническую практику технологий искусственного интеллекта (ИИ) позволяет автоматизировать обработку и анализ больших данных, выявлять на этой основе скрытые или неочевидные закономерности и извлекать новые знания [3, 4]. Искусственный интеллект — это область компьютерных наук, которая стремится имитировать мыслительные процессы человека, способность к обучению и хранению знаний, а ее методы применяются в кардиологии для выявления предикторов развития ССЗ, прогнозирования их клинического течения, стратификации риска, повышения эффективности лечения и оптимизации расходов здравоохранения [5]. Методы машинного обучения (МО) являются основным инструментом ИИ и представляют собой обучаемые автоматизированные системы, которые, используя различные виды моделирования и опираясь на доступные данные, принимают необходимые решения для реализации предсказательной функции [6]. Алгоритмы МО используются в смежных областях: когнитивных вычислениях, компьютерном зрении и робототехнике [5]. В отличие от традиционных статистических методов, которые обеспечивают исследования взаимосвязей между ограниченным числом переменных, методы МО предоставляют возможность для обработки и анализа больших сложных разнородных данных. Кроме того, алгоритмы МО основаны на меньшем количестве допущений и имеют более высокую прогностическую точность [3, 7]. В настоящее время методы МО используются в различных шкалах оценки рисков фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий с горизонтом в 10 лет. К ним относятся Framingham Risk Score (FRS), REYNOLDS, шкала Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA), а также шкалы SCORE, QRISK, ASSING, PROCAM и их откалиброванные варианты для использования на других популяциях. Эти шкалы оценивают сердечно-сосудистый риск (ССР) на основе методов традиционной статистики и логистической регрессии (ЛР), которые предполагают наличие только линейных связей между предикторами и ис-

ходами, но не учитывают нелинейные взаимосвязи, что ограничивает их прогностический потенциал [8].

Автоматизированные системы и публичные наборы данных

Надежность моделей МО зависит от качества баз данных и алгоритмов отбора предикторов. Для идентификации и классификации ИБС, а также стратификации риска ССЗ сформированы стандартизированные базы данных, находящиеся в свободном электронном доступе (например, электронный ресурс PhysioNet [9] и репозиторий баз данных UCI [10]), которые позволяют исследователям выполнять проверку разработанных моделей. Исследовательский ресурс для сложных физиологических сигналов PhysioNet состоит из трёх ключевых взаимосвязанных компонентов: PhysioBank — архив данных; PhysioToolkit — библиотека программного обеспечения для интеллектуальной обработки и анализа многопараметрических данных; PhysioNet — ресурс распространения и коммуникации. Последний ресурс обеспечивает двустороннюю динамическую связь между архивом и исследовательским сообществом для более производительной работы автоматизированных систем [9]. Репозиторий машинного обучения UCI (University of California, Irvine), созданный в 1987г, представляет собой набор различных баз данных, в т.ч. медицинских, которые широко используются исследователями в качестве основного источника информации для разработки и апробации алгоритмов МО [10].

Для проектирования моделей диагностики ИБС и оценки их прогностической точности используют различные эталонные базы данных. К ним относят Европейский набор данных (European ST-T Database), содержащий записи электрокардиограмм (ЭКГ) продолжительностью 60 мин у 90 пациентов амбулаторного звена с подозрением на ИБС, используемый для анализа преходящих изменений сегмента ST и зубца T [11]. База данных клинической практики США и Европы (The Long-Term ST Database) содержит 86 амбулаторных записей ЭКГ продолжительностью от 21 до 24 ч для демонстрации примеров преходящих изменений сегмента ST, нарушений ритма и проводимости сердца, которые можно использовать для разработки и тестирования алгоритмов, способных автоматически дифференцировать патологические, в т.ч. ишемические, изменения на ЭКГ [12]. Набор данных Санкт-Петербургского института кардиологической техники (St Petersburg INCART 12-lead Arrhythmia Database) включает 75 записей ЭКГ продолжительностью 30 мин, полученных по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с доказанной ИБС, острым инфарктом миокарда (ИМ), нарушениями ритма и проводимости сердца. При создании этой базы учитывались результаты инвазивной коронарографии и уровень кардио-

специфических ферментов [9, 13]. Набор данных Fantasia Database содержит непрерывные 120-минутные записи ЭКГ покоя 40 пациентов с указанием пола, возраста, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания, а у половины исследуемых — результаты неинвазивного измерения артериального давления (АД) [14]. Набор Z-Alizadeh Sani содержит информацию о 303 пациентах, включающую социально-демографические и антропометрические характеристики, результаты лабораторных исследований, ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ). Усовершенствованная база данных Extension Z-Alizadeh Sani дополнена результатами инвазивной коронарографии. По мнению авторов, этот набор данных может использоваться не только для идентификации поражений коронарного русла, но и для обнаружения локализации стеноза передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий (КА) [10, 15]. База данных Кливленда (Cleveland Heart Disease database), опубликованная в 1988г, содержит 76 характеристик 303 пациентов, из которых у 46% была диагностирована ИБС, а у 54% сердечная патология отсутствовала. На веб-странице набора данных указано, что исследователи для разработки прогностических моделей обычно используют 14 параметров из представленных 76, которые включают возраст больных, их гендерную принадлежность, характеристику боли в грудной клетке, уровень АД, ЧСС, концентрацию холестерина и глюкозы в крови натощак, данные ЭКГ, в т.ч. наличие депрессии сегмента ST и ее выраженность на фоне теста с нагрузкой [10]. Набор данных MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) состоит из 735 показателей 6814 пациентов из медицинских центров США в возрасте 45-84 лет с субклиническими проявлениями атеросклероза. Они включают клинико-демографические и лабораторные показатели, параметры ЭКГ, ЭхоКГ, уровень кальциноза КА по результатам компьютерной томографии и др. [16]. Многопараметрический интеллектуальный мониторинг в отделении интенсивной терапии (MIMIC II и MIMIC III) позволил сформировать базу данных, содержащую информацию двух типов: набор признаков в форме временных рядов (ЭКГ, фотоплетизмография, АД и др.) и клинические характеристики пациентов [17, 18]. В последние годы разработаны продукты облачной инфраструктуры с различными наборами автоматизированных систем МО (Amazon Web Services, Microsoft Azure ML, Google Cloud Auto ML и BigML), предоставляющие возможность использования вычислительных ресурсов, а также услуг по хранению текстовой и графической информации [7]. Эти решения позволяют взаимодействовать с коллегами в реальном времени, что оптимизирует процесс разработки и внедрения алгоритмов в клиническую практику. Необходимо также отметить, что на точность прогностических моделей

помимо размера выборки и качества отбора предикторов влияет локализация источника информации. Показано, в частности, что наилучшую предсказательную ценность разработанные модели демонстрируют в тех популяциях, откуда были получены исходные данные [15, 19]. Именно поэтому наличие и постоянная актуализация региональных регистров больных ИБС является важной задачей здравоохранения.

Базовые или “классические” методы МО в диагностике и прогнозировании ИБС

Методы МО, применяемые в кардиологии с прогностической и диагностической целью, подразделяют на 2 основных класса: обучение без учителя и с учителем. Первый класс включает различные методы кластеризации (K-средних, дискриминантный анализ, сети Кохонена и др.), которые используют для фенотипирования больных с учетом индивидуальных особенностей их генетического, иммунологического или клинико-функционального статуса. МО с учителем используют заранее размеченные наборы данных, обработка которых позволяет выделить факторы, оказывающие влияние на клиническое течение ИБС и ее прогноз [15]. Для реализации этих задач помимо “классической” ЛР используют такие методы МО, как деревья решений (ДР), случайный лес (СЛ), наивный байесовский классификатор (НБК), машины опорных векторов (SVM), k-ближайших соседей (kNN), каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [20]. В настоящее время к наиболее перспективным методам МО относят глубокое обучение (ГО), которое реализуется с помощью многослойных искусственных нейронных сетей (ИНС).

ЛР — это линейный классификатор, относящийся к базовым технологиям МО, заимствованный из традиционной статистики и позволяющий прогнозировать вероятность развития некоторых событий на основе независимых переменных. ЛР наилучшим образом подходит для решения задач, где вероятность развития заболеваний линейно связана с факторами риска (ФР), а они, в свою очередь, должны быть линейно независимы между собой. Необходимость выполнения этих условий существенно ограничивает область применения ЛР в прогностических исследованиях [21]. ЛР часто используется в научных исследованиях для диагностики и прогнозирования развития ССЗ. Так, в работах [22, 23] была представлена прогностическая модель на основе ЛР, которая была способна разделять больных ИБС с обструктивным поражением коронарного русла от пациентов с интактными КА. В работе Verma L, et al. (2016) [24] на клинических данных 335 пациентов была разработана модель ЛР, позволяющая идентифицировать больных ИБС с точностью 88,4%. В японском многоцентровом исследовании с участием 991 пациента

с подозрением на ИБС была создана модель на основе ЛР, в которой традиционные ФР шкалы FRS были дополнены показателем кальциноза коронарного русла. Данная модель показала повышение точности в верификации обструктивного поражения КА по индикаторам С-статистики: у женщин до 0,79 vs 0,66 для FRS; у мужчин до 0,83 vs 0,61 для FRS [25]. В другой работе с помощью ЛР была разработана диагностическая шкала для определения вероятности обнаружения интактных КА при ИМ [26]. Метод ЛР применяли в модели прогнозирования нарушений проводимости сердца, где в качестве предикторов были использованы генотипы транскрипционного фактора TBX5. Было показано, что сочетание генотипов AA и AG является фактором, противостоящим развитию блокады левой ножки пучка Гиса, а наличие генотипа AA у женщин снижает риск развития атриовентрикулярной блокады [27]. Модель ЛР использовалась также для оценки влияния отдельных ФР на развитие ИБС [28]. В работе российских исследователей вероятность развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС оценивали с помощью многофакторной ЛР, где в качестве предиктора использовали показатель коронарного коллатерального кровотока [29]. При помощи данной модели авторами была установлена взаимосвязь данного фактора с частотой возобновления приступов стенокардии и усугубления ее функционального класса в течение 5 лет наблюдения. Gao Y, et al. (2018) [30] использовали многофакторную ЛР для прогнозирования развития ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В этом исследовании независимым предиктором ИБС было соотношение уровня моноцитов к концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности. При увеличении данного соотношения $>8,2$ чувствительность и специфичность разработанной модели составляла 83,7% и 62%, соответственно, а площадь под ROC-кривой — 0,795.

Метод kNN является одним из наиболее доступных непараметрических методов МО, позволяющий классифицировать данные по степени их близости к заранее размеченной выборке. Полученная таким образом классификация признаков легко интерпретируется [5]. Вместе с тем данный метод не позволяет выделять предикторы и оценить взаимосвязи между анализируемыми факторами и исходами. Кроме того, классификатор на основе kNN может использоваться только в комбинации с обучающей выборкой. В работе Sridhar S, et al. (2016) [31] для автоматизированной идентификации ИБС по данным ЭКГ применяли классификатор kNN, который продемонстрировал максимальную диагностическую точность в 98,67%, а чувствительность и специфичность — в 95% и 99,2%, соответственно. Shi M, et al. (2019) [32] идентификацию ИБС проводили по II стан-

дартному отведению ЭКГ, используя публичные наборы данных Fantasia и St Petersburg INCART 12-lead Arrhythmia Database. Точность, чувствительность и специфичность предложенной модели составила 97,5%, 100% и 95%, соответственно. Tabassian M, et al. (2017) [33] для диагностики ИМ разработали модель на основе kNN с использованием пространственно-временных характеристик кривых деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ), полученных по результатам ЭхоКГ. Предложенная модель по точности превосходила заключения экспертов по ультразвуковой диагностике (87% vs 70%).

НБК относится к методам МО, основанным на принципах нечеткой логики, где вместо традиционных значений Истина/Ложь используется более широкий диапазон значений. Основным преимуществом моделей на основе НБК является простота их обучения, а основной недостаток заключается в относительно низком качестве классификации объектов в признаковом пространстве. Прогностическая модель на основе НБК, разработанная Juarez-Orozco LE, et al. (2019) [34], была представлена в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Данный метод демонстрировал возможность оценки предтестовой вероятности обструктивного поражения КА у лиц с подозрением на ИБС [34, 35]. В исследовании [36] были разработаны модели МО способные предсказывать по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования наличие нестабильных атеросклеротических бляшек в КА. Так, модель на основе НБК для верификации тонкокапсульных фиброатером в когорте из 517 больных ИБС продемонстрировала точность в 80%. В работе Quesada JA, et al. (2019) [8] на испанской когорте из 38527 обследованных приведены результаты оценки прогностической способности моделей на основе 15 методов МО в сравнении со шкалами риска SCORE и REGICOR. В этом исследовании были продемонстрированы преимущества применения для прогнозирования сердечно-сосудистых событий 10 методов МО, к которым относился и НБК. При этом прогностический потенциал модели НБК был существенно выше, чем шкалы SCORE (площадь под ROC-кривой 0,7 vs 0,63).

SVM — один из наиболее популярных методов МО с учителем, который применяется для решения задач классификации и регрессии. Основная идея метода заключается в построении гиперплоскости, разделяющей объекты выборки оптимальным способом. Алгоритм основан на предположении, что чем больше расстояние между гиперплоскостью и объектами разделяемых классов, тем меньше уровень средней ошибки классификатора. SVM может применяться для верификации нелинейных взаимосвязей изучаемых факторов и исходов [21]. В об-

зоре 2020г было показано, что гибридные модели с использованием SVM обладают более высокой точностью в разделении пациентов с истинной ИБС от лиц с кардиалгией [4]. В другой работе точность SVM-модели для диагностики острого коронарного синдрома среди пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с болью в грудной клетке, составила >99% [37]. В этом исследовании помимо клинико-демографических данных для моделирования были использованы результаты ЭКГ, ЭхоКГ и уровень кардиоспецифических ферментов. Cui S, et al. (2017) [38] на когорте из 400 пациентов показали эффективность модели SVM в прогнозировании рестеноза стентированного сегмента КА с точностью до 90%, используя в качестве предикторов 6 метаболитов сфинголипидов и фосфолипидов плазмы крови.

При построении моделей на основе ДР выполняется расщепление каждого из анализируемых факторов, что позволяет определить границы их референсных значений. Данная процедура позволяет выделить патологические признаки и интерпретировать их [39]. Методологические преимущества ДР состоят в том, что данный метод позволяет структурировать проблему и систематизировать ее компоненты, а итоговое решение принимается на основе логических выводов. Acharya UR, et al. (2017) [40] анализировали записи ЭКГ у 47 пациентов и использовали метод ДР для их дальнейшей классификации. Точность, чувствительность и специфичность идентификации ИБС в этом исследовании составила 99%, 97,7% и 99,4%, соответственно. Juarez-Orozco LE, et al. (2020) [41] была выполнена попытка обработки результатов позитронно-эмиссионной томографии миокарда при помощи ансамблевого метода на основе ДР. В систему интеллектуального анализа были включены 16 клинико-демографических, лабораторных и функциональных признаков 1234 пациентов с подозрением на ИБС. В данной работе в качестве предикторов выступали такие факторы, как ЧСС в покое, систолическое АД, фракция выброса (ФВ) ЛЖ и возраст обследованных. СЛ — это алгоритм МО, применяемый для задач классификации, регрессии и кластеризации, использующий ансамбли ДР. Это универсальный и быстро обучаемый метод интеллектуального анализа для обнаружения линейных и нелинейных взаимосвязей внутри набора данных. СЛ обладает высокой предсказательной ценностью, способен эффективно обрабатывать большое число признаков [21]. В ряде исследований данный метод представлен в качестве одного из наиболее эффективных инструментов моделирования алгоритмов идентификации ИБС. Так, Chicco D и Jurman G (2020) [42], применив в своем исследовании СЛ, определили, что креатинин сыворотки крови и ФВ ЛЖ обладают высоким предиктивным

потенциалом для прогнозирования продолжительности жизни больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (площадь под ROC-кривой 0,800). В данной работе был проанализирован набор данных, включающий 13 показателей 299 пациентов в возрасте от 40 до 95 лет с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН III-IV функциональных классов. В другом исследовании авторы применили метод СЛ с целью улучшения прогностической способности модели для верификации ИБС, дополнив ее результатами генетического тестирования пациентов [43]. Ambale-Venkatesh B, et al. (2017) [44], используя набор данных MESA, продемонстрировали более высокую точность модели на основе СЛ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий и исходов (смерть, инсульт, ИМ, декомпенсация ХСН и фибрилляция предсердий) в сравнении со стандартными шкалами ССР АНА/ASCVD, FRS и MESA CHD. Необходимо отметить, что метод СЛ активно используется для автоматизированного анализа изображений ЭхоКГ. Так, в исследовании [45] была разработана ансамблевая модель с тремя различными алгоритмами МО (СЛ, SVM и ИНС), способная дифференцировать физиологические и патологические паттерны гипертрофического ремоделирования миокарда ЛЖ. Для разработки автоматизированной системы оценки морфологических и функциональных характеристик сердечной мышцы были использованы данные ЭхоКГ 62 больных с гипертрофической кардиомиопатией и 77 пациентов с физиологической гипертрофией миокарда ЛЖ. Данная модель демонстрировала диагностическую ценность распознавания отдельных вариантов ремоделирования с чувствительностью 96%, специфичностью 77% и площадью под ROC-кривой 0,795.

ИНС и ГО в диагностике и прогнозировании ИБС

ИНС являются мощным классификатором и регрессором, которые широко используются в различных областях медицинских знаний. Этот метод основан на принципах организации и функционирования биологических нейронных сетей, имитируя работу человеческого мозга [39]. ИНС не программируются, а обучаются, что является одним из главных преимуществ данной технологии перед другими алгоритмами МО. Обучение ИНС заключается в расчете весовых коэффициентов нейронов, в процессе которого она способна выявлять зависимости между входными и выходными данными, а затем обобщать их. Ограничением в использовании ИНС является высокие требования к вычислительным мощностям и их склонность к переобучению. Arabasadi Z, et al. (2017) [46] предложили гибридный метод на основе ИНС для диагностики ИБС, используя набор данных Z-Alizadeh Sani. Точность, чувствительность и специфичность данного метода составила 93,8%, 97% и 92%, соответственно. Weng

SF, et al. (2017) [47] на когорте из 378256 здоровых лиц Великобритании использовали различные методы МО, включая ИНС, для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий. В течение 10-летнего наблюдения у 24907 (6,6%) обследованных были диагностированы ИМ и ишемический инсульт. Авторами было обнаружено, что рассматриваемые в работе прогностические модели на основе ИНС превосходили по точности алгоритм оценки ССР по шкале ACC/АНА на 3,6%. В исследовании Kim JK, et al. (2017) [48] на корейской когорте из 4146 обследованных проводили сравнительную оценку прогностической способности алгоритмов верификации ИБС по “классической” шкале FRS и авторской модели на основе ИНС, предсказательная ценность которой была существенно выше (площадь под ROC-кривой 0,393 vs 0,749). Высокая точность ИНС показана и в работе отечественных авторов [49], в которой с аналогичной целью после предварительного определения ССР по FRS на выборке из 2236 пациентов была использована прогностическая модель. Ее точность составила 78,8% vs 70% по шкале FRS, а специфичность и чувствительность — 67% и 79% vs 83% и 25%, соответственно. Acharya UR, et al. (2018) [50] была разработана модель на основе ИНС для интерпретации ЭКГ у больных ИБС с проявлениями ХСН. По мнению авторов, эта модель требует минимальной предварительной обработки ЭКГ и может применяться как диагностический алгоритм в клинической практике. Ее максимальная точность составила 98,97%, а специфичность и чувствительность — 99%.

ГО — это подкласс ИНС, который использует многослойные нейронные сети. Методы ГО являются базовой платформой для приложений распознавания изображений, которые планируются или уже используются для визуализации: ангиография, ЭхоКГ, компьютерная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография и др. [3, 5, 51]. Наиболее распространенными вариантами ГО являются сверточные (CNN) и рекуррентные нейронные сети (RNN) [51]. В 2016г была впервые опубликована статья, в которой представлены результаты применения CNN для автоматической верификации патологических признаков ЭКГ [52]. В данной работе был продемонстрирован метод обнаружения желудочковых и наджелудочковых экстрасистол по результатам суточного мониторинга ЭКГ, достигавший точности в 99%. По мнению авторов, разработанная интеллектуальная система может быть применима к любому набору данных ЭКГ. В российском исследовании метод CNN применялся к данным 400 больных ИБС для прогнозирования риска летального исхода на горизонте 5 лет после острого коронарного синдрома. Площадь под ROC-кривой данной модели составила

0,74. Авторами были выделены предикторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов после острого коронарного синдрома (возраст, ИМ в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, ХСН, хроническая болезнь почек, ФВ <50%) [53]. В другой работе метод CNN использовали для идентификации кальциноза КА, классифицировав 2175 изображений интракоронарного ультразвукового исследования больных ИБС [54]. Данный метод в сочетании с НБК продемонстрировал 99% точность. Lui HW, et al. (2018) [55] разработали классификатор, позволяющий отличать ЭКГ-сигналы пациентов с ИМ от нормальных или зашумленных сигналов по первому стандартному отведению. В исследовании было проанализировано 549 записей ЭКГ 290 пациентов, из которых 368 кардиограмм принадлежало 148 больным с ИМ. При комбинации CNN и RNN чувствительность и специфичность модели составила 92,4% и 97,7%, соответственно. В работе [56] авторы, используя аналогичные показатели и когорту пациентов, с помощью усовершенствованной комбинации многослойной CNN и RNN продемонстрировали способность модели верифицировать ИМ по ЭКГ с точностью 95,4%, чувствительностью — 98,2% и специфичностью — 86,5%.

Таким образом, методы МО все чаще используются для интеллектуального анализа данных, характеризующих клинический статус пациентов с ИБС, в качестве дополнительного инструмента диагностических и прогностических исследований. К наиболее перспективным направлениям применения методов МО в клинической кардиологии, в т.ч. при ИБС, можно отнести разработку автоматизированных систем диагностики и предсказания сердечно-сосудистых событий. Первая из них позволяет осуществлять автоматический анализ результатов инструментальных и лабораторных исследований, создавать программные продукты, поддерживающие принятие врачебных решений, сокращать время и стоимость диагностических исследований. Модели предсказания событий могут обеспечить более высокую точность прогнозирования ССЗ при эпидемиологических исследованиях, повышать качество оценки рисков развития фатальных и нефатальных осложнений ИБС, в т.ч. в ближайшем и отдаленном периодах после реваскуляризации миокарда. Анализ данных литературы свидетельствует о возрастающем интересе исследователей к совершенствованию технологий ИИ, внедрение которых в клиническую практику является одним из важных факторов становления персонализированной медицины.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Литература/References

- The World Health Organization. Cardiovascular diseases. 2017. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Vaysman DSh, Aleksandrova GA, Leonov SA, et al. The accuracy of indicators and the structure of causes of death from diseases of the circulatory system in the Russian Federation in international comparisons. Current problems of health care and medical statistics. 2019;3:87-102. (In Russ.). Вайсман Д. Ш., Александрова Г. А., Леонов С. А. и др. Достоверность показателей и структуры причин смерти от болезней системы кровообращения в российской Федерации при международных сопоставлениях. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;3:87-102. doi:10.24411/2312-2935-2019-00055.
- Johnson KW, Torres SJ, Glicksberg BS, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-79. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
- Geltser BI, Tsvanyuk MM, Shakhgeldyan KI, et al. Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3802. (In Russ.). Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И. и др. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3802. doi:10.15829/1560-4071-2020-3802.
- Krittawanong C, Zhang H, Wang Z, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2657-2664. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.571.
- Leiner T, Rueckert D, Suinesiaputra A, et al. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019;21(1):61. doi:10.1186/s12968-019-0575-y.
- Kagiyama N, Shrestha S, Farjo PD, et al. Artificial Intelligence: Practical Primer for Clinical Research in Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012788. doi:10.1161/JAHA.119.012788.
- Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillen VF, et al. Machine learning to predict cardiovascular risk. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10):e13389. doi:10.1111/ijcp.13389.
- Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*. 2000;101(23):e215-e220. doi:10.1161/01.cir.101.23.e215.
- UCI Machine Learning Repository. Available from: <http://archive.ics.uci.edu/ml>.
- Taddei A, Distante G, Emdin M, et al. The European ST-T database: standard for evaluating systems for the analysis of ST-T changes in ambulatory electrocardiography. *Eur Heart J*. 1992;13(9):1164-72. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060332.
- Jager F, Taddei A, Moody GB, et al. Long-term ST database: A reference for the development and evaluation of automated ischaemia detectors and for the study of the dynamics of myocardial ischaemia. *Med Biol Eng Comput*. 2003;41(2):172-82. doi:10.1007/bf02344885.
- St Petersburg INCART 12-lead Arrhythmia Database. 2008. doi:10.13026/C2V88N.
- Iyengar N, Peng CK, Morin R, et al. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *American Journal of Physiology-Regulatory, Am J Physiol*. 1996;271(4):1078-84. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.4.r1078.
- Alizadehsani R, Abdar M, Roshanzamir M, et al. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review. *Comput Biol Med*. 2019;103346. doi:10.1016/j.cmpbi.2019.103346.
- MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Available from: <https://www.mesa-nhlbi.org/>.
- Saeed M, Villarroel M, Reiser AT, et al. Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II: A public-access intensive care unit database. *Crit Care Med*. 2011;39(5):952-60. doi:10.1097/ccm.0b013e31820a92c6.
- Johnson AEW, Pollard TJ, Shen L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Scientific Data*. 2016;3:160035. doi:10.1038/sdata.2016.35.
- Alizadehsani R, Hosseini MJ, Khosravi A, et al. Non-invasive detection of coronary artery disease in high-risk patients based on the stenosis prediction of separate coronary arteries. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018;162:119-27. doi:10.1016/j.cmpb.2018.05.009.
- Mastoi Q, Wah TY, Gopal Raj R, et al. Automated Diagnosis of Coronary Artery Disease: A Review and Workflow. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:2016282. doi:10.1155/2018/2016282.
- Martin-Isla C, Campello VM, Izquierdo C, et al. Image-based cardiac diagnosis with machine learning: a review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:1. doi:10.3389/fcvm.2020.00001.
- Yaroslavskaya EI, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, et al. Calculator of non-obstructive coronary atherosclerosis: clinical case of a male patient with suspected coronary artery disease. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):93-101. (In Russ.). Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А. и др. Калькулятор неструктурного коронарного атеросклероза: клинический пример использования у мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца. Сибирский медицинский журнал. 2018;33(3):93-101. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101.
- Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. Clinical and Therapeutic Profile of Patients Presenting with Acute Coronary Syndromes Who Do Not Have Significant Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000;102(10):1101-6. doi:10.1161/01.cir.102.10.1101.
- Verma L, Srivastava S, Negi PC. A Hybrid Data Mining Model to Predict Coronary Artery Disease Cases Using Non-Invasive Clinical Data. *J Med Syst*. 2016;40(7):178. doi:10.1007/s10916-016-0536-z.
- Nakao YM, Miyamoto Y, Higashi M, et al. Sex differences in impact of coronary artery calcification to predict coronary artery disease. *Heart*. 2018;104(13):1118-24. doi:10.1136/heartjnl-2017-312151.
- Ballesteros-Ortega D, Martinez-gonzalez O, Blancas R, et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:57-67. doi:10.2147/vhrm.s185082.
- Nikulina SY, Chernova AA, Tretyakova SS, et al. Prediction of cardiac conduction disorders using the methods of mathematical analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(10):53-58. (In Russ.). Никулина С. Ю., Чернова А. А., Третьякова С. С. и др. Прогнозирование нарушений сердечной проводимости с использованием методов математического анализа. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):53-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-53-58.
- Sharma K, Shah K, Brahmabhatt P, et al. Skipping breakfast and the risk of coronary artery disease. *QJM*. 2018;111(10):715-719. doi:10.1093/qjmed/hcy162.
- Kozlova EV, Starostin IV, Bulkina OS, et al. Evaluation of the prevalence of cardiovascular events and mortality in stable coronary heart disease patients depending on baseline coronary collateral blood flow (five-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):11-6. (In Russ.). Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С. и др. Оценка частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного состояния коронарного коллатерального кровотока (5-летнее наблюдение). Российский кардиологический журнал. 2018;(3):11-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-11-16.
- Gao Y, Zhang Q, Pan T. Relation of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio with coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab*. 2018;64(6):901-6. doi:10.7754/Clin.Lab.2018.171022.
- Sridhar S, Acharya UR, Bairy GM. Automated diagnosis of Coronary Artery Disease using nonlinear features extracted from ECG signals. 2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), Budapest. 2016, pp. 000545-000549, doi:10.1109/SMC.2016.7844296.
- Shi M, Zhan C, He H, et al. Renyi distribution entropy analysis of short-term heart rate variability signals and its application in coronary artery disease detection. *Front Physiol*. 2019;10:809. doi:10.3389/fphys.2019.00809.
- Tabassian M, Alessandrini M, Herbots L, et al. Machine learning of the spatio-temporal characteristics of echocardiographic deformation curves for infarct classification. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(8):1159-1167. doi:10.1007/s10554-017-1108-0.
- Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198-1207. doi:10.1093/ehjci/jez054.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Bae Y, Kang S-J, Kim G, et al. Prediction of coronary thin-cap fibroatheroma by intravascular ultrasound-based machine learning. *Atherosclerosis*. 2019;288:168-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.228.
- Berikol GB, Yildiz O, Ozcan IT. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome with a Support Vector Machine. *J Med Syst*. 2016;40(4):84. doi:10.1007/s10916-016-0432-6.
- Cui S, Li K, Ang L, et al. Plasma Phospholipids and Sphingolipids Identify Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(13):1307-1316. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.007.
- Ahmadi E, Weckman GR, Masel DT. Decision making model to predict presence of coronary artery disease using neural network and C5.0 decision tree. *J Ambient Intell Human Comput*. 2017;9(4):999-1011. doi:10.1007/s12652-017-0499-z.
- Acharya UR, Sudarshan VK, Koh JEW, et al. Application of higher-order spectra for the characterization of Coronary artery disease using electrocardiogram signals. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2017;31:31-43. doi:10.1016/j.bspc.2016.07.003.
- Juarez-Orozco LE, Knol RJ, Sanchez-Catusas CA, et al. Machine learning in the integration of simple variables for identifying patients with myocardial ischemia. *J Nucl Cardiol*. 2020;27:147-55. doi:10.1007/s12350-018-1304-x.
- Chicco D, Jurman G. Machine learning can predict survival of patients with heart failure from serum creatinine and ejection fraction alone. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):16. doi:10.1186/s12911-020-1023-5.
- Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190549. doi:10.1371/journal.pone.0190549.
- Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-1101. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.31312.
- Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, et al. Machine-learning algorithms to automate morphological and functional assessments in 2D echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2287-95. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.062.

46. Arabasadi Z, Alizadehsani R, Roshanzamir M, et al. Computer aided decision making for heart disease detection using hybrid neural network-Genetic algorithm. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2017;141:19-26. doi:10.1016/j.cmpb.2017.01.004.
47. Weng SF, Reys J, Kai J, et al. Can machine learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017;12(4):e0174944. doi:10.1371/journal.pone.0174944.
48. Kim JK, Kang S. Neural Network-Based Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Feature Correlation Analysis. *Journal of Healthcare Engineering*. 2017;1-13. doi:10.1155/2017/2780501.
49. Gusev AV, Gavrilov DV, Korsakov IN, et al. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. *Information technologies for the Physician*. 2019(3):41-47. (In Russ.) Гусев А. В., Гаврилов Д. В., Корсаков И. Н. и др. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач и информационные технологии*. 2019(3):41-47.
50. Acharya UR, Fujita H, Oh SL, et al. Deep convolutional neural network for the automated diagnosis of congestive heart failure using ECG signals. *Applied Intelligence*. 2018;49:16-27. doi:10.1007/s10489-018-1179-1.
51. Lih OS, Jahmunah V, San TR, et al. Comprehensive electrocardiographic diagnosis based on deep learning. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2020;101789. doi:10.1016/j.artmed.2019.101789.
52. Kiranyaz S, Ince T, Gabbouj M. Real-Time Patient-Specific ECG Classification by 1-D Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016;63(3):664-75. doi:10.1109/tbme.2015.2468589.
53. Shvets DA, Karasev AY, Smolyakov MV, et al. Neural network analysis of mortality risk predictors in patients after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3645. (In Russ.) Швец Д. А., Карасёв А. Ю., Смоляков М. В. и др. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3645. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3645.
54. Sofian H, Chia Ming JT, Noor NM. Calcification Detection Using Deep Structured Learning in Intravascular Ultrasound Image for Coronary Artery Disease, 2018 2nd International Conference on BioSignal Analysis, Processing and Systems (ICBAPS), Kuching. 2018. pp. 47-52. doi:10.1109/ICBAPS.2018.8527415.
55. Lui HW, Chow KL. Multiclass classification of myocardial infarction with convolutional and recurrent neural networks for portable ECG devices. *Informatics in Med*. Unlocked. 2018;13:26-33. doi:10.1016/j.imu.2018.08.002.
56. Feng K, Pi X, Liu H, et al. Myocardial Infarction Classification Based on Convolutional Neural Network and Recurrent Neural Network. *Applied Sciences*. 2019;9(9):1879. doi:10.3390/app9091879.

Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеванияхЧаулин А. М.^{1,2}, Григорьева Ю. В.², Павлова Т. В.², Дупляков Д. В.^{1,2}

В данной статье рассмотрена взаимосвязь между показателями клинического анализа крови (КАК) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Главными преимуществами КАК перед остальными методами диагностики ССЗ являются низкая стоимость и широкая доступность. В то же время низкая специфичность КАК является важным недостатком, ограничивая его диагностическую ценность.

Проанализировав результаты многочисленных клинических исследований, мы пришли к выводу, что наиболее важными параметрами КАК, имеющими диагностическую/прогностическую ценность при ССЗ, являются ширина распределения эритроцитов, средний объем тромбоцитов, общее количество лейкоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности. Нами последовательно обсуждается диагностическая ценность каждого из вышеперечисленных показателей при ССЗ. Пристальное внимание к данным параметрам КАК со стороны клиницистов способно в определенной степени улучшить лечебно-диагностический процесс при ведении пациентов с ССЗ.

Ключевые слова: клинический анализ крови, сердечно-сосудистые заболевания, ширина распределения эритроцитов, средний объем тромбоцитов, лейкоциты, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Чаулин А. М.* — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории; ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID:

0000-0002-2712-0227, Григорьева Ю. В. — к.м.н., доцент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-7228-1003, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alekseymichailovich22976@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-3 — интерлейкин-3, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, КАК — клинический анализ крови, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, МНР — отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности, МРВ — средний объем тромбоцитов, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PAOD — окклюзирующие заболевания периферических артерий, PCSK9 — пропротеин-конвертазы субтилизин кексина типа 9, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, RDW — ширина распределения эритроцитов, WBC — общее количество лейкоцитов.

Рукопись получена 22.05.2020

Рецензия получена 20.06.2020

Принята к публикации 13.09.2020



Для цитирования: Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923

Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patientsChaulin A. M.^{1,2}, Grigorieva Yu. V.², Pavlova T. V.², Duplyakov D. V.^{1,2}

This article discusses the relationship between parameters of complete blood count (CBC) and cardiovascular diseases (CVD). The main advantages of CBC over other methods of CVD diagnostics are low cost and wide availability. At the same time, the low specificity of CBC is an important disadvantage, limiting its diagnostic value.

After analyzing the results of numerous clinical studies, we concluded that the most important CBC are red cell distribution width, mean platelet volume, total leukocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte to high-density lipoprotein ratio. We discuss the diagnostic value of each of the above indicators in CVD. Careful attention to these parameters by clinicians can, to a certain extent, improve the therapeutic and diagnostic process in patients with CVD.

Key words: complete blood count, cardiovascular diseases, red cell distribution width, mean platelet volume, leukocytes, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte to high-density lipoprotein ratio.

Relationships and Activities: none.

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ²Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Grigorieva Yu. V. ORCID: 0000-0002-7228-1003, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 22.05.2020 **Revision Received:** 20.06.2020 **Accepted:** 13.09.2020

For citation: Chaulin A. M., Grigorieva Yu. V., Pavlova T. V., Duplyakov D. V. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3923

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) характеризуются не только широкой распространенностью во всем мире, но и высоким уровнем смертности и инвалидизации [1-3]. ССЗ обычно диагностируются врачами посредством клинического обследования с использованием относительно дорогостоящих методов: функциональная диагностика, иммунохимические методы определения кардиомаркеров, в т. ч. натрийуретических пептидов, кардиальных тропонинов и др. [1, 4]. Наряду с данными клинико-лабораторных и функциональных рутинных исследований врачи также широко используют клинический анализ крови (КАК) для оценки состояния пациентов. Главной особенностью этого теста является его низкая стоимость и широкая доступность, что обеспечивает надлежащий подход к исследованию и диагностике таких проблем, как анемия, риск инфицирования и/или гематологических злокачественных новообразований, воспалительные заболевания и нарушения коагуляции [5, 6]. Тем не менее, из-за своей небольшой специфичности в отношении диагностики ССЗ, параметров КАК порой не придают должного внимания.

В настоящее время, с развитием современных технологий и появлением автоматических гематологических счетчиков (автоматических гематологических анализаторов), появилась возможность измерять параметры, связанные с изменением формы и размера клеток, в дополнение к точному количественному исследованию клеток крови, что позволяет рассчитывать несколько дополнительных показателей по программным формулам [7, 8]. Указанные расчетные величины могут способствовать диагностике и мониторингу многих заболеваний, в т. ч. и ССЗ. Основываясь на ряде зарубежных исследований, в данном обзоре мы рассматриваем взаимосвязь некоторых современных параметров КАК и ССЗ и выносим на обсуждение возможность их использования для мониторинга ССЗ, а также для определения прогноза пациентов.

Согласно современным данным зарубежной литературы, наибольшую диагностическую/прогностическую ценность среди всех параметров КАК в отношении ССЗ проявляют ширина распределения эритроцитов (RDW), средний объем тромбоцитов (MPV), общее количество лейкоцитов (WBC), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности (MHR). Ниже мы последовательно рассматриваем диагностическую ценность каждого из этих показателей и обсуждаем возможные механизмы, лежащие в основе изменения референтных величин.

RDW как независимый прогностический биомаркер ССЗ

RDW — показатель КАК, позволяющий охарактеризовать степень вариабельности размеров (объ-

ема) эритроцитов — *анизоцитоз* (от греч. *anisos* — неравный, *cytos* — клетка) [9, 10]. Современные гематологические анализаторы способны значительно быстрее и точнее рассчитать RDW и выявить анизоцитоз по сравнению с микроскопическим исследованием мазка крови. Нормальные значения RDW составляют 11,5-14,5% и могут незначительно отличаться в зависимости от типа анализатора. Данный показатель обычно используется для дифференциальной диагностики различных видов анемий. Различают три типа анизоцитоза (повышения RDW): анизоцитоз за счет микроцитов (малых эритроцитов) — характерен для железодефицитной анемии; анизоцитоз за счет макроцитов (крупных эритроцитов) — наблюдается при мегалобластной анемии и смешанный анизоцитоз — встречается у новорожденных (физиологический анизоцитоз) [11, 12].

В нескольких исследованиях упоминалась роль RDW как независимого прогностического биомаркера при ССЗ. В частности, отмечено, что повышенные RDW ассоциировано с неблагоприятными исходами и смертностью у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью (СН), инсультом, острым инфарктом миокарда (ОИМ), заболеванием периферических артерий, а также у пациентов с историей первичного коронарного вмешательства. Данная взаимосвязь прослеживается во многих исследованиях [13-15]. Но в то же время конкретные патофизиологические механизмы, связывающие повышение RDW с ССЗ, окончательно не ясны [9, 16]. По этому поводу существует несколько гипотез и предположений. Вклад системных факторов, таких как воспаление, повышенная активность нейроэндокринной системы, а также окислительный стресс, является наиболее вероятной гипотезой, позволяющей объяснить связь между RDW и ССЗ. Такие механизмы, как воспаление, повышенная активность адренергических механизмов, а также ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, являющиеся частыми спутниками ССЗ, приводят к изменению процесса созревания предшественников эритропоэза и изменению размеров эритроцитов — анизоцитозу и увеличению RDW. Окислительный стресс также значительно увеличивает RDW при острых воспалительных состояниях, вызывая повреждение клеточных мембран эритроцитов и усиливая высвобождение незрелых (недозревших) эритроцитов из красного костного мозга в периферическую кровь [10, 12, 16].

Проспективное когортное исследование с участием 696 взрослых пациентов с врожденным пороком сердца (Бостонский биобанк врожденных пороков сердца) установило взаимосвязь повышенного RDW с неблагоприятными исходами. Среднее значение RDW составило $14,0 \pm 1,3\%$. У 81 пациента (11,6%) значение RDW превысило отметку в 15%.

Смертность среди пациентов с $RDW >15\%$ была в среднем в 4,5 раза выше по сравнению с остальными участниками исследования (отношение шансов (ОШ) 4,5 (95% доверительный интервал (ДИ) (3,0-6,6)), $p < 0,0001$) [17].

Диагностическая ценность эритроцитарного параметра RDW при ССЗ подтверждена во многих исследованиях с достаточно большим количеством обследованных пациентов. Во всех работах были получены почти идентичные результаты, которые подтверждают связь между увеличенным RDW и неблагоприятными исходами ССЗ. Кроме того, существует связь уменьшенного RDW с благоприятным прогнозом кардиологических пациентов. Так, недавно проведенный метаанализ Abraham L, et al. (2018), включивший 13 исследований и 10410 пациентов, показал, что более низкий уровень RDW ассоциирован с уменьшением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОШ 0,35 (95% ДИ от 0,30 до 0,40), $p < 0,0001$; $I^2 = 53\%$) как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [18]. Также, принимая во внимание несколько исследований, продемонстрировавших роль RDW в прогнозировании роста атеросклеротической бляшки сонной артерии и учитывая связь между острой СН и повышенным RDW [16, 19], данный показатель можно считать ценным независимым биомаркером для оценки прогноза пациентов с СН, атеросклерозом, ОИМ и другими ССЗ.

MPV как независимый фактор риска (ФР) для ССЗ

Тромбоциты выполняют жизненно-важную функцию — предотвращают кровотечение, формируя тромб в месте повреждения сосудов, однако их неадекватное функционирование ведет к тромбозу и как следствие к ишемии соответствующих тканей и органов. Существует прямая связь между размерами тромбоцитов и их активностью. Активность тромбоцитов может быть косвенно измерена с помощью MPV (параметр, который представляет размер циркулирующих тромбоцитов) [20, 21]. Оптимальное значение MPV составляет от 7 до 10 фл в зависимости от типа анализатора и принципов его работы. Различные исследования выявили корреляцию между увеличением MPV и ССЗ и отметили прогностическую роль этого биомаркера при данных заболеваниях. Например, было показано, что увеличение MPV ассоциировано с ОИМ, нестабильной стенокардией и инсультом. Кроме того, увеличение объема тромбоцитов связано с повышенным риском смерти от ССЗ [21, 22]. Другое исследование продемонстрировало, что MPV является ФР неспровоцированной венозной тромбозии, а это позволяет предположить, что MPV и активность тромбоцитов являются ФР для развития не только артериальных, но и венозных тромбозов [23]. В недавнем ретро-

спективном исследовании Díaz J, et al. установлено, что высокий уровень MPV ($>11,0$ фл) является независимым ФР смерти пациентов с венозными тромбозами [24]. Kostrubiec M, et al. также сообщили, что повышенные уровни MPV ($>10,9$ фл) являются независимыми предикторами ранней смертности пациентов с острой легочной эмболией в течение 7 и 30 дней: ОШ = 2,0 (95% ДИ 1,3-3,0), $p < 0,001$ и ОШ = 1,7 (95% ДИ 1,2-2,5), $p < 0,01$, соответственно. Кроме того, была обнаружена корреляция между MPV и диаметром правого желудочка ($r = 0,28$, $p < 0,01$), а также между MPV и дисфункцией правого желудочка ($r = 0,19$, $p < 0,02$) [25].

Исследования, выполненные к настоящему моменту, показали наличие тесной корреляции между размером тромбоцитов и их активностью, что объясняет патофизиологические механизмы взаимосвязи между MPV и ССЗ. Более крупные тромбоциты активнее, чем тромбоциты меньших размеров, они также имеют больше гранул хранения и более высокую способность к продукции протромбогенных факторов, таких как тромбоксан A_2 . Существует мнение, что MPV повышается при ССЗ вследствие ишемии тканей, потребления тромбоцитов в атеросклеротических бляшках и секреции цитокинов — интерлейкина-3 (ИЛ-3) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), влияющих на плоидность мегакариоцитов. ИЛ-3 и ИЛ-6 увеличивают размер и деформацию тромбоцитов, а также способствуют высвобождению более крупных и активных тромбоцитов [21, 26], которые вызывают дальнейшую адгезию и агрегацию тромбоцитов через высвобождение тромбоксана A_2 , аденозиндифосфата и аденозинтрифосфата, способствуя патогенезу ССЗ, включая ОИМ [27]. Учитывая быстрое увеличение MPV в течение первых часов развития острого ССЗ и его сохранение в повышенных значениях на протяжении нескольких дней после развития ССЗ, этот ФР может быть использован в качестве прогностического/диагностического биомаркера для ССЗ, особенно, ОИМ и ишемического инсульта. Быстрота и стабильность повышения MPV являются основными преимуществами этого важного диагностического/прогностического параметра [28-30].

Маркеры воспаления, которые могут предсказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Как правило, увеличение общего количества WBC и дисбаланс в лейкоцитарной формуле, выражающийся в виде увеличения процентной доли нейтрофилов и снижения лимфоцитов, считаются основными лабораторными признаками воспаления [31, 32].

Ряд исследований установил связь между маркерами воспаления и ССЗ, а также показал, что в патогенезе атеросклероза, предрасполагающего к большому числу ССЗ, воспалительные процессы играют

одну из решающих ролей [33, 34]. Следовательно, измерение и оценка маркеров воспаления будут иметь немаловажное значение для определения прогноза пациентов с ССЗ [35].

NLR является воспалительным маркером, который может предсказать вероятность смерти у пациентов с острым коронарным синдромом и аритмиями. В норме значение NLR, как правило, не превышает 3,0. Увеличение этого соотношения ассоциировано с повышенным риском развития ССЗ и показателями смертности от всех причин, в т.ч. и от застойной СН [36]. Показано, что при $NLR > 3,15$ риск развития фибрилляции предсердий у пациентов возрастает в 2,5 раза. NLR является важным маркером для оценки прогноза пациентов с ССЗ, потому что он мало подвержен влиянию физиологических состояний, вследствие чего предоставляет возможность проверить баланс или дисбаланс иммунных путей воспаления (количество нейтрофилов), а также реакцию организма на стресс (количество лимфоцитов) [36, 37]. Одной из гипотез относительного механизма увеличения соотношения NLR является уменьшение количества лимфоцитов после запрограммированной гибели клеток (апоптоза) или перемещение лимфоцитов из периферической крови в сердечную ткань с последующей ее инфильтрацией, что было обнаружено у пациентов с СН и ОИМ [31]. Увеличение NLR часто сопровождается повышением нейтрофилов и общего количества лейкоцитов, что также является ФР атеросклероза. Элевация данных параметров связана с более высокой частотой развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического инсульта, поскольку нейтрофилы и макрофаги усиливают фагоцитоз и дегенерацию ткани сосудов и как следствие прогрессирование атеросклероза — рост атеросклеротической бляшки с последующей окклюзией сосуда [38-40]. Увеличение общего количества WBC также связано с уменьшением кровотока в сердечной ткани [33].

По данным нескольких исследований, воспалительные процессы тесно взаимосвязаны с метаболизмом липидов. Общее количество лейкоцитов и отдельных субпопуляций (нейтрофилов и лимфоцитов) ассоциировано с концентрацией относительно недавно обнаруженного регулятора липидного обмена — пропротеин-конвертазы субтилизин кексина типа 9 (PCSK9) [41-43]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема ST концентрации PCSK9 были повышены при поступлении и ассоциировались с количеством нейтрофилов ($r=0,24$; $p=0,009$). Противовоспалительный препарат тоцилизумаб, содержащий моноклональные антитела цитокина ИЛ-6, снижал как концентрацию лейкоцитов, так и концентрацию PCSK9. Предположительно, лейкоциты, выделяя провоспалительные факторы, увеличивают образование PCSK9, что является еще

одним дополнительным патофизиологическим механизмом прогрессирования атеросклероза [41, 43].

В исследовании Li S, et al. (2014) отмечена взаимосвязь между плазменными уровнями PCSK9 и WBC ($r=0,167$; $p=0,008$) у пациентов со стабильной ИБС ($n=251$). Многовариантный регрессионный анализ установил, что концентрация PCSK9 в плазме достоверно и независимо связана как с WBC, так и с их субпопуляциями (нейтрофилами и лимфоцитами). Исследователи полагают, что PCSK9 участвует в развитии хронического атеросклеротического воспаления в стенке венечных артерий и формировании ИБС [42].

MHR также может считаться ценным показателем, рассчитанным из КАК и биохимического анализа крови. Крупное исследование Zhang Y, et al. (2016) показало, что MHR является независимым маркером основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть, ОИМ, СН, нестабильную стенокардию и инсульт. Это обусловлено тем, что липопротеины высокой плотности (ЛВП) играют антиатерогенную и противовоспалительную роль, ингибируя активацию интегрин CD11b, который участвует в адгезии, миграции и регуляции воспалительной активности моноцитов/макрофагов [34]. Следовательно, увеличение соотношения MHR, характеризующееся повышением количества моноцитов и/или уменьшением ЛВП, свидетельствует об угнетении защитных противовоспалительных и антиатерогенных механизмов.

Arisoy A, et al. (2017) оценили взаимосвязь MHR с ангиографической тромботической нагрузкой, рассчитанной на основе тромболитизиса у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство ($n=414$). У пациентов с высокой тромботической нагрузкой индекс MHR был достоверно выше, чем у пациентов с низкой тромботической нагрузкой (25,4 (13,5-44,6) vs 16,0 (9,2-22,1); $p<0,001$) [44]. Таким образом, индекс MHR является независимым предиктором высокой тромботической нагрузки у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство.

Подобно соотношениям NLR и MHR, PLR является еще одним маркером воспаления с достоверной прогностической ценностью, увеличение которого коррелирует с повышенной функциональной активностью, количеством тромбоцитов и снижением уровня лимфоцитов, а также с неблагоприятным прогнозом пациентов с ССЗ [45]. В исследовании Azab B, et al. (2012) выявлено, что PLR является значимым независимым предиктором долгосрочной (4-летней) смертности после перенесенного ИМ [46]. Интересно, что летальность при значении $PLR > 176$ у пациентов, получавших один антитромбоцитарный препарат, оказалась достоверно выше, чем

Таблица 1

Показатели КАК, ассоциированные с ССЗ, по данным клинических исследований

Параметр КАК	Диагноз, количество пациентов	Клинические данные, статистические показатели	Источник
RDW	Сахарный диабет (n=3061)	RDW оказался значимым и независимым предиктором смерти от всех причин у данных пациентов	S. Al-Kindi (2017) [13]
	ОИМ, СН, инсульт (n=26784)	RDW ассоциирован с частотой первичной госпитализации	Y. Borne (2011) [15]
	Врожденный порок сердца, застойная СН (n=696)	Повышенный RDW является независимым предиктором смерти от всех причин у взрослых пациентов с хронической СН	L. Alshwabkeh (2018) [17]
	Острая СН (n=1702)	Более высокий RDW был связан с повышенным риском развития анемии у пациентов с острой СН	J. Nunez (2011) [27]
MPV	Пациенты с различными заболеваниями (n=206554)	Увеличение MPV ассоциировано с более высоким риском смерти пациентов от ИБС	G. Slavka (2011) [28]
	Пациенты без особых условий (n=25923)	Увеличение MPV является предиктором венозной тромбоэмболии	S. Braekkan (2010) [22]
	Пациенты с венозными тромбоэмболиями (n=594)	Высокий уровень MPV является независимым фактором риска смерти при венозной тромбоэмболии	J. Diaz (2019) [24]
	Пациенты с острой легочной эмболией (n=192)	MPV ассоциируется с дисфункцией правого желудочка и является независимым предиктором ранней смерти при острой легочной эмболии.	M. Kostrubiec (2010) [25]
	Пациенты со стабильной ИБС (n=2872)	Низкий MPV был связан с худшими клиническими исходами у пациентов	H. Wada (2018) [29]
	Тромбоз воротной вены (n=855)	MPV может быть использован в качестве прогностического биомаркера у пациентов с тромбозом воротной вены	W. Lin (2018) [30]
WBC	Пожилые пациенты (73-91) без ИБС (n=2879)	Увеличение WBC связано с более высоким риском развития застойной СН	S. Karino (2015) [32]
	ОИМ (n=975)	Повышение WBC ассоциировано с уменьшением кровотока и более высокой частотой смерти от новой застойной СН	H. Barron (2000) [33]
	ИБС, ишемический инсульт (n=13555)	Повышение WBC напрямую связано с ростом смертности от ССЗ (p<0,001)	C. Lee (2001) [37]
NLR	PAOD (n=508)	Повышенный NLR ассоциирован с более высокой смертностью пациентов от ССЗ	M. Erturk (2014) [39]
	Острый коронарный синдром (n=400)	Повышенный NLR был связан с более высокой смертностью от всех причин	Bajari R. (2017) [40]
PLR	ИМ без подъема сегмента ST (n=619)	Более высокий PLR является значимым независимым предиктором долгосрочной смертности пациентов (p<0,0001)	B. Azab (2012) [46]
	PAOD (n=2121)	Увеличение PLR в значительной степени связано с критической ишемией конечностей у пациентов с более высоким риском конечных точек ССЗ (оптимальный порог PLR составляет 150) (p<0,001)	T. Gary (2013) [47]
MHR	ИМ с подъемом сегмента ST (n=414)	MHR является независимым предиктором высокой тромботической нагрузки у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (p<0,001)	A. Arsoy (2017) [43]
	Синдром обструктивного апноэ сна с различными ССЗ и без них (n=1050)	Значения MHR были достоверно выше у пациентов с ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ (p<0,001)	H. Inonu Koseoglu, et al. [48]

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАК — клинический анализ крови, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, MHR — отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности, MPV — средний объем тромбоцитов, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PAOD — окклюзирующие заболевания периферических артерий, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, RDW — ширина распределения эритроцитов, WBC — общее количество лейкоцитов.

у пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию: 50% vs 32%, p=0,0018 [46].

В другом клиническом исследовании с Gary T, et al. (2013) исследовали значение PLR у пациентов (n=2121), страдающих окклюзирующими заболеваниями периферических артерий (PAOD). Оптимальное значение PLR составило 150 и менее, а у пациентов с PLR >150 значительно чаще развивалась критическая ишемия конечностей (ОШ 1,9 (95%

ДИ 1,7-2,1)). Увеличение PLR было связано с критической ишемией конечностей даже после поправки на все другие общеизвестные ФР ССЗ [47].

Параметры КАК и клиническое применение

В таблице 1 суммированы результаты клинических исследований, показавшие взаимосвязь параметров КАК и различных ССЗ. Стоит отметить, что точные референтные значения параметров КАК мо-

гут различаться в зависимости от типа анализатора, принципов его работы и единиц измерения, а потому мы избегали излишнего употребления конкретных числовых показателей при анализе отдельных клинических исследований. Для оптимального использования этих показателей КАК для мониторинга и прогноза ССЗ в каждом конкретном стационаре следует произвести расчет эмпирическим (опытным) путем, в частности, на ретроспективных данных пациентов.

Заключение

Диагностическое/прогностическое значение параметров КАК для ССЗ является важным исследовательским направлением. КАК является недорогим, широко распространенным и в то же время ценным дополнительным прогностическим инструментом для пациентов с ССЗ.

Проанализировав результаты клинических исследований, мы пришли к выводу, что такие параметры КАК, как ширина распределения эритроцитов,

средний объем тромбоцитов, общее количество лейкоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношение моноцитов к ЛВП надежны в мониторинге и оценке прогноза различных ССЗ, включая атеросклероз, ОИМ, инсульт, СН, венозные тромбоэмболии и РАОД. Данные параметры представляют собой наиболее доступные и легкие для использования инструменты оценки прогноза жизни пациентов, что является их несомненным преимуществом перед сложными дорогостоящими и трудоемкими методами обследования. Необходимы дальнейшие исследования в этой области как фундаментального характера (изучения конкретных патофизиологических механизмов), так и практического, с целью изучения возможностей широкого использования данных показателей в реальной клинической практике.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
- Alieva AM, Nikitin IG, Starodubova AV, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Natriuretic Peptides in Cardiac Patients. *Lechebnoye delo*. 2016;3:78-84. (In Russ.) Алиева А. М., Никитин И. Г., Стародубова А. В. и др. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело*. 2016;3:78-84.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):13-23. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):13-23. doi:10.24411/2309-1908-2019-12002.
- Kremneva LV, Suplotov SN, Shalaev SV. Modern high-sensitive troponin diagnostic methods in assessment of myocardial ischemia and prognostical value for chronic coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3(3):160-164. (In Russ.) Кремнева Л. В., Суплотов С. Н., Шалаев С. В. Современные высокочувствительные методы определения тропонинов в диагностике миокардиальной ишемии и оценке прогноза заболевания у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3(3):160-164. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-160-164.
- Dixon LR. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. *J Perinatal Neonatal Nurs*. 1997;11(3):1-18. doi:10.1097/00005237-199712000-00003.
- Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):169-74. doi:10.1016/j.amjcard.2006.08.015.
- Blindar VN, Zubrikhina GN, Matveeva II, Kushlinsky NE. Hematological research methods. The clinical significance of blood counts. M.: Publishing House Medical Information Agency LLC, 2013. p. 96. (In Russ.) Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И., Кушлинский Н. Е. Гематологические методы исследования. Клиническое значение показателей крови. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2013. p. 96. ISBN: 978-5-9986-0135-4.
- Novikova IA, Khoduleva SA. Clinical and laboratory hematology. Minsk "Higher School Publishing House", 2013. p. 445 (In Russ.) Новикова И. А., Ходулева С. А. Клиническая и лабораторная гематология. Минск "Издательство "Высшая школа", 2013. p. 445. ISBN: 978-985-06-2226-6.
- Chen PC, Sung FC, Chien KL, et al. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2009;171(2):214-20. doi:10.1093/aje/kwp360.
- Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(3):37-40.
- Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(3):599-622. doi:10.1016/s0031-3955(05)70424-7.
- Sharma R, Agrawal VV. The relationship between red blood cell distribution width (RDW CV) and C reactive protein (CRP) with the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 6 months follow up study. *Int Cardiovasc Forum J*. 2015;2:27-31. doi:10.17987/icfj.v2i1.68.
- Al-Kindi SG, Refaat M, Jayyousi A, et al. Red cell distribution width is associated with all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes. *Biomed Res Int*. 2017;5843702. doi:10.1155/2017/5843702.
- Ozcan F, Turak O, Durak A, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with nondipper hypertension. *Blood Press*. 2013;22(2):80-5. doi:10.3109/08037051.2012.707336.
- Borne Y, Smith JG, Melander O, et al. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1355-61. doi:10.1093/eurjhf/hfr127.
- Lappegard J, Ellingsen TS, Vik A, et al. 2015. Red Cell Distribution Width and Carotid Atherosclerosis Progression: The Tromsø Study. *Thromb Haemost*. 2015;113(3):649-54. doi:10.1160/TH14-07-0606.
- Alshawabkeh L, Rajpal S, Landzberg MJ, et al. Relationship of Red Cell Distribution Width to Adverse Outcomes in Adults With Congenital Heart Disease (from the Boston Adult Congenital Heart Biobank). *Am J Cardiol*. 2018;122(9):1557-64. doi:10.1016/j.amjcard.2018.07.019.
- Abraham LL 4th, Ramos JDA, Cunanan EL, et al. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res*. 2018;9(3):144-52. doi:10.14740/cr732w.
- van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(2):129-36. doi:10.1093/eurjhf/hfp179.
- Erhart S, Beer JH, Reinhart WH. Influence of aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematol*. 1999;101(3):140-4. doi:10.1159/000040940.
- Demirkol S, Balta S, Unlu M, et al. Evaluation of the mean platelet volume in patients with cardiac syndrome X. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(9):1019-22. doi:10.6061/clinics/2012(09)06.
- Braekkan S, Mathiesen EB, Njolstad I, et al. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):157-62. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03498.x.
- Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1509-15. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02070.x.
- Diaz JM, Boietti BR, Vazquez FJ, et al. Mean platelet volume as a prognostic factor for venous thromboembolic disease. *Rev Med Chil*. 2019;147(2):145-52. doi:10.4067/s0034-98872019000200145.
- Kostrubiec M, Łabek A, Pedowska-Włoszek J, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(6):460-5. doi:10.1136/hrt.2009.180489.
- Assiri AS, Jamil AM, Mahfouz AA, et al. Diagnostic importance of platelet parameters in patients with acute coronary syndrome admitted to a tertiary care hospital in

- southwest region, Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc.* 2012;24(1):17-21. doi:10.1016/j.jsha.2011.08.004.
27. Nunez J, Minana G, Bodi V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem.* 2011;18(21):3226-33. doi:10.2174/092986711796391633.
 28. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):1215-8. doi:10.1161/ATVBAHA.110.221788.
 29. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Mean platelet volume and long-term cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2018;277:108-112. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.048.
 30. Lin WY, Lu X, Fan FJ, et al. Predictive Effect of Mean Platelet Volume in Patients with Portal Vein Thrombosis: A Meta-analysis of Case-control Studies. *Curr Med Sci.* 2018;38(4):575-81. doi:10.1007/s11596-018-1916-z.
 31. Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638-43. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.054.
 32. Karino S, Willcox BJ, Fong K, et al. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese-American men: the Honolulu Heart Program. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):153-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.003.
 33. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation.* 2000;102(19):2329-34. doi:10.1161/01.cir.102.19.2329.
 34. Zhang Y, Li S, Guo YL, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann Med.* 2016;48(5):305-12. doi:10.3109/07853890.2016.1168935.
 35. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573-7. doi:10.1586/14779072.2016.1154788.
 36. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):55-9. doi:10.1586/erc.12.159.
 37. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, et al. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and white men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(8):758-64. doi:10.1093/aje/154.8.758.
 38. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26(7):680-1. doi:10.3109/09537104.2014.979340.
 39. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol.* 2014;64(5):371-6. doi:10.1016/j.jjcc.2014.02.019.
 40. Bajari R, Tak S. Predictive prognostic value of neutrophil-lymphocytes ratio in acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2017;69 Suppl 1(Suppl 1):S46-S50. doi:10.1016/j.ihj.2017.01.020.
 41. Ueland T, Kleaveland O, Michelsen AE, et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart.* 2018;5(2):e000765. doi:10.1136/openhrt-2017-000765.
 42. Li S, Guo YL, Xu RX, et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014;234(2):441-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
 43. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):45-57. (In Russ.) Чаулин А. М., Дуляков Д. В. PCSK9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(2):45-57. doi:10.24411/2309-1908-2019-12005.
 44. Arsoy A, Altunkas F, Karaman K, et al. Association of the Monocyte to HDL Cholesterol Ratio With Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):992-7. doi:10.1177/1076029616663850.
 45. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):215-29. doi:10.1038/nrcardio.2017.189.
 46. Azab B, Shah N, Akerman M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):326-34. doi:10.1007/s11239-012-0718-6.
 47. Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Plos One.* 2013;8(7):e67688. doi:10.1371/journal.pone.0067688.
 48. Inonu Koseoglu H, Pazarli AC, Kanbay A, et al. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1):139-44. doi:10.1177/1076029616677803.

Нефлюороскопический подход к катетерному лечению фибрилляции предсердий

Сапельников О. В.¹, Ардус Д. Ф.¹, Костин В. С.¹, Ускач Т. М.^{1,2}, Черкашин Д. И.¹, Гришин И. Р.¹, Богатырева К. Б.¹, Емельянов А. В.¹, Куликов А. А.¹, Николаева О. А.³, Акчурин Р. С.¹

В статье представлены литературные данные по имеющимся в настоящее время исследованиям применения методики нефлюороскопического подхода к катетерному лечению фибрилляции предсердий. Отображены недостатки стандартного проведения катетерной абляции с применением рентгеновского излучения. Изложены результаты имеющихся работ по применению внутрисердечной эхокардиографии как одной из наиболее перспективных и безопасных визуализирующих методик при проведении транскатетерных вмешательств. Также представлен первый опыт применения безрентгеновской методики на территории Российской Федерации в виде пилотного исследования. За период с декабря 2017г по декабрь 2019г было выполнено 28 радиочастотных абляций и 40 криобаллонных абляций легочных вен без применения флюороскопии с использованием системы трехмерного навигационного картирования и внутрисердечной эхокардиографии. Несмотря на небольшое количество крупных исследований в данной сфере, клинические случаи, описанные в литературе, а также собственные результаты демонстрируют безопасность использования систем трехмерного навигационного картирования в сочетании с внутрисердечной эхокардиографией как альтернативы рентгеновской визуализации. Применение подхода представляет несомненный практический интерес и требует дальнейшего изучения в крупных исследованиях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, катетерная криоабляция, нефлюороскопический подход.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ³ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Сапельников О. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5186-2474, Ардус Д. Ф.* — клинический ординатор отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8305-

1855, Костин В. С. — м.н.с. лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5438-3965, Ускач Т. М. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности; профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Черкашин Д. И. — к.м.н., хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-1679-1719, Гришин И. Р. — к.м.н., хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5839-1858, Богатырева К. Б. — м.н.с. лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2464-8210, Емельянов А. В. — к.м.н., хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4027-2524, Куликов А. А. — м.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-0043-6472, Николаева О. А. — врач-кардиолог центра персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-6833-8938, Акчурин Р. С. — академик РАН, зам. генерального директора по хирургии, ORCID: 0000-0002-6726-4612.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
darina.ardus@gmail.com

ВСЭхоКГ — внутрисердечная эхокардиография, КБА — криобаллонная абляция, МРТ — магнитно-резонансная томография, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 24.05.2020

Рецензия получена 14.08.2020

Принята к публикации 21.08.2020



Для цитирования: Сапельников О. В., Ардус Д. Ф., Костин В. С., Ускач Т. М., Черкашин Д. И., Гришин И. Р., Богатырева К. Б., Емельянов А. В., Куликов А. А., Николаева О. А., Акчурин Р. С. Нефлюороскопический подход к катетерному лечению фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3928. doi:10.15829/1560-4071-2020-3928

Nonfluoroscopic catheter ablation in patients with atrial fibrillation

Sapelnikov O. V.¹, Ardus D. F.¹, Kostin V. S.¹, Uskach T. M.^{1,2}, Cherkashin D. I.¹, Grishin I. R.¹, Bogatyreva K. B.¹, Emelyanov A. V.¹, Kulikov A. A.¹, Nikolaeva O. A.³, Akchurin R. S.¹

The article demonstrates available literature data on the nonfluoroscopic catheter ablation of atrial fibrillation (AF). The main disadvantages of standard fluoroscopic catheter ablation are shown. The research results on the use of intracardiac echocardiography are presented. The first experience of using the fluoroscopy-free procedure in Russia as a pilot study is also presented. During the period from December 2017 to December 2019, 28 radiofrequency ablations and 40 pulmonary vein cryoballoon ablations were performed without fluoroscopy using three-dimensional imaging and intracardiac echocardiography. Despite the small number of large studies in this area, clinical cases described in the literature, as well as their own results, demonstrate the safety of using three-dimensional imaging in combination with intracardiac echocardiography as an alternative to fluoroscopy. Application of the approach is of undoubted practical interest and requires further study in large studies.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, cryoballoon ablation, nonfluoroscopic ablation.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Sapelnikov O. V. ORCID: 0000-0002-5186-2474, Ardus D. F.* ORCID: 0000-0001-8305-1855, Kostin V. S. ORCID: 0000-0001-5438-3965, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Cherkashin D. I. ORCID: 0000-0003-1679-1719, Grishin I. R. ORCID: 0000-0001-5839-1858, Bogatyreva K. B. ORCID: 0000-

0002-2464-8210, Emelyanov A. V. ORCID: 0000-0002-4027-2524, Kulikov A. A. ORCID: 0000-0003-0043-6472, Nikolaeva O. A. ORCID: 0000-0001-6833-8938, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-6726-4612.

*Corresponding author: darina.ardus@gmail.com

Received: 24.05.2020 Revision Received: 14.08.2020 Accepted: 21.08.2020

Выбор тактики лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является одним из самых актуальных вопросов современной кардиологии ввиду высокой частоты встречаемости этой аритмии в популяции. Наиболее оправданна тактика контроля ритма, при выборе которой в последние годы наибольшую эффективность демонстрирует хирургический подход. Было проведено немало исследований, таких как AATAC, SAMTAF, CASTLE AF, продемонстрировавших явное преимущество катетерной абляции перед медикаментозной терапией [1-4]. Известное исследование SABANA, которое не показало существенных различий применения хирургического лечения по сравнению с терапевтическим подходом в выживаемости, тем не менее, продемонстрировало подавляющее преимущество абляции в эффективности удержания синусового ритма и качестве жизни пациентов, в т.ч. и у пациентов с персистирующей формой ФП [5].

В настоящее время наиболее часто применяемыми для интервенционного лечения ФП являются две методики: радиочастотная абляция (РЧА) и криобаллонная абляция (КБА) легочных вен. КБА является более молодой методикой, тем не менее, она уже получила широкое признание и вошла в рутинную практику многих профильных центров. О ее эффективности свидетельствуют данные исследования STOP AF, в котором проведено сравнение КБА легочных вен при пароксизмальной форме ФП у 163 пациентов и медикаментозного лечения в группе 82 пациентов. В течение года синусовый ритм сохранялся у 69,9% пациентов при хирургическом лечении против 7,3% из группы медикаментозной терапии ($p < 0,001$) [6]. В крупном рандомизированном проспективном исследовании FIRE and ICE сравнили эффективность КБА устьев легочных вен и РЧА у пациентов с симптоматической, резистентной к медикаментозной терапии ФП. Всего в исследование вошли 762 пациента (378 — в группу КБА, 384 — в группу РЧА). Средний период наблюдения составил 1,5 года. В группе КБА наблюдалось значительное сокращение времени процедуры по сравнению с РЧА (124 мин vs 142 мин, $p < 0,001$), также отмечалось меньшее число осложнений (16 в группе РЧА и 7 в группе КБА) и снижение на 34% числа повторных госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Таким образом, КБА и РЧА в настоящее время являются сопоставимыми по эффективности методами хирургического лечения ФП,

For citation: Sapelnikov O. V., Ardu D. F., Kostin V. S., Uskach T. M., Cherkashin D. I., Grishin I. R., Bogatyreva K. B., Emelyanov A. V., Kulikov A. A., Nikolaeva O. A., Akchurin R. S. Nonfluoroscopic catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3928. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3928

при этом безопасность их также существенно не различается.

Радиационная нагрузка на персонал и пациента при проведении катетерных абляций

Все варианты катетерного лечения ФП объединяет колоссальная лучевая нагрузка, которой подвергаются и врач, и пациент в процессе выполнения операции. Флюороскопию можно считать “невидимым злом”, оказывающим системное кумулятивное воздействие на организм. К последствиям действия лучевой нагрузки относят развитие катаракты с риском почти 50% при отсутствии специальных очков, лейкопении, болезней репродуктивной системы, щитовидной железы, а также высокий риск развития онкологических заболеваний [8].

Средняя лучевая нагрузка при выполнении катетерной процедуры абляции ФП составляет 16,6 мЗв (от 6,6 мЗв до 59,6 мЗв). Чтобы оценить, много это или мало, достаточно рассмотреть следующую статистику: доза в 1 мЗв эквивалентна 50 рентгеновским снимкам, а 30 мЗв — это средняя доза радиации, полученная эвакуированными жителями Чернобыля после катастрофы на атомной электростанции [9].

Современная тактика многих электрофизиологов основывается на принципе ALARA (as low as reasonably achievable), при котором уровень радиации всегда должен быть настолько низок, насколько это возможно [10]. Тем не менее, несмотря на все последние достижения (разработку современных навигационных систем и накопление опыта, усовершенствование рентгеновских установок), среднее время флюороскопии на одну процедуру абляции ФП составляет около 26 ± 15 мин, что повышает риск развития жизнеопасных осложнений от 0,03% до 0,23% [11]. Учитывая число операций в день, для хирурга данный процент возрастает в разы даже при использовании средств защиты. Также следует принимать во внимание риски для пациентов, предоперационную подготовку, включающую, помимо самой операции, проведение исследований, сопряженных с дополнительным излучением: рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию, эквивалентную 250 рентгенограммам, и прочее, что также влияет на суммарную дозу радиации, полученную больным во время лечения ФП.

Нефлюороскопический подход в инвазивном лечении нарушений ритма сердца

Нефлюороскопический подход к катетерному лечению ФП является надеждой на избавление от гу-

бительного действия лучевой нагрузки как для врача, так и для пациента. Впервые о данной методике заговорили еще в прошлом десятилетии: с помощью систем трехмерного навигационного картирования удалось значительно сократить, а при использовании внутрисердечной эхокардиографии (ВСЭхоКГ) и свести к минимуму время рентгеноскопии при проведении катетерной абляции.

В пилотном исследовании Ferguson JD, et al. (2009) принял участие 21 человек, всем пациентам перед операцией была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), 3D картирование использовалось для облегчения манипуляции. В 19 случаях удалось полностью избежать использования рентгеноскопии, в 2 случаях потребовалось 2–16 мин для пункции межпредсердной перегородки. Среднее время процедуры составило 208 мин (188–221). Всем пациентам была выполнена изоляция легочных вен, также в 7 случаях — абляция крыши левого предсердия, в 4 — абляция митрального истмуса, в 8 — абляция кавотрикуспидального перешейка и в 3 — в области коронарного синуса. Во всех процедурах не наблюдалось периоперационных осложнений. Период наблюдения составил до 11 мес., за это время в 16 из 21 случаев (76%) наблюдалось отсутствие рецидивов ФП [12]. В 2010г были опубликованы результаты еще одного небольшого исследования [13], в котором приняли участие 20 пациентов с пароксизмальной формой ФП. С использованием навигационной системы Ensite-NavX, МРТ-модели, совмещенной с электроанатомической реконструкцией сердца, а также эндокардиальной эхокардиографии, удалось свести к нулю время рентгеноскопии. Трансептальная пункция выполнялась под контролем ВСЭхоКГ. При выполнении 49 ± 18 воздействий на пациента электрическая изоляция была достигнута в 97% случаев. Среднее время процедуры составило 244 ± 75 мин. В периоперационный период также не наблюдалось каких-либо осложнений [13].

Так, использование дистанционной магнитной навигации (RMN) и 3D навигационной системы Carto3 позволило избежать значительной лучевой нагрузки в процессе катетерной абляции. В исследовании принял участие 81 пациент (средний возраст 60 ± 9 лет) с пароксизмальной (73%) и персистирующей (27%) ФП, каждому из которых была выполнена изоляция легочных вен с нанесением дополнительных линий (по крыше левого предсердия и коронарному синусу). Среднее время процедуры составило $3,5 \pm 1$ ч; общее время рентгеновского воздействия — 13 ± 7 мин; трансептальная пункция и позиционирование катетера заняли в среднем 8 ± 4 мин. В 15 (19%) случаях наблюдались рецидивы ФП/трепетания предсердий: данным пациентам была выполнена повторная процедура. Средний период наблюдения составил 15 ± 6 мес.: в 71% случаев не наблюдалось

рецидивов после 1 процедуры; 84% пациентов имели синусовый ритм после 2 процедур [14].

В ретроспективном одноцентровом исследовании SANS FLUORO с участием 72 пациентов с резистентной к медикаментозной терапии пароксизмальной (30%) и персистирующей (70%) формами ФП в 52 случаях была выполнена классическая изоляция легочных вен (30 РЧА и 22 КБА) с использованием рентгеновского излучения, 20 пациентам РЧА выполнялась под контролем навигационной системы CARTO[®] 3D (Biosense Webster Inc, Diamond Bar, США) без флюороскопии. Пункция межпредсердной перегородки выполнялась под контролем ВСЭхоКГ. Согласно результатам, не наблюдалось достоверного различия по частоте больших осложнений, включающих тампонаду, инсульт и смерть. Поддержание синусового ритма через 3 мес. также оказалось сопоставимо в обеих группах (70% в группе Fluoro и 68% в NO Fluoro). Общее время процедуры оказалось ниже в группе без использования рентгеноскопии [15]. Не менее обнадеживающими оказались результаты исследования, оценивавшего эффективность нефлюороскопических технологий визуализации при хирургическом лечении ФП у 1 тыс. пациентов (средний возраст $62,9 \pm 11$ лет; 72% мужчин; фракция выброса левого желудочка 57%) в период с марта 2012г по март 2017г. Для визуализации использовались навигационная система Ensite-NavX (St. Jude Medical), а также МРТ-модель, совмещенная с электроанатомической реконструкцией сердца. Среднее время процедуры составило 120 мин, общее время лучевого воздействия — 0,90 мин. Сравнивая результаты первых и последних операций, наблюдалось уменьшение как общей продолжительности процедуры (до 110 мин), так и время рентгеновского излучения (6–0,5 мин). Частота осложнений снизилась с 8 случаев до 3 в последние 250 операций [16].

Отдельного внимания заслуживает тактика ведения беременных женщин при диагностике у них нарушения ритма. Беременность нередко сопровождается различными сердечно-сосудистыми изменениями, которые могут носить аритмогенный характер [17]. В большинстве случаев нарушения ритма не требуют специфической терапии, однако отдельной клинической проблемой является лечение персистирующих тахиаритмий, которые могут привести к гемодинамическим нарушениям как у матери, так и у плода. Медикаментозная терапия несет серьезный риск побочных эффектов и имеет низкую эффективность. Поэтому в ряде случаев катетерная абляция может быть единственным вариантом лечения нарушения ритма. Основные риски процедуры у беременных женщин сопряжены с использованием рентгеновского излучения, применением анестетиков, развитием тромбоэмболических осложнений

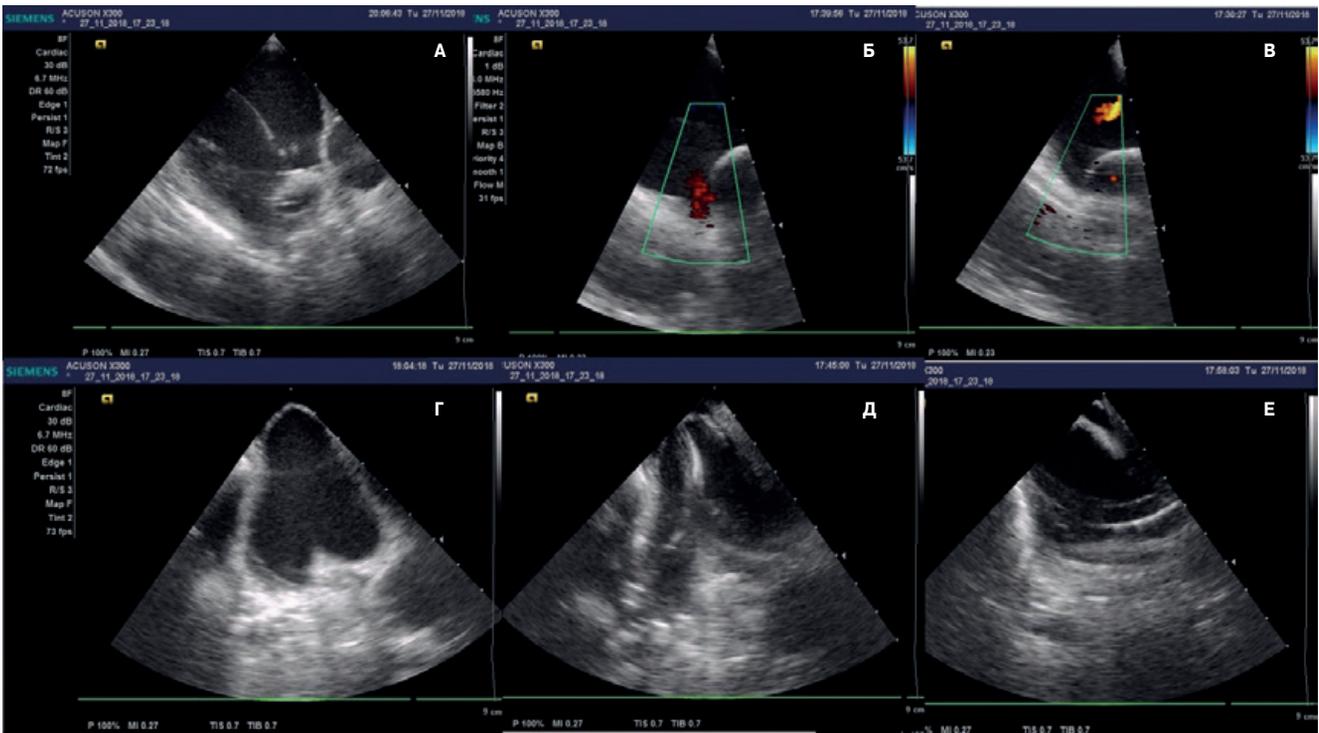


Рис. 1. Этапы визуализации на ВСЭхоКГ во время выполнения КБА легочных вен: **А** — баллон в левой верхней легочной вене; **Б** — “негерметичная” позиция баллона в левой нижней легочной вене; **В** — “герметичная”; **Г** — визуализация правых легочных вен; **Д** — катетер в правой нижней легочной вене; **Е** — диагностический катетер achieve в проекции верхней правой легочной вены.

и трудностями при осуществлении доступа к вене [18].

За последние несколько лет применение 3D навигационных систем позволило свести к минимуму или полностью исключить время лучевого воздействия, однако исследований, посвященных данной теме, до недавнего времени было немного. В 2008г был опубликован клинический случай хирургического лечения атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии при беременности 10 нед. под контролем ВСЭхоКГ без использования рентгеновского излучения. По окончании процедуры не наблюдалось индуцирования данного вида аритмии, также отсутствовали какие-либо осложнения [19].

В 2010г под руководством Szumowski I, et al. было проведено небольшое исследование, включающее 9 женщин (24-34 лет) на 12-38 нед. беременности с различными нарушениями ритма, резистентными к терапии (постоянная узловая реципрокная тахикардия, предсердная тахикардия, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), среди них в 2 случаях была ФП. У 4 женщин фракция выброса левого желудочка была $\leq 45\%$. Трех пациенткам процедура была выполнена без флюорографии под контролем электроанатомического картирования. Среднее время флюорографии во всей группе составило 56 ± 18 мин. В течение периода наблюдения в среднем 43 ± 23

мес. во всех случаях сохранялся синусовый ритм [20]. Другой пример описывает два клинических случая с применением нефлюороскопического подхода при лечении резистентного к медикаментозной терапии нарушения ритма у беременных. В одном случае наблюдалась частая, плохо переносимая желудочковая тахикардия, во втором — диагностирована наджелудочковая тахикардия с дополнительным правым пучком проведения. Пациенткам была выполнена катетерная абляция под контролем навигационной системы Ensite NavX system. Время процедуры составило 42 и 71 мин, соответственно [21].

В ретроспективном одноцентровом исследовании, опубликованном в 2017г, оценивали безопасность и эффективность хирургического лечения аритмий по данным анализа операций с января 2003г по февраль 2014г. В исследовании включили 11 беременных женщин (16-32 нед. беременности), средний возраст 31 ± 6 лет. Сравнение проводилось с контрольной группой женщин ($n=111$, возраст 34 ± 10 лет), которым были выполнены катетерные абляции в течение 2012г. У беременных женщин аритмии, ассоциированные с наличием дополнительного пучка, или предсердные тахикардии встречались значительно чаще (в 62% случаев), чем в контрольной группе (в 32%, $p=0,042$). Всем беременным женщинам абляция выполнялась под контролем электроанатомической системы Ensite-NavX system (St. Jude Medical)

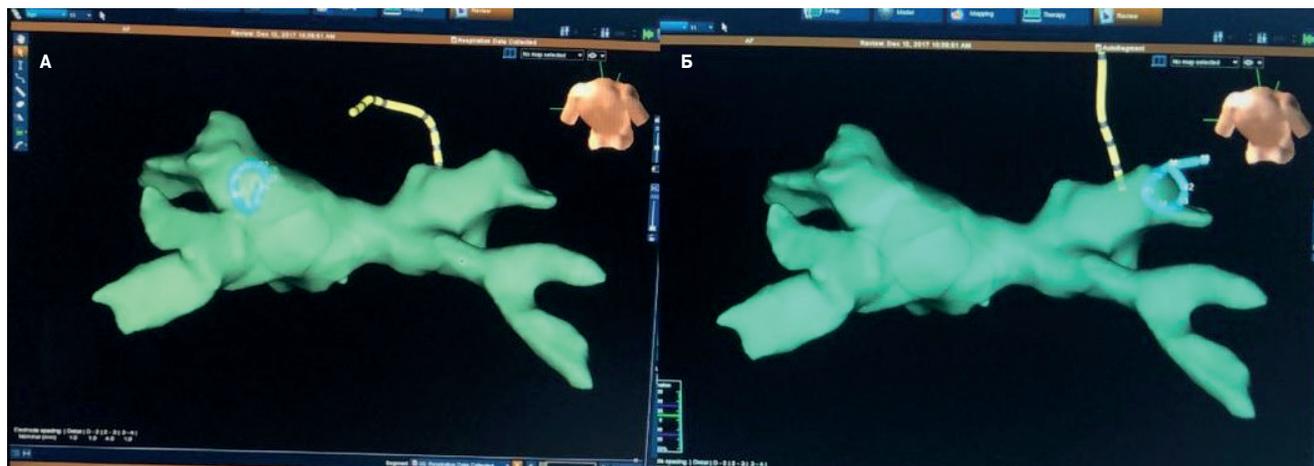


Рис. 2. Навигационное картирование левого предсердия при выполнении катетерной абляции без использования флюороскопии: А — диагностический катетер achieve в левой верхней легочной вене; Б — диагностический катетер achieve в правой верхней легочной вене.

и Carto3 system (Biosense-Webster) без рентгенографии. Впоследствии не наблюдалось каких-либо осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода [22]. В целом можно констатировать удовлетворительные результаты небольшого пока опыта применения катетерной абляции без использования флюороскопии при беременности.

Опыт применения нефлюороскопического подхода в лечении ФП в НМИЦ Кардиологии

В лаборатории хирургического лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России в последние годы накоплен опыт нефлюороскопического подхода при выполнении катетерных вмешательств по поводу ФП. За период с декабря 2017г по декабрь 2019г было выполнено 28 РЧА и 40 КБА легочных вен без применения флюороскопии. При проведении процедур использовались ВСЭхоКГ (рис. 1) и 3D-навигационная система Ensite-Velocity (Abbott) (рис. 2). Полная изоляция легочных вен была достигнута в 98% случаев. В одном случае потребовалась конверсия — применение флюороскопии при развитии атипичного правопредсердного трепетания предсердий у пациента с ранее имплантированным электрокардиостимулятором. Общее время процедуры составило $160 \pm 30,4$ мин в группе РЧА и $92 \pm 15,1$ мин в группе КБА. Также не наблюдалось каких-либо осложнений, которые каким-либо образом можно связать с неприменением флюороскопии.

Проведено сравнение времени проведения процедур, осуществленных без использования рентгена с рутинными флюороскопическими операциями, выполненными за тот же период времени. Среднее время процедуры при использовании безрентгеновского подхода при РЧА ($160 \pm 30,4$ мин) статистически незначимо превышало среднее время РЧА с использованием флюороскопии ($110 \pm 23,2$ мин — среднее время 328 абляций в течение 2 лет), $p=0,1902$.

При сравнении групп КБА легочных вен разница также оказалась статистически недостоверной ($92 \pm 15,1$ мин в группе без использования рентгена против $75 \pm 18,4$ мин при процедурах с применением рентгена (197 КБА с применением рентгена в течение 2 лет), $p=0,4959$). Несмотря на большую длительность процедуры при нефлюороскопическом подходе, данная методика является не менее эффективной и безопасной (свобода от ФП в группе нефлюороскопического подхода в течение 6 мес. наблюдения составила 78%).

Заключение

На сегодняшний день нефлюороскопический подход в хирургическом лечении нарушений ритма является достаточно многообещающим и перспективным. Несмотря на небольшое количество исследований с применением данной методики, клинические случаи, представленные в литературе, демонстрируют высокую эффективность использования систем трехмерного навигационного картирования в сочетании с ВСЭхоКГ как альтернативы рентгеновской визуализации.

К сожалению, ВСЭхоКГ, позволяющая не только снизить время рентгенографии при выполнении многих видов вмешательств, но и повысить их эффективность, является сильно недооцененной методикой, а отношение большинства хирургов к флюороскопии — достаточно легкомысленным. Кумулятивный эффект радиации проявляется только спустя годы работы, а отсутствие специальной статистики и исследований в этой области делает эту проблему неочевидной. Опубликованные данные исследователей в этой области, так же как и опыт нашего центра, свидетельствуют о безопасности и эффективности отказа от рентгена при выполнении вмешательств по коррекции нарушений ритма сердца, а использование ВСЭхоКГ и полный отказ от флюороско-

пии может стать новым стандартом в хирургии аритмий [23].

Для внедрения нефлюороскопического подхода в рутинную клиническую практику необходимо проведение рандомизированных исследований, специальное обучение персонала, накопление практического опыта. Широкое применение данного метода лечения нарушений ритма позволит

снизить затраты на содержание рентгеноперационных и, главное, увеличить безопасность проведения вмешательств как для пациента, так и для медицинского персонала.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation. Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(4):349-61. doi:10.1161/CIRCEP.108.824789.
- Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(1):31-8. doi:10.1161/CIRCEP.113.000806.
- Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
- Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
- Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation: First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1713-23. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064.
- Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-45. doi:10.1056/NEJMoa1602014.
- Houmsse M, Daoud EG. Radiation exposure: a silent complication of catheter ablation procedures. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):715-6. doi:10.1016/j.hrthm.2012.01.015.
- Heidbuchel H, Wittkamp FH, Van E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014;16(7):946-64. doi:10.1093/europace/eut409.
- De Ponti R. Reduction of radiation exposure in catheter ablation of atrial fibrillation: Lesson learned. *World J Cardiol*. 2015;7(8):442-8. doi:10.4330/wjcv.7.i8.442.
- Miller DL, Klein LW, Balter S, et al. Special communication — occupational health hazards in the interventional laboratory: progress report of the multispecialty occupational health group. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(9):679-83. doi:10.1016/j.jacr.2010.07.010.
- Ferguson JD, Helms A, Mangrum JM, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without fluoroscopy using intracardiac echocardiography and electroanatomic mapping. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(6):611-9. doi:10.1161/CIRCEP.109.872093.
- Reddy VY, Morales G, Ahmed H, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation without the use of fluoroscopy. *Heart Rhythm*. 2010;7(11):1644-53. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.011.
- Da Costa A, Ben H'dech M, Romeyer-Bouchard C, et al. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation using a new three-dimensional non-fluoroscopic navigation system: A single-centre prospective study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013;106(8-9):423-32. doi:10.1016/j.acvd.2013.04.008.
- Percell RL, Sharpe E, Percell JE. SANS FLUORO (SAy No Series to FLUOROscopy): A First-Year Experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;7(11):2529-2534. doi:10.19102/icrm.2016.071102.
- Sommer P, Bertagnonni L, Kircher S, et al. Safety profile of near-zero fluoroscopy atrial fibrillation ablation with non-fluoroscopic catheter visualization: experience from 1000 consecutive procedures. *EP Europace*. 2018;20(12):1952-8. doi:10.1093/europace/eux378.
- Cacciotti L, Passaseo I. Management of Atrial Fibrillation in Pregnancy. *J Atr Fibrillation*. 2010;3(3):295. doi:10.4022/jafib.295.
- European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEP); German Society for Gender Medicine (DGesGM); Regitz-Zagrosek V, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
- Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reciprocating tachycardia using intracardiac echocardiography in pregnancy. *Europace*. 2008;10(8):1018-21. doi:10.1093/europace/eun120.
- Szumowski L, Szufladowicz E, Orczykowski M, et al. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):877-82. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01727.
- Chen G, Sun G, Xu R, et al. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by Ensite NavX system during pregnancy. Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4487. doi:10.1097/MD.0000000000004487.
- Koźluk E, Piątkowska A, Kiliszek M, et al. Catheter ablation of cardiac arrhythmias in pregnancy without fluoroscopy: A case control retrospective study. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(1):129-34. doi:10.17219/acem/68275.
- Sapelnikov OV, Partigulova AS, Saidova MA, et al. The role of intracardiac echocardiography in clinical electrophysiology. *Cardiology*. 2015;1:64-9. (In Russ.) Сапельников О.В., Партигулова А.С., Саидова М.А. и др. Роль внутрисердечной эхокардиографии в клинической электрофизиологии. *Кардиология*. 2015;1:64-9.

Электрокардиографические признаки поражения ствола левой коронарной артерии при остром коронарном синдроме

Енисеева Е. С.^{1,2}, Протасов К. В.¹, Гуртова Г. П.²

Инфаркт миокарда (ИМ) в результате поражения ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) является жизнеугрожающим состоянием. Оценка электрокардиографических (ЭКГ) признаков поражения СтЛКА важна в связи с необходимостью экстренной реваскуляризации. Единого паттерна ЭКГ при поражении СтЛКА не существует. Целью настоящего обзора явился анализ данных литературы последних лет о возможностях ЭКГ-диагностики обструкции СтЛКА при остром коронарном синдроме. Отмечена вариабельность изменений ЭКГ в зависимости от степени окклюзии СтЛКА, состояния коллатерального кровотока из правой коронарной артерии, наличия сопутствующих стенозов. Элевация сегмента ST в aVR является наиболее сильным предиктором поражения СтЛКА. Описаны электрофизиологические механизмы формирования данного признака. Изложено описание ЭКГ-паттернов обструкции СтЛКА, соответствующих ЭКГ-картине ИМ с подъемом сегмента ST и ИМ без стойкого подъема ST. Приведена диагностическая значимость дополнительных ЭКГ-признаков поражения СтЛКА. Обобщены сведения о лечебно-диагностической тактике ведения пациентов с ЭКГ-признаками острого поражения СтЛКА.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом ST, инфаркт миокарда без подъема ST, ствол левой коронарной артерии, электрокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ²ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Россия.

Енисеева Е. С.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики; доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-9069-3570, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Гуртова Г. П. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2025-5751.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eniseeva-irk@yandex.ru

БПВР — блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без стойкого подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, КШ — кардиогенный шок, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема ST, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом ST, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 29.07.2020

Рецензия получена 01.09.2020

Принята к публикации 19.09.2020



Для цитирования: Енисеева Е. С., Протасов К. В., Гуртова Г. П. Электрокардиографические признаки поражения ствола левой коронарной артерии при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4038. doi:10.15829/1560-4071-2020-4038

Electrocardiographic signs of the left main coronary artery disease in acute coronary syndrome

Eniseeva E. S.^{1,2}, Protasov K. V.¹, Gurtovaya G. P.²

Myocardial infarction (MI) due to the left main coronary artery (LMCA) disease is a life-threatening condition. Evaluation of ECG signs of LMCA occlusion is important because of revascularization emergency. There is no single ECG pattern for LMCA occlusion. The purpose of the present literature review is to reveal ECG potential in diagnosing LMCA occlusion in acute coronary syndrome. Variability of ECG abnormalities was noted depending on the degree of LMCA occlusion, collateral blood flow from the right coronary artery, and concomitant stenosis. ST elevation in aVR is an evident predictor of LMCA lesion. Electrophysiological mechanisms of its formation were described. Diagnostic significance of additional ECG signs of LMCA disease was presented. Diagnostic and treatment strategies for patients with ECG signs of severe LMCA disease were summarized.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, non-ST-elevation myocardial infarction, left main coronary artery, ECG.

Relationships and Activities: none.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

Eniseeva E. S.* ORCID: 0000-0002-9069-3570, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Gurtovaya G. P. ORCID: 0000-0002-2025-5751.

*Corresponding author:
eniseeva-irk@yandex.ru

Received: 29.07.2020 **Revision Received:** 01.09.2020 **Accepted:** 19.09.2020

For citation: Eniseeva E. S., Protasov K. V., Gurtovaya G. P. Electrocardiographic signs of the left main coronary artery disease in acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4038. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4038

Острый коронарный синдром (ОКС) в результате поражения ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) является жизнеугрожающим состоянием с высокой летальностью. СтЛКА обеспечивает кровоснабжение 75% массы левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с “правым” или “сбалансированным” типом кровоснабжения и 100% в случае “левого” типа. В связи с этим тяжёлые поражения СтЛКА приводят к нарушению кровоснабжения большей части миокарда ЛЖ с высоким риском угрожающих жизни событий, связанных с дисфункцией ЛЖ, фатальными аритмиями [1-5].

Частота поражения СтЛКА при ОКС, по различным данным, составляет от 5% до 12% [6- 8]. Это зависит от того, в какой группе проводилась оценка — при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом ST (ИМпST), ИМ без стойкого подъема ST (ИМбпST), была ли это окклюзия или стеноз СтЛКА. Острая полная окклюзия СтЛКА встречается нечасто и заканчивается внезапной смертью или кардиогенным шоком (КШ) с высокой, до 80%, госпитальной летальностью [9]. Частота КШ при поражении СтЛКА составляет 74-87% и почти в 3 раза выше при тотальной окклюзии СтЛКА по сравнению с субтотальной (85% и 29%, соответственно) [4, 8, 10]. В многоцентровом исследовании IABP-SHOCK II 8,9% больных с КШ имели поражение СтЛКА в качестве инфаркт-связанной артерии [11]. СтЛКА как инфаркт-связанная артерия чаще идентифицируется при ИМбпST по сравнению с ИМпST (27% и 7%, соответственно) [3]. Эти данные не отражают истинной частоты острой окклюзии СтЛКА в связи с тем, что многие больные погибают до начала лечения [2].

Электрокардиография (ЭКГ) является методом ранней диагностики ИМ, позволяет определить инфаркт-связанную артерию, выделить больных высокого риска. Важно идентифицировать больных с поражением СтЛКА, т.к. эти больные требуют экстренной реваскуляризации [1, 5, 8, 12]. Однако распознать поражение СтЛКА по ЭКГ не всегда легко. Данные об изменениях ЭКГ при ОКС с вовлечением СтЛКА противоречивы. Описаны разные ЭКГ-признаки поражения СтЛКА [9, 13, 14], что связано с наличием или отсутствием резидуального кровотока, особенностями анатомии коронарных артерий и коллатерального кровообращения, гетерогенностью объема и локализации ишемизированного миокарда [1, 15-19]. Важным источником противоречий является использование разных терминов (“окклюзия”, “обструкция” и “стеноз”) и разных критериев диагностики острого поражения СтЛКА (степень сужения при неполной окклюзии >50%, >70% или >75%) [14, 17, 20, 21].

Тем не менее ЭКГ-признаки поражения СтЛКА можно объединить в 2 паттерна — ИМпST и ИМбпST. Первый заключается в элевации ST в прекардиаль-

ных отведениях в сочетании с элевацией ST в aVR или без нее, что отражает трансмуральную ишемию миокарда, получающего кровоснабжение из СтЛКА [9, 16, 17, 22]. Вторым — это распространенная депрессия ST в большом количестве отведений, связанная с субэндокардиальным ишемическим повреждением, и реципрокные изменения в aVR и часто в V₁ [1, 23-25]. Формирование того или иного ЭКГ-паттерна зависит, прежде всего, от степени окклюзии СтЛКА [10, 26] и наличия или отсутствия коллатерального кровотока [9, 10, 25]. При тотальной окклюзии развивается трансмуральное повреждение миокарда с паттерном ИМпST [9, 16, 17, 25-27]. При тотальной окклюзии СтЛКА, но при хорошо развитом коллатеральном кровообращении, может наблюдаться паттерн ИМбпST [9, 25, 26]. Последний также формируется при субтотальной окклюзии СтЛКА, вызывающей диффузную субэндокардиальную ишемию [15, 22]. Такие изменения могут быть и при окклюзии проксимального отдела передней нисходящей артерии (ПНА), трехсосудистом поражении [22, 28].

Как видно, единая ЭКГ-картина острого поражения СтЛКА отсутствует, однако общим признаком, выявляемым в большинстве случаев, является элевация сегмента ST в отведении aVR.

Элевация ST в отведении aVR при остром поражении СтЛКА

Элевация сегмента ST в отведении aVR описывается как критерий поражения СтЛКА при ОКС в большинстве работ на данную тему [9, 14-16, 20, 22, 29-33]. Отведение aVR обеспечивает информацию об электрической активности базальной части межжелудочковой перегородки (МЖП). Окклюзия СтЛКА или проксимального сегмента ПНА приводит к трансмуральной ишемии базальной части МЖП с направлением вектора повреждения во фронтальной плоскости вверх, что ведет к элевации ST в aVR [6, 10, 21, 26, 31, 34-36]. Однако базальная часть МЖП имеет двойное кровоснабжение из первой септальной ветви ПНА и правой конусной артерии, которая часто берет начало из правой коронарной артерии (ПКА) или прямо от правого коронарного синуса. В связи с этим при хорошо развитой коллатеральной циркуляции из ПКА трансмуральная ишемия базальной части МЖП и элевация ST в aVR могут отсутствовать даже при тотальной обструкции СтЛКА [9, 37] (рис. 1). Подъем ST в aVR обнаруживается, по разным данным, в 59-67% случаев острого поражения СтЛКА (одинаково часто при тотальной и субтотальной его окклюзии) [10, 34].

При окклюзии СтЛКА в 19% случаев возможно сочетание элевации ST в aVR и в V₁. Однако степень элевации в aVR больше, чем в V₁, в отличие от окклюзии проксимального сегмента ПНА, когда на-

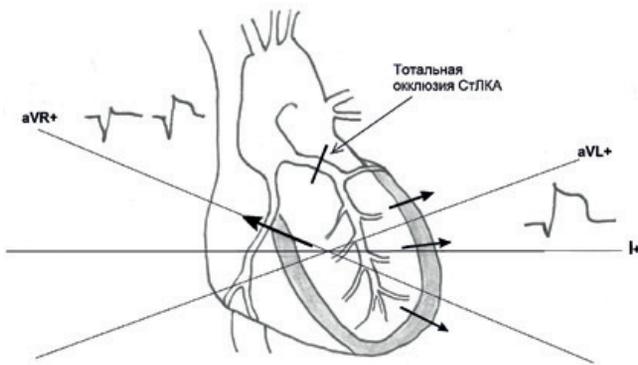


Рис. 1. Механизм формирования изменений на ЭКГ при полной окклюзии СтЛКА (ЭКГ-паттерн ИМпST). Фронтальная плоскость.

Примечание: трансмуральное ишемическое повреждение базальной части МЖП с направлением вектора повреждения вверх ведет к элевации ST в aVR. При наличии коллатерального кровотока из ПКА трансмуральная ишемия базальной части МЖП не развивается, и тогда элевация ST в aVR отсутствует. Трансмуральное ишемическое повреждение переднебоковых отделов отражается элевацией ST в I, aVL и прекардиальных отведениях. Стрелками обозначены векторы повреждения. Заштрихованы зоны трансмурального ишемического повреждения.

Сокращения: МЖП — межжелудочковая перегородка, ПКА — правая коронарная артерия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии.

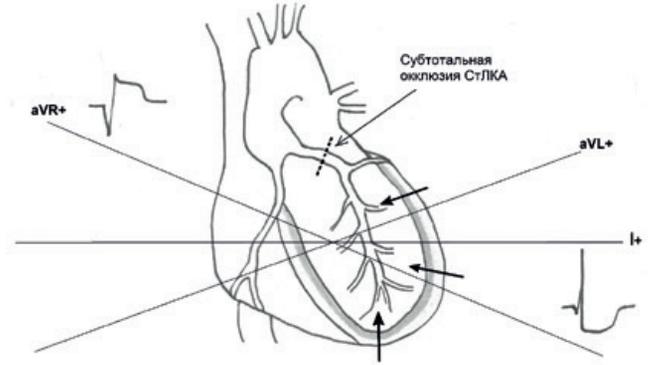


Рис. 3. Механизм формирования изменений на ЭКГ при субтотальной окклюзии СтЛКА (ЭКГ-паттерн ИМбпST).

Примечание: депрессия ST в большинстве отведений вследствие распространенного субэндокардиального повреждения. Элевация ST в aVR является зеркальным отражением субэндокардиального повреждения верхушечно-боковой области ЛЖ. Стрелками указаны векторы повреждения. Заштрихованы зоны субэндокардиального ишемического повреждения.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии.

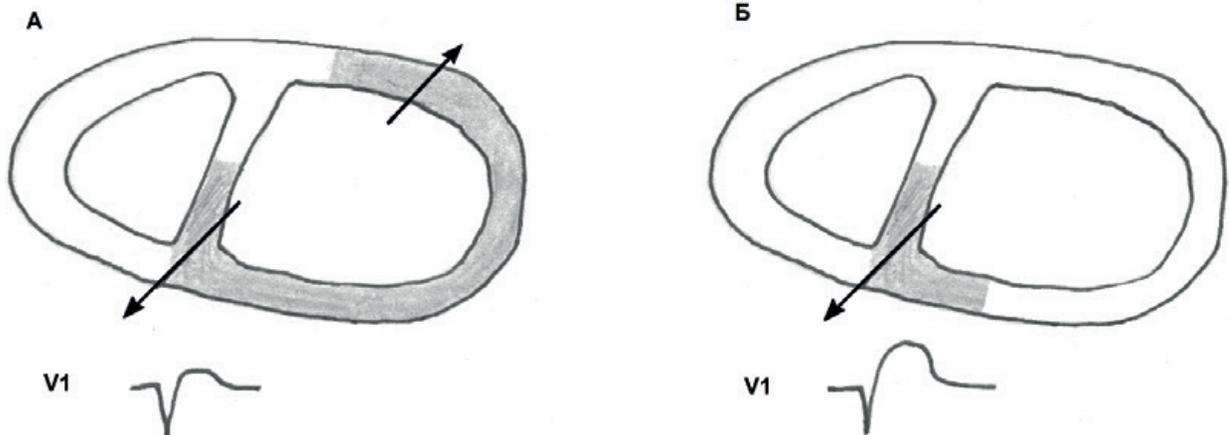


Рис. 2. Механизмы формирования элевации ST в V₁ при окклюзии СтЛКА (А) и проксимального сегмента ПНА (Б). Горизонтальная плоскость.

Примечание: степень элевации менее выражена при окклюзии СтЛКА, чем при окклюзии проксимального сегмента ПНА в связи с наличием повреждения в зоне огибающей артерии и взаимодействием разнонаправленных векторов повреждения. Стрелками обозначены векторы повреждения. Заштрихованы зоны ишемического повреждения.

Сокращения: ПНА — передняя нисходящая артерия, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии.

блюдается более выраженный подъем ST в V₁ [10, 23, 32, 38]. Меньшая элевация в V₁ связана с противодействующими токами повреждения в результате трансмуральной ишемии передней и задней стенок при окклюзии СтЛКА [15, 25, 21]. При проксимальной окклюзии ПНА такого противодействия не происходит (рис. 2). Элевация ST в aVR при ИМ наблюдается и при трехсосудистом поражении [32].

С другой стороны, отведение aVR является также реципрокным к латеральной и апикальной части ЛЖ, элевация ST в aVR может быть зеркальным отражением депрессии ST при диффузной субэндокардиальной ишемии верхушечно-боковой области [1,

12, 13, 20, 31, 34, 35] (рис. 3). Таким образом, подъем ST в aVR может наблюдаться у больных как с паттерном ИМпST, так и с паттерном ИМбпST.

Значимость элевации ST в aVR для диагностики поражения СтЛКА оценивалась в ретроспективном анализе Ducas R, et al. (2013), который включал 131 больного с ИМпST и 60 больных с ИМбпST с КШ. Критерием поражения СтЛКА был стеноз >50%. Подъем ST в aVR ≥0,1 мВ явился независимым предиктором поражения СтЛКА (отношение шансов (ОШ) 3,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,26-7,47; p=0,014). Оценка отведения V₁ диагностическую точность не повышала [34]. Аналогичные данные по-

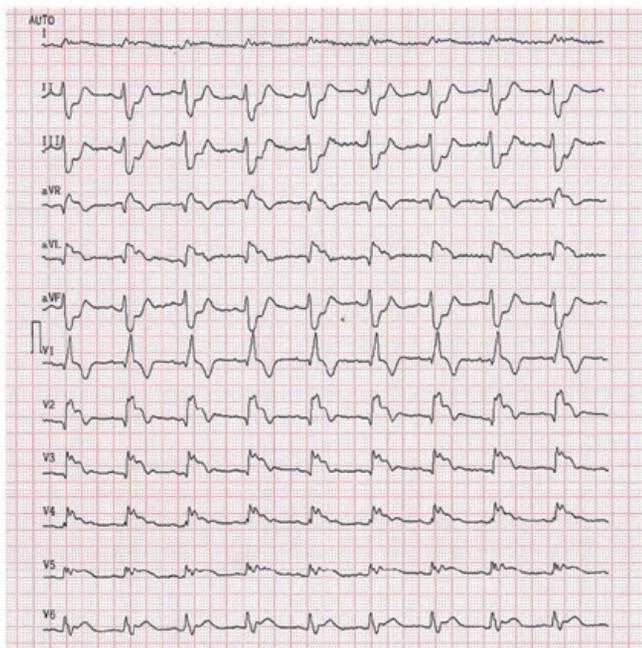


Рис. 4. ЭКГ больного с полной окклюзией СтЛКА без коллатерального кровотока [17].

Примечание: элевация ST в aVR, I, aVL, V₂-V₆ отведениях в сочетании БПНПГ и БПВР, депрессия ST во II, III, aVF.

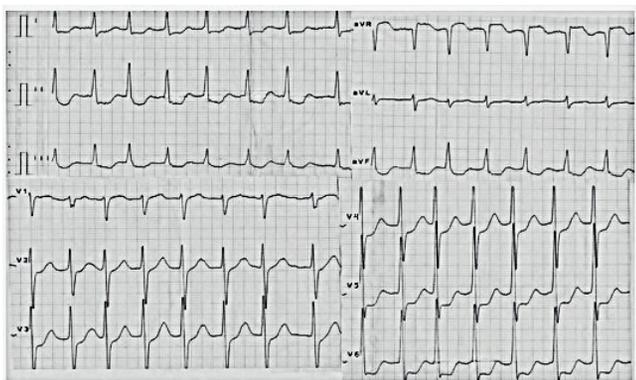


Рис. 5. ЭКГ больного с субтотальной окклюзией СтЛКА (собственное наблюдение).

Примечание: элевация ST в aVR в сочетании с выраженной депрессией ST в большинстве отведений.

лучены в крупном метаанализе, включавшем 17896 пациентов с ОКС с подъемом ST (ОКСпST) и без стойкого подъема ST (ОКСбпST) [7]. Следует отметить, что в разных исследованиях использовались разные критерии элевации ST в aVR: в одних элевация определялась при смещении ST $\geq 0,05$ мВ [34], тогда как в других $\geq 0,1$ мВ [10, 18, 21].

Существует и альтернативная точка зрения на диагностическую значимость элевации ST в aVR. Narhash AA, et al. (2019) считают, что данный ЭКГ-признак почти никогда не означает тотальную окклюзию СтЛКА [39]. По мнению Gibbs MA, et al. (2019) при наличии клинической картины ОКС эле-

вация ST aVR отражает тяжелый стеноз СтЛКА или трехсосудистое поражение, но не острую тромботическую окклюзию, и этот признак не является критерием ОКСпST [31]. Некоторые авторы отмечают низкую чувствительность этого признака для диагностики ИМ в результате поражения СтЛКА. Анализ проводился в группе, включавшей 2810 больных с ОКС, среди которых 4,1% имели стеноз СтЛКА $\geq 70\%$. Элевация ST в aVR обнаружена только у 20% больных со стенозом СтЛКА [36]. Отсутствие подъема ST в aVR при полной окклюзии СтЛКА объясняется взаимодействием разнонаправленных векторов повреждения базальной части МЖП и боковой стенки. Вектор повреждения боковой стенки генерирует депрессию ST в aVR и нивелирует элевацию, связанную с ишемией базальной части МЖП [9, 15].

Следует отметить, что элевация ST в aVR может также наблюдаться при тромбоэмболии легочной артерии, диссекции аорты, критическом аортальном стенозе, миокардите, синдромах Бругада, такоцубо, отравлении трициклическими антидепрессантами, при блокаде левой ножки пучка Гиса, гипертрофии ЛЖ [6, 31, 32, 38]. Данный ЭКГ-признак необходимо оценивать совместно с изменениями в других отведениях и клиническими данными [6, 38].

ЭКГ-паттерн ИМпST при остром поражении СтЛКА

Паттерн ИМпST — это подъем ST в прекардиальных отведениях в сочетании с элевацией в aVR [4, 26] или без нее [9] при окклюзии СтЛКА в отсутствие коллатерального кровотока. Данная ЭКГ-картина встречается в 37,5% всех случаев верифицированной тромботической окклюзии СтЛКА [10]. Элевация ST регистрируется в прекардиальных отведениях, начиная с отведения V₂, а также в I, aVL (рис. 4) [9, 10, 26]. В отличие от проксимальной окклюзии ПНА в случае тотальной окклюзии ствола или ее эквивалента (окклюзия ПНА и огибающей артерии) элевация ST регистрируется в большинстве прекардиальных отведений, начиная с V₂, но не V₁ [15]. Отмечается высокая специфичность (98%) сочетания элевации в aVR и в aVL [18].

Паттерн ИМпST чаще ассоциирован с полной окклюзией СтЛКА. В исследовании Sadowski M, et al. (2015) при ИМпST в результате поражения СтЛКА кровотоков отсутствовал (TIMI 0) у 43% из 305 больных, кровотоков TIMI I обнаружен у 14,1%. Таким образом, тотальная и субтотальная окклюзия выявлена более чем у половины пациентов. При этом отмечалось частое сочетание поражения СтЛКА со стенозами в одной или двух артериях (в 23,6% и 44,9%). В то же время при ИМбпST кровотоков в СтЛКА соответствовал TIMI 0 только у 12,4%, TIMI I — у 8,6% из 338 человек [24].

При окклюзии СтЛКА в отсутствие коллатерального кровотока наличие элевации ST в прекардиаль-

ных отведениях может сопровождаться депрессией ST в нижних отведениях, а также в V_5 - V_6 [8, 9, 26, 37]. Кроме того, при полной окклюзии СтЛКА отмечается высокая частота вновь появившейся блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса (БПВР) [8, 9, 26] (рис. 4). Первая обнаруживается в 43,6% случаев, вторая — в 33-100%, сочетание БПНПГ с БПВР — в 17-60% [8-10]. Частое развитие БПНПГ и БПВР объясняется особенностями кровоснабжения [25, 26]. Дистальная часть пучка Гиса, правая ножка пучка Гиса и передняя ветвь левой ножки пучка Гиса получают кровоснабжение из первой септальной ветви ПНА, тогда как задняя ветвь левой ножки пучка Гиса имеет двойное кровоснабжение из септальных ветвей ПНА и ПКА [17, 26].

Fujii T, et al. (2019) проведен сравнительный анализ изменений ЭКГ у больных с ИМпСТ при поражении СтЛКА, проксимального отдела ПНА и дистального отдела ПНА. Особенностью исследования является разделение больных с блокадой ножек пучка Гиса и без блокады, а также больных с сопутствующими поражениями коронарных артерий и без них. Были выявлены наиболее характерные изменения ЭКГ при ИМ вследствие поражения СтЛКА в отличие от ПНА: элевация ST в aVR, величина депрессии ST во II отведении более выраженная, чем величина элевации ST в V_2 , наличие депрессии ST в V_5 - V_6 . Глубокая депрессия ST во II отведении при меньшей элевации в V_2 отличали больных с поражением СтЛКА от поражения ПНА. Эти отличия наблюдались и при наличии сопутствующих поражений других коронарных артерий. Позитивная предсказательная ценность данного критерия составила 100%, негативная 94,3%. Позитивная предсказательная ценность депрессии ST в V_5 - V_6 была несколько ниже — 61,5%, негативная — 96,2%. По мнению авторов депрессия ST в V_5 - V_6 при поражении СтЛКА обусловлена ишемией апикальной области, зависит от анатомических факторов — длины ПНА, кровоснабжения из других артерий. Положительное предикторное значение, отличающееся от поражения проксимального отдела ПНА только элевации ST в aVR, было существенно ниже (35,5%); отрицательное составило 96,4% [8].

ЭКГ-паттерн ИМбпСТ при остром поражении СтЛКА

При неполной окклюзии СтЛКА также формируется элевация ST в aVR. Однако в данном случае этот признак является реципрокным отражением депрессии ST в боковых и прекардиальных отведениях в результате распространенного субэндокардиального повреждения, когда вектор повреждения направлен от субэпикарда к субэндокарду вверх назад и вправо [13, 15] (рис. 3, 5). Частота обнаружения данного ЭКГ-паттерна с диффузной депрессией ST

(более чем в шести отведениях) варьируется от 31% до 76% всех случаев ОКС с поражением СтЛКА, что обусловлено разными критериями диагностики окклюзии [10, 12]. При ОКСбпСТ и тяжелом поражении СтЛКА (стеноз $\geq 75\%$) депрессия ST в большом количестве других отведений наблюдалась в 100% случаев. Среднее количество отведений, в которых наблюдалась депрессия, составило $6,1 \pm 2,2$ [20].

Ключевым признаком, указывающим на острое поражение СтЛКА, является подъем ST в отведении aVR, который может обнаруживаться у четверти всех пациентов с ИМбпСТ [14, 40]. Вероятность поражения СтЛКА тем выше, чем более выражена элевация сегмента ST в aVR [6].

В ряде исследований изучено прогностическое значение данного ЭКГ-признака для поражения СтЛКА при ОКСбпСТ. По данным Kosuge M, et al. (2011) элевация ST $\geq 0,1$ мВ в отведении aVR была строгим предиктором тяжелого поражения СтЛКА и/или тяжелого трехсосудистого поражения с 80% чувствительностью и 93% специфичностью, 56% позитивной и 98% негативной предсказательной ценностью [20]. В ретроспективном исследовании Misumida N, et al. (2016) независимым предиктором поражения СтЛКА и/или трех и более коронарных артерий явилась элевация ST в aVR $> 0,05$ мВ. Чувствительность признака элевации ST в отведении aVR $> 0,1$ мВ составила 33%, специфичность 89%; позитивная предсказательная ценность 48%, негативная предсказательная ценность 81%. Применение критерия aVR $> 0,05$ мВ увеличивало чувствительность до 43%, снижало специфичность до 80%, положительное и отрицательное предсказательное значение составили 39% и 82%, соответственно [40]. Таким образом, имеются существенные различия чувствительности изучаемого признака в вышеприведенных исследованиях. Общий вывод состоит в том, что отсутствие подъема ST в aVR на 80-98% исключает острое поражение СтЛКА при ИМбпСТ.

В работе Taglieri N, et al. (2011) изучена прогностическая значимость сочетания элевации ST в aVR и депрессии ST в большом числе отведений. Стеноз СтЛКА определялся при сужении $\geq 50\%$. Из 92 пациентов поражение СтЛКА обнаружено у 27 (29%), СтЛКА являлся инфаркт-связанной артерией у 24 (26%). При многофакторном регрессионном анализе сочетание двух вышеуказанных ЭКГ-признаков явилось независимым предиктором того, что СтЛКА является инфаркт-связанной артерией (ОШ 4,72; 95% ДИ 2,31-9,64; $p < 0,001$) [14].

Депрессия ST в прекардиальных отведениях имеет меньшее прогностическое значение в диагностике острого поражения СтЛКА по сравнению с элевацией ST в aVR. Так, по данным Kosuge M, et al. и Taglieri N, et al., депрессия ST в V_1 - V_4 не являлась независимым предиктором поражения СтЛКА, тог-

да как Misumida N, et al. выявили при многофакторном анализе значимость данного признака (ОШ 2,99; 95% ДИ 1,46-6,15; $p=0,003$) [14, 20, 40]. Не является специфическим для поражения СтЛКА и сочетание распространенной депрессии ST с элевацией в V_1 [41].

Еще одним компонентом паттерна ИМбпСТ может явиться инверсия зубца T в V_4 - V_6 . В группе из 80 больных с поражением СтЛКА (стеноз $\geq 50\%$) оценивалась значимость совокупности следующих ЭКГ-признаков: элевация ST в aVR $\geq 0,5$ мм, депрессия ST $\geq 0,5$ мм в шести и более отведениях с максимальной депрессией в V_4 - V_5 в сочетании с инверсией T в этих отведениях. Данный критерий свидетельствовал о глобальной ишемии миокарда, наблюдался у 76% пациентов со стенозом СтЛКА и у 19% без поражения СтЛКА и явился сильным независимым предиктором поражения СтЛКА (ОШ 16,0; 95% ДИ 6,5-39,5; $p<0,001$) [12]. Zhan ZQ, et al. (2020) описали случай окклюзии СтЛКА при наличии коллатерального кровотока из ПКА с паттерном де Винтер, который проявлялся депрессией ST с высоким симметричным положительным T в V_2 - V_4 и депрессией ST и инвертированным T в V_5 - V_6 . Авторы считают, что инверсия T в V_5 - V_6 позволяет отличить от ЭКГ при окклюзии ПНА. Отмечались также депрессия ST в нижних отведениях, элевация ST в aVR, более выраженная, чем в V_1 , и БПВР [25].

Ассоциация паттерна ИМбпСТ с острым поражением СтЛКА подтверждается не всеми авторами. Недавнее исследование показало, что среди 847 больных с ИМ у 99 (11,7%) отмечалась элевация ST в aVR и депрессия ST в большом количестве отведений, из них у 54 — сопутствующая элевация в V_1 . Коронарная ангиография проведена у 79 пациентов. Ни в одном из случаев не было острой окклюзии СтЛКА. Только у восьми человек (10,1%) элевация ST в aVR ассоциировалась с острой окклюзией огибающей артерии и ПКА, у четырех больных выявлена хроническая окклюзия СтЛКА, у 16 — хроническая окклюзия ПНА, у 39 — тяжелое трехсосудистое поражение. У 32 пациентов обнаружены нормальные коронарные артерии или изменения от незначительных до умеренных. У 29 человек диагностирован ИМ 2 типа. Таким образом, исследование показало, что причиной элевации ST в aVR может явиться тяжелое многососудистое поражение, а не острая окклюзия коронарной артерии [39].

Тактика ведения пациентов с ЭКГ-признаками остро го поражения СтЛКА

Выбор лечебно-диагностической тактики у пациентов с ЭКГ-признаками поражения СтЛКА нередко затруднен, особенно при наличии ЭКГ паттер-

на ИМбпСТ. Неясно, как должен формулироваться предварительный диагноз — ОКСпСТ или ОКСбпСТ. Какой должна быть тактика при этих изменениях ЭКГ при отсутствии возможности проведения коронарной ангиографии и первичной ангиопластики, и показана ли тромболитическая терапия таким больным?

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологии определили элевацию ST в aVR в сочетании с распространенной депрессией ST как возможный эквивалент ИМпСТ, когда инфаркт-связанной артерией является СтЛКА [29, 30]. При регистрации этих изменений показана экстренная коронарная ангиография [1, 29, 30]. Оптимальный способ реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование или первичное чрескожное коронарное вмешательство) при острой окклюзии СтЛКА окончательно не установлен.

При недоступности экстренного чрескожного коронарного вмешательства, по мнению Hennings JR, et al. (2012), элевацию ST в aVR в сочетании с депрессией ST в большом количестве отведений у больных с клиникой ОКС необходимо рассматривать как показание к тромболитической терапии с последующей транспортировкой в центр с возможностью чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования [23]. Вместе с тем есть мнение о том, что такой паттерн не является эквивалентом ОКСпСТ [31, 39]. Следует также учитывать, что подъем ST в aVR может указывать на диссекцию аорты, которая является абсолютным противопоказанием к тромболитизису. При подозрении на острую диссекцию аорты, а также на тромбоэмболию легочной артерии показана экстренная компьютерная томография грудной клетки [30].

Важное значение в выборе тактики лечения имеет высокая негативная предсказательная ценность элевации ST в aVR, достигающая 98% [20]. Отсутствие данного признака позволяет с максимальной вероятностью исключить острую окклюзию СтЛКА или трехсосудистое поражение, что означает отсутствие показаний для экстренного коронарного шунтирования и позволяет назначать двойную антитромбоцитарную терапию до получения информации о коронарной анатомии [20, 33].

Заключение

Выявление ЭКГ признаков, позволяющих заподозрить поражение СтЛКА у больных с ОКС, имеет важное значение для определения тактики лечения. Не существует единой ЭКГ-картины острой окклюзии СтЛКА, что затрудняет раннюю неинвазивную диагностику данного состояния. Наиболее надежным признаком является элевация сегмента ST в отведении aVR, которая может сочетаться с подъемом ST в прекардиальных отведениях (паттерн ИМпСТ)

либо с диффузной депрессией ST в боковых и прекардиальных отведениях (паттерн ИМбпST). Формирование того или иного паттерна зависит от степени окклюзии СтЛКА и состояния коллатерального кровотока. Поражение СтЛКА при ОКС ассоциировано с высоким риском фатальных осложнений и не-

зависимо от ЭКГ-картины требует экстренной реваскуляризации.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nikus K, Pahlm O, Wagner G, et al. Electrocardiographic classification of acute coronary syndromes: a review by a committee of the International Society for Holter and Non-Invasive Electrocardiology. *J Electrocardiol.* 2010;43(2):91-103. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.07.009.
- Kanic V, Vokac D, Granda S. Acute total occlusion of the left main coronary artery treated with percutaneous intervention and simultaneous implantation of intra-aortic balloon pump. *Clinical Case Reports.* 2017;5(12):2088-92. doi:10.1002/ccr3.1227.
- Jaki M, Stasek J, Kala P, et al. Acute myocardial infarction complicated by shock: outcome analysis based on initial electrocardiogram. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48(1):13-9. doi:10.3109/14017431.2013.865074.
- Édes IF, Ruzsa Z, Lux A, et al. Acute, total occlusion of the left main stem: coronary intervention options, outcomes, and recommendations. *Adv Interv Cardiol.* 2018;14(3):233-39. doi:10.5114/aic.2018.78325.
- Saed G. Survival after acute and total occlusion of the left main coronary artery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010;18(6):599. doi:10.1177/0218492310384514.
- Lee GK, Hsieh YP, Hsu SW, et al. Value of ST-segment change in lead aVR in diagnosing left main disease in Non-ST-elevation acute coronary syndrome — A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(6):e12692. doi:10.1111/anec.12692.
- D'Ascenzo F, Presutti DG, Picardi E, et al. Prevalence and noninvasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22,740 patients. *Heart.* 2012;98:914-19. doi:10.1136/heartjnl-2011-301596.
- Fujii T, Hasegawa M, Miyamoto J, et al. Differences in initial electrocardiographic findings between ST-elevation myocardial infarction due to left main trunk and left anterior descending artery lesions. *Int J Emerg Med.* 2019;12(1):12. doi:10.1186/s12245-019-0227-x.
- Fiol M, Carrillo A, Rodríguez A, et al. Electrocardiographic changes of ST-elevation myocardial infarction in patients with complete occlusion of the left main trunk without collateral circulation: Differential diagnosis and clinical considerations. *J Electrocardiol.* 2012;45(5):487-90. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.05.001.
- D'Angelo C, Zagnoni S, Gallo P, et al. Electrocardiographic changes in patients with acute myocardial infarction caused by left main trunk occlusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(8):439-45. doi:10.2459/JCM.0000000000000684.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367:1287-96. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
- Nikus K, Järvinen O, Sclarovsky S, et al. Electrocardiographic presentation of left main disease in patients undergoing urgent or emergent coronary artery bypass grafting. *Postgrad Med.* 2011;123(2):42-48. doi:10.3810/pgm.2011.03.2262.
- Tamura A. Significance of lead aVR in acute coronary syndrome. *World J Cardiol.* 2014;6(7):630-37. doi:10.4330/wjc.v6.i7.621.
- Taglieri N, Marzocchi A, Saia F, et al. Short- and long-term prognostic significance of ST segment elevation in lead aVR in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108:21-8. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.341.
- Bayes de Luna A, Fiol-Sala M. Where Is the culprit lesion? *Circulation.* 2016;134:1507-09. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024761.
- Zhao Y-T, Zhou H, Shi R, et al. Total occlusion of the left main coronary artery presenting as ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2018;51(3):479-80. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.12.040.
- Zhou H, Zhao Y-T. Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without ST Elevation in Lead V₁. Where Is the Culprit Lesion? *Circulation.* 2020;141:1351-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045891.
- Kurusu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Electrocardiographic prediction of short-term prognosis in patients with acute myocardial infarction associated with the left main coronary artery. *J Electrocardiol.* 2009;42(2):106-10. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.10.008.
- Birnbaum GD, Birnbaum I, Birnbaum Y. Twenty years of ECG grading of the severity of ischemia. *J Electrocardiol.* 2014;47:546-55. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.02.003.
- Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. An early and simple predictor of severe left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;107:495-500. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.005.
- Alherbish A, Westerhout CM, Fu Y, et al. The forgotten lead: does aVR ST-deviation add insight into the outcomes of ST-elevation myocardial infarction patients? *Am Heart J.* 2013;166:333-39. doi:10.1016/j.ahj.2013.05.018.
- Lipinski MJ, Mattu A, Brady WJ. Evolving Electrocardiographic Indications for Emergent Reperfusion. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):13-26. doi:10.1016/j.ccl.2017.08.002.
- Hennings JR, Fesmire FM. A new electrocardiographic criteria for emergent reperfusion therapy. *Am J Emerg Med.* 2012;30:994-1000. doi:10.1016/j.ajem.2011.04.025.
- Sadowski M, Gutkowski W, Raczyński G, et al. Acute myocardial infarction due to left main coronary artery disease in men and women: does ST-segment elevation matter? *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1197-204. doi:10.5114/aoms.2015.56345.
- Zhan ZQ, Nikus K, Birnbaum Y. Different ECG patterns of left main coronary artery occlusion signifying varying degrees of ischemic severity. *J Electrocardiol.* 2020;60:12-4. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.02.010.
- Baiocco E, Compagnucci P, Contadini D. Does EKG Favor a Correct Localization of the Ischemic Areas? In: Capucci A, ed. *New Concepts in ECG Interpretation.* Springer, Cham, 2019:85-97. ISBN: 978-3-319-91676-7.
- Aygun N, Salamov E, Dogan U, et al. Acute occlusion of the left main trunk presenting as ST-elevation acute coronary syndrome. *J Electrocardiol.* 2010;43:76-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.07.008.
- Patanè S, Marte F, Sturiale M, et al. Acute myocardial infarction with significant left main coronary artery stenosis, significant 3-vessel coronary artery disease and elevated troponin-I at admission. *Int J Cardiol.* 2011;153(1):e1-e2. doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.061.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127:e362-e425. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c6f.
- Ibanez B, James S, Agewall S, 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). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Gibbs MA, Leedekerker JB, Littmann L. Evolution of our understanding of the aVR sign. *J Electrocardiol.* 2019;56:121-24. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.07.014.
- Kireyev D, Arkhipov MV, Zador ST, et al. Clinical utility of aVR-The neglected electrocardiographic lead. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15(2):175-80. doi:10.1111/j.1542-474X.2010.00359.x.
- Brenes-Salazar JA. ST-segment elevation in lead aVR a visual reminder of potential catastrophe. *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):847-48. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0928.
- Ducas R, Ariyaratna V, Philipp R, et al. The presence of ST-elevation in lead aVR predicts significant left main coronary artery stenosis in cardiogenic shock resulting from myocardial infarction: The Manitoba cardiogenic shock registry. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):465-68. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.003.
- Wong C-K, Gao W, Stewart RA, et al. The prognostic meaning of the full spectrum of aVR ST-segment changes in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(3):384-92. doi:10.1093/eurheartj/ehr301.
- Daly MJ, Adgey JA, Harbinson MT. Improved detection of acute myocardial infarction in patients with chest pain and significant left main stem coronary stenosis. *QJM.* 2012;105(2):127-35. doi:10.1093/qjmed/hcr134.
- Yu X, Zheng J-Y, Zhu G-P. Successful treatment of left main coronary artery total occlusion combined with cardiogenic shock. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3940-45. doi:10.1177/0300060519860681.
- Fern NS, Mattu A. ECG Surprise Attack!: Chest Pain and the "Forgotten Lead". In: Kaide C, San Miguel C, ed. *Case Studies in Emergency Medicine.* Springer, Cham, 2020:133-46. ISBN: 978-3-030-22445-5.
- Harhash AA, Huang JJ, Reddy S, et al. aVR ST Segment Elevation: Acute STEMI or Not? Incidence of an Acute Coronary Occlusion. *Am J Med.* 2019;132(5):622-30. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.021.
- Misumida N, Kobayashi A, Fox JT, et al. Predictive Value of ST-Segment Elevation in Lead aVR for Left Main and/or Three-Vessel Disease in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1):91-7. doi:10.1111/anec.12272.
- Knotts RJ, Wilson JM, Kim E, et al. Diffuse ST depression with ST elevation in aVR: Is this pattern specific for global ischemia due to left main coronary artery disease? *J Electrocardiol.* 2013;46(3):240-48. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.12.016.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2020 ГОДУ

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

Козиолова Н. А., Чернявина А. И.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ2020; 25 (3): 82-88

Полянская Е. А., Козиолова Н. А., Миронова С. В.

ОЦЕНКА СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА, ЭКСПРЕССИРУЕМОГО ГЕНОМ 2, КАК РАННЕГО МАРКЕРА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ2020; 25 (1): 72-77

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Абдурахманов З. М., Емец И. Н.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА2020; 25 (8): 131-138

Шумакова О. В., Бокерия Е. Л.

КЛИНИЧЕСКИЙ АУДИТ ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРОКОВ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ2020; 25 (8): 125-130

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Гумерова В. Е.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ISCHEMIA2020; 25 (8): 117-124

Галявич А. С.

О НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА2020; 25 (2): 111-112

Гиляревский С. Р., Беленков Ю. Н.

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: ТЕНДЕНЦИИ, ОШИБКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ2020; 25 (8): 107-116

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Абдуллаев А. А., Маммаев С. Н., Анатова А. А., Исламова У. А., Махачева А. М.

ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ2020; 25 (1): 52-58

Барбараш О. Л., Кашталап В. В.

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ЭДОКСАБАНА2020; 25 (10): 116-122

Барбараш О. Л., Федорова Н. В., Седых Д. Ю., Груздева О. В., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В., Филимонова А. А.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ PCSK9 НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА2020; 25 (8): 75-82

Гиляревский С. Р.

СКРЫТЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РИВАРОКСАБАНА2020; 25 (2): 81-89

Голосова А. Н., Гацура С. В., Ульянова Е. А., Дворянчикова Ж. Ю.

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА2020; 25 (7): 124-131

Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Золотовская И. А., Терешина О. В., Данилова О. Е., Хайретдинов Р. К., Рогозина Л. А.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ2020; 25 (2): 90-97

Дробота Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженко А. А., Калтыкова В. В.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ2020; 25 (5): 56-62

Дьяков И. Н., Ушкалова Е. А.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРАСУГРЕЛА И ТИКАГРЕЛОРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО2020; 25 (8): 96-106

Журавлева М. В., Зырянов С. К., Палеев Ф. Н., Котровский В. А., Марин Т. В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИКАГРЕЛОР У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА "БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ"2020; 25 (5): 44-55

Журавлева М. В., Палеев Ф. Н., Зырянов С. К., Яковлев А. Н., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИКАГРЕЛОР У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ВЫПОЛНЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА "БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ" — В ПЕРСПЕКТИВЕ ТРЕХ ЛЕТ	2020; 25 (12): 134-145
Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Виллевалде С. В., Марин Т. В., Гагарина Ю. В. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДАПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА "БОРЬБА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ" — СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ	2020; 25 (10): 94-103
Зырянов С. К., Ушкалова Е. А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ	2020; 25 (1): 65-71
Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР ПРИМЕНЕНИЕ ТРОЙНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ — ВОЗМОЖНОСТЬ ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРИКОЛОР	2020; 25 (10): 104-115
Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А. ФИКСИРОВАННАЯ ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИН/ИНДАПАМИД/ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН — РАЦИОНАЛЬНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)	2020; 25 (6): 117-124
Кручина Т. К., Ковальчук Т. С., Васичкина Е. С., Татарский Б. А. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОПАФЕНОНА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА	2020; 25 (7): 164-171
Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Мишко М. Ю., Караваева Т. М. ПУЛЬС-УРЕЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ФОКУС НА ИВАБРАДИН	2020; 25 (7): 132-143
Летягина С. В., Баев В. М., Шмелева С. А., Агафонова Т. Ю. ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ДИУРЕТИКА НА ЧАСТОТУ И ПАРАМЕТРЫ ВЕНОЗНЫХ РЕФЛЮКСОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА	2020; 25 (8): 91-95
Летягина С. В., Баев В. М., Шмелева С. А., Агафонова Т. Ю. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ДИУРЕТИКА НА ВЕНОЗНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН	2020; 25 (3): 76-81
Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Полова Е. А. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2020; 25 (4): 65-71
Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Санина Т. Н., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Полова Е. А. ВОЗМОЖНОСТИ АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА В КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И УРОВНЯ АДИПОКИНОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СРАВНЕНИИ С ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА	2020; 25 (7): 104-114
Олесин А. И., Константинова И. В., Зуева Ю. С., Козий А. В. ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСТОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА	2020; 25 (7): 156-163
Переверзева К. Г., Якушин С. С., Якушина М. С., Ежова А. В., Богданович И. А., Симкова Л. А. ДИНАМИКА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В 2016-2019ГГ	2020; 25 (7): 144-149
Подоляк Д. Г., Кипренский А. Ю., Миронович С. А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТРАНСВЕНОЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЭЛЕКТРОДОВ	2020; 25 (7): 115-123
Тарловская Е. И., Михайлова Ю. В. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЧАСТОТА ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ: ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА	2020; 25 (1): 59-64
Татарина А. А., Рыньгач Е. А., Трешкур Т. В. О ВЫБОРЕ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	2020; 25 (7): 172-177
Татарский Б. А., Казеннова Н. В., Баталов Р. Е., Попов С. В. НОВЫЙ ПОДХОД КОРРЕКЦИИ КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	2020; 25 (7): 150-155
Хасанов Н. Р. ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ДАПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2020; 25 (8): 83-90
Цыганкова О. В., Батлук Т. И., Латынцева Л. Д. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРОЙНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ И КОНЦЕПЦИИ "СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА"	2020; 25 (9): 66-75
Шпагина Л. А., Котова О. С., Шпагин И. С., Локтин Е. М., Рукавицына А. А., Флягин Т. С., Смерж Т. М., Камнева Н. В., Герасименко Д. А., Аникина Е. В., Пономарева А. В. ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИДАРУЦИЗУМАБА	2020; 25 (5): 63-70

КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Терещенко С. Н., Ребров А. П., Чесникова А. И., Фомин И. В., Григорьева Н. Ю., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Благоданова А. С., Макарова Е. В., Шалошник И. И., Кузнецова Т. Ю., Мальчикова С. В., Проценко Д. Н., Евзерихина А. В., Петрова М. М., Демко И. В., Сафонов Д. В., Айрапетян Г. Г., Галевич А. С., Ким З. Ф., Сугралиев А. Б., Недогода С. В., Цома В. В., Сайганов С. А., Гомонова В. В., Губарева И. В., Сарыбаев А. Ш., Королева Е. В., Вилкова О. Е., Фомина И. Ю., Пудова И. А., Соловьева Д. В., Киселева Н. В., Зеляева Н. В., Куранова И. М., Погребецкая В. А., Мурадова Ф. Н., Бадина О. Ю., Ковалишена О. В., Галова Е. А., Пластинина С. С., Любавина Н. А., Везикова Н. Н., Леванкова В. И., Иванова С. Ю., Ермилова А. Н., Мурадян Р. Г., Гостищев Р. В., Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Соловьева И. А., Крапошина А. Ю., Колядич М. И., Колчинская Т. П., Генкель В. В., Кузнецова А. С., Казаковцева М. В., Одегова А. А., Чудиновских Т. И., Барамзина С. В., Розанова Н. А., Керимова А. Ш., Кривошеина Н. А., Чухлова С. Ю., Левченко А. А., Авоян О. Г., Азарян К. К., Мусаелян Ш. Н., Аветисян С. А., Левин М. Е., Карлов О. В., Сохова Ф. М., Бурьгина Л. А., Шешина Т. В., Тюрин А. А., Долгих О. Ю., Казымова Е. В., Константинов Д. Ю., Чумакова О. А., Кондрякова О. В., Шишков К. Ю., Филь Т. С., Прокофьева Н. А., Коновал М. П., Симонов А. А., Битиева А. М., Тростянецкая Н. А., Чолпонбаева М. Б., Керимбекова Ж. Б., Дуйшобаев М. Ы., Акунов А. Ч., Кушубакова Н. А., Мельников Е. С., Ким Е. С., Щербак С. Ю., Трофимов Д. А., Евдокимов Д. С., Айыпова Д. А., Дуванов И. А., Абдрахманова А. К., Аймаханова Г. Т., Оспанова Ш. О., Дабылова Г. М., Турсунова А. Т., Каскаева Д. С., Туличев А. А., Ашина Е. Ю., Кордюкова В. А., Барышева О. Ю., Егорова К. Е., Варламова Д. Д., Куприна Т. В., Пахомова Е. В., Курчугина Н. Ю., Фролова И. А., Мазалов К. В., Субботин А. К., Камардина Н. А., Заречнова Н. В., Мамутова Э. М., Смирнова Л. А., Климова А. В., Шахгельдян Л. Д., Токмин Д. С., Тупицин Д. И., Крюкова Т. В., Раков Н. А., Поляков Д. С.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕГИСТР "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)": АНАЛИЗ 1000 ПАЦИЕНТОВ 2020; 25 (11): 98-107

Благова О. В., Вариончик Н. В., Зайденов В. А., Савина П. О., Саркисова Н. Д.
ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИКАРДИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 (КОРРЕЛЯЦИИ С КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ И ПРОГНОЗОМ) 2020; 25 (11): 85-97

Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю.
МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 2020; 25 (12): 164-171

Зайцев Д. Н., Василенко П. В., Говорин А. В., Василенко Е. А., Муха Н. В., Филёв А. П., Брижко А. Н., Петрова Н. Г., Сазонова Е. А.
РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ (ЗОДИАК) 2017-2019ГГ 2020; 25 (11): 108-114

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Трегубенко И. А., Конради А. О.
БОЛЕЗНЬ-СПЕЦИФИЧНЫЙ ОПРОСНИК ПО ИСХОДАМ, СООБЩАЕМЫМ ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ЧАСТЬ III: ВАЛИДАЦИЯ, ОЦЕНКА НАДЕЖНОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ 2020; 25 (3): 109-120

Карась С. И., Гракова Е. В., Балахонова М. В., Аржаник М. Б., Кара-Сал Э. Э.
ДИСТАНЦИОННОЕ ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЕТЕНЦИЙ ВРАЧЕЙ-КАРДИОЛОГОВ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИМЕДИЙНЫХ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ 2020; 25 (10): 187-194

Картамышева Е. Д., Лопатин Ю. М.
ВАЛИДНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ШКАЛЫ THE SELF-CARE OF HEART FAILURE INDEX У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2020; 25 (1): 83-88

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Сондуев Э. Л., Лукинов В. Л.
СРАВНЕНИЕ РАДИКАЛЬНОГО И ОГРАНИЧЕННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТЫ ПРИ АНЕВРИЗМЕ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА: PROPENSITY SCORE MATCHING АНАЛИЗ 2020; 25 (10): 179-186

Митрофанова Л. Б., Бобков Д. Е., Оганесян М. Г., Карпушев А. В., Кошечкина Е. Г., Горшков А. Н., Федотов П. А., Борцова М. А., Гребенник В. К.
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТЕЛОЦИТОВ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА И ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ СИНУСНОГО УЗЛА У ЧЕЛОВЕКА И СВИНЬИ 2020; 25 (12): 155-165

Михайлов Е. Н., Коробченко Л. Е., Байрамова С. А., Харац В. Е., Качалкова О. Н., Дмитриев А. Ю., Баталов Р. Е., Моргунов Д. П., Силин И. А., Александровский А. А., Крыжановский Д. В., Романов А. Б., Покушалов Е. А., Лебедев Д. С., Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Заманов Д. А., Четвериков С. Ю., Яшин С. М., Попов С. В., Иваницкий Э. А., Горьков А. И., Мамчур С. Е., Базаев В. А.
ДИНАМИКА АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДАННЫЕ РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РЕГИСТРЕ ESC-EHRA 2020; 25 (5): 81-88

Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., Ерина А. М., Бояринова М. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Павлюк Е. И., Посненкова О. М., Абросимова О. В., Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Иванова Е. С., Жамалов Л. М., Иванова М. И., Евдокимов Д. С., Болдуева С. А., Якунченко Т. И., Мевша О. В., Петрова М. Н., Покоева З. А., Калинин Т. В., Стаценко М. Е., Деревянченко М. В., Лопатин Ю. М., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Каплиева О. В., Михайличенко А. О., Латкин О. Е., Смирнова Е. А., Холодкова Ю. А., Михин В. П., Новокрещенных О. Г., Доля Е. М., Гаффаров Н. С., Евсеева М. Е., Фурсова Е. Н., Итальянцева Е. В., Сергеева О. В., Макеева Е. Р., Нуртдинова И. И., Тагирова Л. М., Бухарова Э. К., Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Кочергина А. М., Леонова В. О., Окунев И. М., Шарапова Ю. А., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В.
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ И КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РАМКАХ РОССИЙСКОЙ АКЦИИ СКРИНИНГА MMM19 2020; 25 (3): 98-108

Ткачёва О. Н., Воробьева Н. М., Котовская Ю. В., Остроумова О. Д., Черняева М. С., Силютин М. В., Чернов А. В., Тестова С. Г., Овчарова Л. Н., Селезнева Е. В.
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 65 ЛЕТ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭВКАЛИПТ 2020; 25 (10): 168-178

Шляхто Е. В., Виллевалде С. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козилова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Чумакова Г. А., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V.
КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ II ФАЗЫ ГЛОБАЛЬНОГО РЕГИСТРА GLORIA-AF 2020; 25 (11): 73-84

Шляхто Е. В., Виллевалде С. В., Соловьева А. Е., Звартау Н. Э., Ситникова М. Ю., Федорова Д. Н., Виноградова Н. Г., Фомин И. В. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВАРИАНТОВ, ВАРИАБЕЛЬНОСТИ, АССОЦИАЦИЙ, ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (GRAVITY-HF).....	2020; 25 (1): 78-82
Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Федоренко А. А., Карлина В. А., Авдоница Н. Г., Ендубаева Г. В., Зайцев В. В., Неплюева Г. А., Павлюк Е. И., Дубинина М. В., Медведева Е. А., Ерастов А. М., Панарина С. А., Соловьев А. Е. ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И МОНИТОРИНГА ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИИ.....	2020; 25 (12): 146-154
Эрлик А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г., Черепанова Н. А., Муллова И. С., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГочНОЙ АРТЕРИИ СИРЕНА: ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ЛЕЧЕНИЕ В СТАЦИОНАРЕ.....	2020; 25 (10): 159-167

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

2019 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....	2020; 25 (2): 119-180
РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В КОНТЕКСТЕ ПАНДЕМИИ COVID-19	2020; 25 (3): 129-148
2019 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EASD ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ, ПРЕДИАБЕТУ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ	2020; 25 (4): 101-161
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ВЗРОСЛЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2020	2020; 25 (3): 149-218
2019 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EAS ПО ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ: МОДИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА.....	2020; 25 (5): 121-193
2019 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НАДЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ТАХИКАРДИЯМИ.....	2020; 25 (7): 201-260
РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ ЛЕГочНОЙ ЭМБОЛИИ, РАЗРАБОТАННЫЕ В СОТРУДНИЧЕСТВЕ С ЕВРОПЕЙСКИМ РЕСПИРАТОРНЫМ ОБЩЕСТВОМ (ERS), 2019	2020; 25 (8): 180-239
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, 2020.....	2020; 25 (11): 201-250
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ, 2020.....	2020; 25 (11): 251-310
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, 2020.....	2020; 25 (11): 310-374

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Adam Śmiechowski, Małgorzata Sobieszczkańska-Malek BILATERAL INJURY OF DEEP PERONEAL NERVE IN THE PATIENT AFTER HEART TRANSPLANT	2020; 25 (8): 149-151
Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Овчаров М. А., Пивкин А. Н., Крестьянинов О. В., Антропова Т. В., Овчинникова М. А., Астапов Д. А., Сапегин А. В., Афанасьев А. В., Будагаев С. А., Железнев С. И. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗА “МЕДЛАБ КТ” ПАЦИЕНТУ С ДИСФУНКЦИЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА	2020; 25 (8): 152-157
Вечорко В. И., Гордеев И. Г., Губарева Е. В., Рындыяева Е. В., Аверков О. В. БОЛЬНОЙ С COVID-19 НА ФОНЕ НЕДАВНЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА	2020; 25 (5): 89-94
Галаявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М., Галимзянова Л. А. ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ — ВАЗОСПАСТИЧЕСКИЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	2020; 25 (2): 98-99
Жданюк А. Л., Бондаренко Н. Г., Захарьян Е. А. СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ УСТАНОВКИ СТЕНТ-ГРАФТА У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ СПИНАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ РАССЛОЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ АНЕВРИЗМЫ НИСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА ГРУДНОЙ АОРТЫ	2020; 25 (6): 152-153
Козьмин Д. Ю., Энгиноев С. Т., Магомедов Г. М., Чернов И. И. КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У БОЛЬНОГО С ДЕКСТРОКАРДИЕЙ ПРИ ТРАНСПОЗИЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ	2020; 25 (8): 145-148
Обрезан А. А., Кучерявенко Ю. М., Маликов К. Н., Долгушев Д. А. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МИКСТ-ФЛОРОЙ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СЕПТИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, НА ФОНЕ ОБОСТРЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНОГО СИНДРОМА И ДЕКОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	2020; 25 (11): 159-162
Обрезан А. Г., Останина Н. Г., Обрезан А. А. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	2020; 25 (2): 100-102
Садькова Г. К., Иванов Д. О., Лепёхина А. С., Рязанов В. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ БЕССИМПТОМНОЙ НЕРАЗОРВАВШЕЙСЯ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО СИНУСА ВАЛЬСАЛЬВЫ.....	2020; 25 (1): 93-96
Сухорукова О. А., Парно А. А., Майер В. В., Али-Риза А. Э., Семичев Е. В. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКСОМЫ ПРЕДСЕРДИЯ.....	2020; 25 (5): 95-98
Сыромятникова Л. И., Алиева Э. Х., Лапин О. М., Мехряков С. А. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (СИНДРОМ ПЕДЖЕТА-ШРЕТТЕРА).....	2020; 25 (1): 89-92
Щукин Ю. В., Терешина О. В., Рябов А. Е., Ирбахтина И. С., Айдумова О. Ю. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЭЛЕКТРОДНОГО ЭНДОКАРДИТА	2020; 25 (4): 75-78

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С., Евдокимова Л. С., Хомуло А. Д., Рождественская М. В. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ	2020; 25 (11): 137-142
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------

Вайханская Т. Г., Курушко Т. В., Персидских Ю. А., Сивицкая Л. Н. ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ — НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ С ДАВНЕЙ ИСТОРИЕЙ.....	2020; 25 (11): 143-158
Лугохина Ю. А., Благова О. В., Седов В. П., Зайденов В. А., Недоступ А. В. СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИОКАРДИТА И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ПОЭТАПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	2020; 25 (11): 131-136
Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Климушина М. В., Дивашук М. Г., Курилова О. В., Пилюс П. С., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Ларина О. М., Сеницын В. Е., Гандаева Л. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М. СОЧЕТАНИЕ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ОДНОЙ СЕМЬЕ С ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ В ГЕНЕ MYBPC3 (RS397516037)	2020; 25 (10): 205-213
Симоненко М. А., Федотов П. А., Костарева А. А., Сазонова Ю. В., Маликов К. Н., Борцова М. А., Полякова А. П., Березина А. В., Земсков И. А., Первунина Т. М., Митрофанова Л. Б., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Ситникова М. Ю., Карпенко М. А. АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У РЕЦИПИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА.....	2020; 25 (7): 178-186
Шлык И. В., Стрельцова А. А., Теплов В. М., Гаврилова Е. Г., Куликов А. Н., Крутиков А. Н., Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А., Андреева С. Е., Бежанишвили Т. Г., Худяков А. А., Костарева А. А., Гудкова А. Я. КАРДИОМИОПАТИЯ СО СМЕШАНЫМ ФЕНОТИПОМ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ DSP (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР СВЕДЕНИЙ ЛИТЕРАТУРЫ).....	2020; 25 (10): 195-204
ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	
Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б., Зубкова П. Ю., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мельничук Е. Ю., Хруслов М. В., Вереина Н. К., Сафин Д. Д., Галявич А. С., Sluiter M., Ендубаева Г. В., Шляхто Е. В. ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ОРГАНИЗАЦИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	2020; 25 (5): 10-14
Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Авдонина Н. Г., Медведева Е. А., Ендубаева Г. В., Карлина В. А., Соловьев А. Е., Федоренко А. А., Зайцев В. В., Панарина С. А., Ерастов А. М., Виноградова Н. Г., Фомин И. В., Рогозина Н. П., Шлосберг Ж. А., Моисеева О. М., Ситникова М. Ю. РЕАЛИЗОВАННЫЕ МОДЕЛИ И ЭЛЕМЕНТЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСФОРМАЦИИ В РЕГИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ РИСКАМИ.....	2020; 25 (4): 9-18
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ	
Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Орлова-Ильинская В. В., Карлов Р. С. ФЕНОТИПИРОВАНИЕ "МАСКИРОВАННОЙ" АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛАСТЕРИЗАЦИИ ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ	2020; 25 (3): 57-62
Кобалава Ж. Д., Ставцева Ю. В., Троицкая Е. А., Сафарова А. Ф., Петросян А. Е. ФЕНОТИПЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА.....	2020; 25 (3): 49-56
Кузник Б. И., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Ройтман Е. В., Цыбиков Н. Н. ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ЖЕНЩИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2020; 25 (3): 63-67
Швец Д. А., Карасёв А. Ю., Смоляков М. В., Поветкин С. В., Вишневский В. И. НЕЙРОСЕТЕВОЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЛЕТАЛЬНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....	2020; 25 (3): 68-75
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Воробьева Д. А., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Рябов В. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОЙ ОБСТРУКЦИИ	2020; 25 (5): 37-43
Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ КАК ФАКТОР СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ОЖИРЕНИИ	2020; 25 (5): 24-29
Ермакова О. А., Умнов И. Н., Бобров А. Л., Китачев К. В., Чирский В. С., Пламинский Д. Ю. ОЦЕНКА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КАРОТИДНОГО СИНУСА ПРИ ПОМОЩИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ СОНОГРАФИИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ.....	2020; 25 (5): 30-36
Каменская О. В., Логинова И. Ю., Клиникова А. С., Пономарев Д. Н., Альсов С. А., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М. ПАТТЕРН ЭЛИМИНАЦИИ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА В ОЦЕНКЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	2020; 25 (8): 139-144
Мершина Е. А., Куликова О. В., Мясников Р. П., Лукина Е. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Пилюс П. С., Корецкий С. Н., Харлап М. С., Пономарев Р. В., Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Бойцов С. А., Сеницын В. Е., Драпкина О. М. НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОХРОМАТОЗОМ: ФЕНОМЕН ИЛИ КАРДИОПАТИЯ? РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ	2020; 25 (4): 54-64
Мочула А. В., Мальцева А. Н., Шипулин В. В., Завадовский К. В. ОЦЕНКА МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВОТОКА И РЕЗЕРВА — ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ В ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ.....	2020; 25 (2): 74-80
Рымар О. Д., Щербаклова Л. В., Щетинина А. О., Мустафина С. В., Симонова Г. И., Рагино Ю. И., Бобак М., Малюткина С. К. БАЗОВЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ.....	2020; 25 (4): 46-53

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешниязов Н. Б.

НА ПУТИ К КВАДРОТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ДАННЫЕ ВТОРИЧНЫХ АНАЛИЗОВ DAPA-HF2020; 25 (5): 71-80

Конради А. О., Недошивин А. О.

АНГИОТЕНЗИН II И COVID-19. ТАЙНЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ2020; 25 (4): 72-74

Сапельников О. В., Ардус Д. Ф., Костин В. С., Ускач Т. М., Черкашин Д. И., Гришин И. Р., Богатырева К. Б., Емельянов А. В., Куликов А. А., Николаева О. А., Акчурин Р. С.

НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОДХОД К КАТЕТЕРНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ2020; 25 (12): 179-184

Скотников А. С., Алгиян Е. А., Сизова Ж. М.

КОМОРБИДНЫЙ БОЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ2020; 25 (11): 115-121

Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ2020; 25 (12): 172-178

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С., Голодников И. А.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ2020; 25 (4): 79-85

Великоницев Ф. С., Головкин А. С.

ТЕРАПИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ВЕЗИКУЛАМИ: ВОЗМОЖНОСТИ, МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ2020; 25 (10): 221-231

Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Ганюков И. В.

ТРАНССЕПТАЛЬНОЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА2020; 25 (8): 158-172

Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю.

МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ОЦЕНКЕ ПРЕДТЕСТОВОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ОБСТРУКТИВНЫХ И НЕОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНОГО РУСЛА2020; 25 (5): 99-105

Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С.

СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ПРОБЛЕМА ДОСТУПНОСТИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ2020; 25 (8): 173-179

Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В.

ФИБРОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19: ВКЛАД ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ2020; 25 (10): 214-220

Енисеева Е. С., Протасов К. В., Гуртовая Г. П.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ2020; 25 (12): 185-191

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Конради А. О., Шляхто Е. В.

ТЕЛЕМОНИТОРИНГ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ДИСТАНЦИОННОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: "ЗА" И "ПРОТИВ"2020; 25 (10): 240-248

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Клишкова А. С., Таркова А. Р., Найденов Р. А., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В.

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ СИСТЕМЫ В КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ2020; 25 (6): 154-160

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Вацик М. В.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ2020; 25 (11): 163-176

Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Кохан Е. В., Исламова М. Р.

СТАТУС И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГКИХ В ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ2020; 25 (1): 97-104

Кушнарева Е. А., Моисеева О. М.

МИОКАРДИТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ2020; 25 (11): 185-191

Ларионов П. М.

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ2020; 25 (3): 121-128

Морозова Т. Е., Самохина Е. О.

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ — РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ К ПОВЫШЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ2020; 25 (11): 177-184

Намитокоев А. М., Ишевская О. П., Фетисова В. И., Космачёва Е. Д., Порханов В. А.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-192020; 25 (4): 86-94

Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В.

НЕКОТОРЫЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ИХ ГЕНОВ И ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА2020; 25 (10): 232-239

Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Кириченко А. А., Клепикова М. В., Головина О. В., Аляутдинова И. А.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ2020; 25 (9): 76-82

<i>Попова Е. П., Богова О. Т., Пузин С. Н., Фисенко В. П.</i> ЗНАЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	2020; 25 (7): 187-193
<i>Сарачан Д. А., Скребцов А. В., Захарьян Е. А., Собинов Д. С.</i> ПЕРВИЧНЫЕ АНГИОСАРКОМЫ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	2020; 25 (4): 95-100
<i>Сережина Е. К., Обрезан А. Г.</i> ВЛИЯНИЕ ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2020; 25 (6): 161-168
<i>Сумин А. Н., Щеглова А. В.</i> КОНЦЕПЦИЯ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д — ЭТО КОМПОНЕНТ В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ИЛИ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?	2020; 25 (9): 83-91
<i>Трисветова Е. Л., Юдина О. А.</i> КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АНОМАЛИЙ МИТРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА	2020; 25 (1): 105-114
<i>Хелимский Д. А., Бадоян А. Г., Эралиев Т. К., Крестьянинов О. В.</i> ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ФОРМИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ В БИФУРКАЦИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2020; 25 (5): 106-113
<i>Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И.</i> КАРДИАЛЬНЫЙ САРКОИДОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ	2020; 25 (11): 192-200
<i>Шальнев В. И.</i> ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: КАК СНИЗИТЬ ОСТАТОЧНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ РИСК?	2020; 25 (2): 113-118
<i>Шляхто Е. В., Пармон Е. В., Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С.</i> ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ СИНДРОМАХ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	2020; 25 (7): 194-200
ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ	
<i>Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Голубева И. С., Пармон Е. В., Шляхто Е. В.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ БАКАЛАВРСКОЙ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЛА	2020; 25 (10): 154-158
<i>Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Голубева И. С., Лапотников В. А., Шляхто Е. В.</i> СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО РАЗВИТИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЛА	2020; 25 (11): 122-125
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz</i> COMPARISON OF CARDIOPULMONARY EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT TREATED WITH MINIMALLY INVASIVE CARDIAC SURGERY OR TRANSCATHETER CLOSURE	2020; 25 (8): 60-68
<i>Yilmaz Ak. H., Ozsahin Y., Baskurt Aladag N., Gencoglu F., Sahin Yildiz B., Haberal I., Koyuncu A. O., Yildiz M.</i> DECREASED ARTERIAL COMPLIANCE ASSESSED BY AORTIC PULSE WAVE VELOCITY IS AN IMPORTANT PARAMETER FOR MONITORING OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES	2020; 25 (12): 111-114
<i>Адамян К. Г., Чилингарян А. Л., Мкртчян Н. Г., Тунян Л. Г.</i> МЕХАНИЗМЫ И ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГАТАЦИИ В ПОКОЕ И ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕЙ СТАДИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА	2020; 25 (2): 52-59
<i>Акимов А. М.</i> ПАРАМЕТРЫ ОСНОВНЫХ СТРЕССОВЫХ СОБЫТИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ ПО ДАННЫМ КРОСС-СЕКЦИОННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	2020; 25 (6): 61-67
<i>Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П., Галаятдинов Д. М., Власова Э. Е., Федотенков И. С., Курбанов С. К., Майоров Г. Б.</i> ОСОБЕННОСТИ И ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ ЦЕЛЕВЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2020; 25 (8): 48-53
<i>Алексеева Я. В., Вышлов Е. В., Мочула О. В., Усов В. Ю., Рябов В. В.</i> АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ПРОПИТЫВАНИЯ МИОКАРДА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	2020; 25 (12): 32-39
<i>Антропова О. Н., Силкина С. Б., Полякова И. Г., Перевозчикова Т. В.</i> АССОЦИАЦИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФАКТОРОВ РИСКА С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИГЕРТОНИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	2020; 25 (6): 73-78
<i>Артюхина Е. А., Таймасова И. А., Ревшвили А. Ш.</i> КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ПРЕДСЕРДНЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛАЦИИ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	2020; 25 (7): 28-33
<i>Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.</i> ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, СТЕНТИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ	2020; 25 (4): 35-38
<i>Ахтереев Р. Н., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.</i> КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У СТЕНТИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	2020; 25 (3): 23-26
<i>Бабенко С. И., Муратов Р. М., Соболева Н. Н., Титов Д. А., Бакулева Н. П., Федосейкина М. И.</i> ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫМ БЕСКАРКАСНЫМ ПРОТЕЗОМ “БИОЛАБ КБ/А”	2020; 25 (12): 96-102

Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А. КОМОРБИДНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН У МУЖЧИН	2020; 25 (3): 27-32
Баланова Ю. А., Куценко В. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Карамнова Н. С., Максимов С. А., Яровая Е. Б., Драпкина О. М., Редько А. Н., Алексеенко С. Н., Губарев С. В., Викторова И. А., Ливзан М. А., Гришечкина И. А., Рожкова М. Ю., Прищепа Н. Н., Везикова Н. Н., Скопец И. С., Якушин С. С., Филиппов Е. В., Добрынина Н. В., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Мосейчук К. А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ СОЛИ, ВЫЯВЛЯЕМОГО ПО ОПРОСУ, С УРОВНЕМ НАТРИЯ В МОЧЕ И АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ)	2020; 25 (6): 47-54
Баранова Е. И., Павлова В. А., Ионин В. А., Петрищева Е. Ю., Близняк О. И., Заславская Е. Л., Ма И., Скуридин Д. С., Шляhto Е. В. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ОДИН БАЛЛ ПО ШКАЛЕ CHA ₂ DS ₂ VASC — СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?	2020; 25 (3): 42-48
Барбараш О. Л., Груздева О. В., Печерина Т. Б., Акбашева О. Е., Бородкина Д. А., Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Коков А. Н., Брель Н. К., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОФИБРОЗА И КАХЕКСИИ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА	2020; 25 (2): 31-40
Батлук Т. И., Денисова Д. В., Березовикова И. П., Щербакова Л. В., Малютина С. К., Рагино Ю. И. АССОЦИАЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ В СИБИРСКОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	2020; 25 (5): 9-14
Бижанишвили Т. Г., Гудкова А. Я., Давыдова В. Г., Андреева С. Е., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Кудрявцев Б. Н., Пыко С. А., Костарева А. А., Шляhto Е. В. ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА И ИХ СВЯЗЬ С ПОЛИМОРФНЫМ ВАРИАНТОМ RS2228145 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2020; 25 (10): 11-17
Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. ИНФЕКЦИОННО-ИММУННЫЕ ПЕРИКАРДИТЫ: ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СПЕКТРА, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИДРОКСИХЛОРОХИНА	2020; 25 (11): 11-22
Большедворская О. А., Протасов К. В., Улыбин П. С., Дворниченко В. В. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	2020; 25 (11): 44-50
Бубнова М. Г., Аронов Д. М. ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ЗНАЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА	2020; 25 (5): 15-23
Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. НЕКОМПАКТНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. ЧАСТЬ I: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА	2020; 25 (11): 28-42
Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. НЕКОМПАКТНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. ЧАСТЬ II: ОГРАНИЧЕНИЯ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДИК И ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА, КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	2020; 25 (12): 85-95
Вандер М. А., Лясникова Е. А., Белякова Л. А., Трушкина М. А., Галенко В. Л., Ким И. М., Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Абрамов М. Л., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. ТВЕРДЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ	2020; 25 (7): 57-65
Вардугина Н. Г., Медведенко И. В., Ефимова Н. М. КАРДИОМИОПАТИИ: ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ ПО ДАННЫМ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА МЕТОДОМ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН	2020; 25 (11): 66-65
Вахрушев Ю. А., Вершинина Т. Л., Федотов П. А., Козырева А. А., Киселев А. М., Фомичева Ю. В., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А. НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННЫЙ С УКОРАЧИВАЮЩИМИ ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ ТАЙТИНА (TTN)	2020; 25 (10): 63-69
Верейна Н. К., Агасян Д. Г., Чулков В. С. РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2020; 25 (1): 9-13
Вечерский Ю. Ю., Богданов Ю. И., Баталов Р. Е., Затолокин В. В., Саушкин В. В., Завадовский К. В., Попов С. В. НОВЫЙ СПОСОБ ОККЛЮЗИИ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2020; 25 (8): 18-23
Викторова И. А., Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Муромцева Г. А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОМСКОМ РЕГИОНЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ2	2020; 25 (6): 39-46
Вырва А. А., Штегман О. А., Иваницкий Э. А., Вырва П. В., Кропоткин Е. Б., Сакович В. А. РЕЗУЛЬТАТЫ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ ЭКСТРАСИСТОЛАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЛЮОРОСКОПИИ	2020; 25 (7): 34-39
Галенко В. Л., Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Юкина Г. Ю., Борцова М. А., Дмитриева Р. И. ВЛИЯНИЕ АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА СОСТОЯНИЕ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	2020; 25 (6): 112-116
Галевич А. С., Мингалимова И. М., Галева Э. М., Балева Л. В. ОЦЕНКА РИСКА ОТДАЛЕННОГО ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2020; 25 (1): 14-18

Гарганеева А. А., Александренко В. А., Кужелева Е. А., Реброва Т. Ю. БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	2020; 25 (1): 20-25
Гарганеева Н. П., Корнетов Н. А., Белокрылова М. Ф. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ТРЕВОЖНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ.....	2020; 25 (9): 26-32
Гареева Д. Ф., Хамитова А. Ф., Лакман И. А., Ронжин Р. П., Зулкарнеев Р. Х., Плотникова М. Р., Тулбаев Э. Л., Мотлох Л. Д., Загидуллин Н. Ш. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМБИНАЦИИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДОЛГОСРОЧНОЙ СТРАТИФИКАЦИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.....	2020; 25 (12): 24-31
Гаспарян А. Ж., Гусева Е. В., Тарасовский Г. С., Каштанова С. Ю., Уцумуева М. Д., Шарф Т. В., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Масенко В. П., Скворцов А. А., Шлевков Н. Б. ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ NT-PROVNP И SST2 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОДИНОЧНЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ И "ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ШТОРМА" У БОЛЬНЫХ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И РАЗЛИЧНЫМИ ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ.....	2020; 25 (12): 72-78
Гимадеева А. Д., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В. УРОВНИ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН 9 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА.....	2020; 25 (2): 42-44
Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Марапов Д. И. ЛЕГочная ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК ФАКТОР ОЦЕНКИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.....	2020; 25 (12): 121-133
Горячева О. Г., Козиолова Н. А. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА.....	2020; 25 (1): 26-32
Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. Л., Романова Т. И. ЧАСТОТА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ЛИПИДЫ И ГЛЮКОЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	2020; 25 (6): 79-85
Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПОПУЛЯЦИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО АССОЦИИАЦИИ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ.....	2020; 25 (6): 55-60
Демкина А. Е., Рябинина М. Н., Аксенова Г. А., Бенимецкая К. С., Васильева И. А., Исаева А. В., Лобжанидзе Ф. А., Новикова Д. С., Пивенштейн А. Л., Савонина О. А. АПРОБИРОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ "ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ" НА БАЗЕ СОЦИАЛЬНОЙ СЕТИ ИНСТАГРАМ.....	2020; 25 (9): 13-19
Драпкина О. М., Джиоева О. Н., Кузуб А. А., Дадаев В. С. ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ АССИСТИРОВАННЫХ ОСМОТРОВ С ПОМОЩЬЮ КАРМАНЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	2020; 25 (12): 79-84
Ерина А. М., Бояринова М. А., Могущая Е. В., Колесова Е. П., Алиева А. С., Ротарь О. П., Баранова Е. И., Шальнова С. А., Деев А. Д., Астахова З. Т., Болиева Л. З., Толпаров Г. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А., Карпов Р. С., Ефанов А. Ю., Сторожок М. А., Медведева И. В., Шалаев С. В., Рогоза А. Н., Конради А. О., Бойцов С. А., Шляхто Е. В. МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ ЭССЕ-РФ).....	2020; 25 (6): 24-31
Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С., Полтаранина В. А., Барбараш О. Л., Рафф С. А., Космачева Е. Д., Эрлик А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3 КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННОМ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	2020; 25 (7): 87-94
Иванова О. А., Игнатъева Е. В., Леявина Т. А., Галенко В. Л., Комарова М. Ю., Борцова М. А., Ситникова М. Ю., Костарева А. А., Сергушичев А. А., Дмитриева Р. И. АНАЛИЗ ТРАНСКРИПТОМА СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ВЫЯВИЛ ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА И МЕТАБОЛИЗМА МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	2020; 25 (10): 79-86
Измозерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ КРАЙНЕ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА.....	2020; 25 (6): 108-111
Кабаргина А. И., Лопатин Ю. М. ВАЛИДНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА СПОСОБНОСТИ К САМОПОМОЩИ "THE SELF-CARE OF CORONARY HEART DISEASE INVENTORY" ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМАХ.....	2020; 25 (9): 33-39
Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубачева И. А. ЧАСТОТА И ПРЕДИКТОРЫ ПРИЕМА СТАТИНОВ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА.....	2020; 25 (6): 102-107
Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э., Лидер Р. Ю., Кубачев К. Г., Багдавадзе Г. Ш., Калинин Е. Ю., Зайцева Т. Е., Чикин А. Е., Артюхов С. В., Линец Ю. П. НОВЫЙ СПОСОБ ГЛОМУС-СБЕРЕГАЮЩЕЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ ПО А. Н. КАЗАНЦЕВУ: ОТСЕЧЕНИЕ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА ПЛОЩАДКЕ ИЗ НАРУЖНОЙ И ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ.....	2020; 25 (8): 10-17
Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Драпкина О. М. КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ТИП ПИТАНИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, АССОЦИИАЦИИ И РЕЗЕРВЫ ПРОФИЛАКТИКИ.....	2020; 25 (6): 32-38
Каюмова М. М., Акимов М. Ю., Гафаров В. В. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРАЖДЕБНОСТИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ СРЕДНЕУРБАНИЗИРОВАННОГО СИБИРСКОГО ГОРОДА: ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ.....	2020; 25 (6): 68-72

Клиникова А. С., Каменская О. В., Логинова И. Ю., Чернявский А. М., Едемский А. Г., Хабаров Д. В., Ломиворотов В. В. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ТРОМБЭНДАРТЕРАКТОМИИ ИЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	2020; 25 (8): 36-41
Кобалава Ж. Д., Лукина О. И., Мерай И., Виллевалде С. В. ПАРАМЕТРЫ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОГО СОПРЯЖЕНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2020; 25 (1): 39-45
Козиолова Н. А., Веклич А. С., Караваев П. Г. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ SERДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	2020; 25 (4): 19-26
Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Сондуев Э. Л., Пономаренко И. В. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ГИПОТЕРМИИ В ПЕРИОД ЦИРКУЛЯТОРНОГО АРЕСТА НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМАМИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ	2020; 25 (8): 30-35
Королёва Ю. А., Марков А. В., Гончарова И. А., Слепцов А. А., Бабушкина Н. П., Валиахметов Н. Р., Шарыш Д. В., Зарубин А. А., Кузнецов М. С., Козлов Б. Н., Назаренко М. С. МЕТИЛИРОВАНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБЛАСТИ ЭНХАНСЕРА ГЕНОВ CDKN2A/2B И CDKN2B-AS1 В СОСУДАХ И КЛЕТКАХ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ	2020; 25 (10): 32-41
Костюнин А. Е., Глушкова Т. В. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1/-2/-9/-12 В КСЕНОГЕННЫХ ТКАНЯХ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА, ЭКСПЛАНТИРОВАННЫХ ПО ПРИЧИНЕ ДИСФУНКЦИЙ	2020; 25 (10): 49-55
Курбонов А. К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н. М., Эрназаров М. М., Насретденова Д. О. РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ SERДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С НЕКОТОРЫМИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ.....	2020; 25 (7): 95-103
Кутихин А. Г., Шишкова Д. К., Хрячкова О. Н., Фролов А. В., Шабает А. Р., Загородников Н. И., Маркова В. Е., Богданов Л. А., Осеев Н. Ю., Индукеева Е. В., Груздева О. В. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С КАРОТИДНЫМ И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	2020; 25 (12): 40-49
Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А., Васильева Е. Ю., Бабенко А. Ю., Шляхто Е. В. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ БИОМАРКЕРНЫЙ ПРОФИЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ SERДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	2020; 25 (10): 70-78
Летягина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИИ СИСТЕМНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ОРТОСТАЗ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРОМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН	2020; 25 (12): 57-63
Мазур Е. С., Мазур В. В., Рабинович Р. М., Мясников К. С., Орлов Ю. А. ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ПРИ ИНФАРКТЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	2020; 25 (2): 25-30
Майлян Д. Э., Коломиец В. В. СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ, ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ SERДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2020; 25 (12): 64-71
Максимов В. Н., Иванощук Д. Е., Орлов П. С., Иванова А. А., Малютина С. К., Максимова С. В., Родина И. А., Хамович О. В., Новосёлов В. П., Воевода М. И. СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ВНЕЗАПНОЙ SERДЕЧНОЙ СМЕРТИ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	2020; 25 (10): 24-31
Марданов Б. У., Кокожева М. А., Мамедов М. Н. ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ SERДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	2020; 25 (10): 87-93
Муромцева Г. А., Вилков В. Г., Шальнова С. А., Константинов В. В., Деев А. Д., Евстифеева С. Е., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Недогада С. В., Шабунова А. А., Черных Т. М., Белова О. А., Индукеева Е. В., Гринштейн Ю. И., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Астахова З. Т., Кулакова Н. В. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УДЛИНЕННОГО QRS (≥ 110 МС) СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И МЕСТА ПРОЖИВАНИЯ.....	2020; 25 (6): 15-23
Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костюсова А. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А., Бессонов И. С. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА ПАЦИЕНТОВ С СОХРАНЕННОЙ И НЕЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПЯТИЛЕТНЕЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	2020; 25 (12): 11-16
Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ КЕТОАЦИДОЗОМ	2020; 25 (11): 51-58
Муха Н. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Филев А. П. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИОКАРДА И АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ КЕТОАЦИДОЗОМ.....	2020; 25 (7): 80-86
Невзорова В. А., Плехова Н. Г., Присеко Л. Г., Черненко И. Н., Богданов Д. Ю., Мокшина М. В., Кулакова Н. В. МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ И РИСКОВ SERДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ ЭССЕ-РФ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ)	2020; 25 (3): 10-16
Недогада С. В., Сабанов А. В., Бычкова О. И. ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ: ВЗГЛЯД ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ	2020; 25 (4): 39-45

Никулина Н. Н., Селезнев С. В., Чернышева М. Б., Якушин С. С.
МЕДИКАМЕНТОЗНО ОБУСЛОВЛЕННАЯ БРАДИКАРДИЯ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА: РЕЗУЛЬТАТЫ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПЕРЕДОЗИРОВОК КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ГРОЗА) 2020; 25 (7): 66-71

Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Чернова А. А., Максимов В. Н.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АССОЦИАТИВНОЙ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 3 ТИПА — 1171 5A/6A (RS35068180) И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 2020; 25 (10): 56-62

Олейников В. Э., Салямова Л. И., Хромова А. А., Куприянова С. Н., Квасова О. Г., Илясов И. Б.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНОГО БИОМАРКЕРА 2020; 25 (12): 50-56

Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. В., Иванова А. В., Груздева О. В., Рыженкова С. А., Артемова Т. П., Барбараш О. Л.
ГОСПИТАЛЬНАЯ ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С С-КОНЦЕВЫМ ПРОПЕПТИДОМ ПРОКОЛЛАГЕНА I ТИПА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 2020; 25 (2): 45-51

Понасенко А. В., Целокина А. В., Хуторная М. В., Малышев И. Ю., Барбараш О. Л.
КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА АССОЦИИРОВАНА С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ *IL18BP1* И *IL18R1* И РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2020; 25 (10): 42-48

Рипп Т. М., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Ярославская Е. И., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Гапон Л. И., Мордовин В. Ф.
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ДВУХ СПОСОБОВ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ 2020; 25 (12): 103-110

Романов А. Б., Минин С. Н., Никитин Н. А., Лосик Д. В., Стенин И. Г., Елесин Д. А., Жижов Р. Э., Филиппенко А. Г., Михеенко И. Л., Артеменко С. Н., Фишер Е. В., Баранова В. В., Широкова Н. В., Шабанов В. В.
РАДИОНУКЛИДНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОГО ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОДА К ЛЕВОМУ ЖЕЛУДОЧКУ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАПРАВЛЕННЫХ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ 2020; 25 (7): 48-56

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Шукин Ю. В., Лимарева Л. В., Богуш В. В., Милякова М. Н.
КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ 2020; 25 (7): 72-79

Сваровская А. В., Кужелева Е. А., Аржаник А. А., Федюнина В. А., Александренко В. А., Старченко А. Д., Гарганеева А. А.
ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО 2020; 25 (6): 95-101

Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П.
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОГОРМОНА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ 2020; 25 (1): 46-51

Симонова Г. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Никитенко Т. М., Бобак М., Малютина С. К.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, РИСК ОБЩЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ ПО ДАННЫМ ЧЕТЫРНАДЦАТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В СИБИРИ 2020; 25 (6): 86-94

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Богданова Д. С., Бензинеб Ф. Т.
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НЕМОЩНОСТИ И ЕЕ СВЯЗЬ С ОТДАЛЕННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ 2020; 25 (8): 42-47

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Гизатулина Т. П., Малишевский Л. М., Дьячков С. М.
ВЗАИМОСВЯЗЬ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА RR ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ С ОТДАЛЕННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ 2020; 25 (1): 33-38

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В.
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВКЛАД ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 2020; 25 (4): 27-34

Стрюкова Е. В., Максимов В. Н., Рагино Ю. И., Полонская Я. В., Мурашов И. С., Волков А. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Каштанова Е. В.
ПОЛИМОРФИЗМЫ В ГЕНАХ *F2*, *F7*, *PAI1* У МУЖЧИН С НЕСТАБИЛЬНЫМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ БЛЯШКАМИ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ 2020; 25 (10): 18-23

Терегулов Ю. Э., Ацель Е. А., Максимова М. С., Максумова Н. В., Прокопьева С. Н., Чувашаева Ф. Р.
МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ 2020; 25 (12): 115-120

Угурчиева П. О., Дидигова Р. Т., Худяков М. Б., Мамедов М. Н.
ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА И КОМОРБИДНОСТИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ 2020; 25 (2): 68-73

Фомичев А. В., Хван Д. С., Агаева Х. А., Жульков М. О., Доронин Д. В., Чернявский А. М.
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА С ПРОДЛЕННОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИЕЙ 2020; 25 (8): 24-29

Фролов А. А., Кузьмичев К. В., Починка И. Г., Шарабрин Е. Г., Савенков А. Г.
ВЛИЯНИЕ ПОЗДНЕЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ОТВЕТСТВЕННОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ НА ПРОГНОЗ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 2020; 25 (8): 54-59

Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В., Горбатенко Е. А.
ПРЕДИКТОРЫ СПОНТАННОГО ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИЯ И ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 2020; 25 (7): 40-47

Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Григорьева Е. В., Дупляков Д. В.
КОНЦЕНТРАЦИЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТРОПОНИНА I В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 2020; 25 (12): 17-23

Чернявина А. И. СОСТОЯНИЕ КЛУБОЧКОВОГО И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО АППАРАТА ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	2020; 25 (3): 17-22
Чесникова А. И., Дзюрич Т. А., Сафроненко В. А., Коломацкая О. Е., Баталина А. Ю. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХООБСТРУКЦИИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	2020; 25 (2): 60-67
Чистякова М. В., Радаева Е. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АКТИВНЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.....	2020; 25 (11): 24-27
Шаварова Е. К., Кобалава Ж. Д., Ежова Н. Е., Хомова И. А., Баздырева Е. И. РАННИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДЫХ ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	2020; 25 (3): 33-41
Шапошник И. И., Богданов Д. В., Генкель В. В., Колядич М. И. ОПЫТ ВЫРАБОТКИ У СТУДЕНТОВ ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИХ НАВЫКОВ ПРИ КУРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	2020; 25 (9): 20-25
Швец Д. А., Поветкин С. В., Карасёв А. Ю., Вишневский В. И. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....	2020; 25 (2): 9-18
Шелемехов А. Е., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю., Арчаков Е. А., Гусакова А. М., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ.....	2020; 25 (7): 19-27
Шипулин В. В., Мишкина А. И., Гуля М. О., Варламова Ю. В., Андреев С. Л., Прякин А. С., Шипулин В. М., Завадовский К. В. ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПОВТОРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ВОЗМОЖНОСТИ НАГРУЗОЧНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТОМОВЕНТРИКУЛОГРАФИИ.....	2020; 25 (11): 66-72
Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Новикова И. А., Некрутенко Л. А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОВТОРНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА.....	2020; 25 (8): 69-74
Эрлих А. Д. НОВАЯ ШКАЛА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....	2020; 25 (2): 19-24
ОЦЕНКА РИСКА	
Garner D. M., Alves M., da Silva B. P., de Alcantara Sousa L. V., Valenti V. E. АНАЛИЗ ГЛОБАЛЬНЫХ ХАОТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОСЛЕ КОРРЕКТИРОВКИ СПЕКТРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ШУМА ОТ ДВИЖЕНИЯ ТРАНСПОРТА У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН.....	2020; 25 (6): 143-151
Бериханова Р. Р., Миненко И. А., Бондарев С. А. МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ НЕЛЕКАРСТВЕННЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ.....	2020; 25 (6): 125-134
Цуканова Е. И., Алексанин С. С. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕРЕЖЛИВЫХ ПРОЦЕССОВ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МАРКЕРОВ АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	2020; 25 (6): 135-142
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	
Таратухин Е. О. СОЦИОКУЛЬТУРНЫЕ ФАКТОРЫ В КАРДИОЛОГИИ: СТАРОЕ ЗНАНИЕ <i>DE NOVO</i>	2020; 25 (9): 9-12
Шляхто Е. В., Баранова Е. И. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ: ЧТО МОЖНО ИЗМЕНИТЬ УЖЕ СЕГОДНЯ?.....	2020; 25 (7): 10-18
ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ	
Вайханская Т. Г., Сивичкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. СМЕНА КОНЦЕПЦИИ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: РАСШИРЕНИЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, НОВЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВЫХ ФЕНОТИПОВ.....	2020; 25 (10): 123-138
Конради А. О., Маслянский А. Л., Колесова Е. П., Шляхто Е. В., Peter L. M. Kerkhof СМЫСЛ РАСЧЕТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОСНОВАННЫХ НА СООТНОШЕНИЯХ, В КАРДИОЛОГИИ.....	2020; 25 (10): 145-153
Лебедева В. К., Лебедев Д. С. ИМПЛАНТИРУЕМЫЙ КАРДИОВЕРТЕР-ДЕФИБРИЛЛЯТОР: ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ ОБ ОТКЛЮЧЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	2020; 25 (9): 40-45
Мирошниченко М. Д., Ноздрачев Д. И. ПАЦИЕНТ-ЦЕНТРИРОВАННАЯ ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ В ДЕТСКОЙ КАРДИОЛОГИИ: КАРДИОФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД.....	2020; 25 (9): 54-59
Печерина Т. Б., Кутихин А. Г. БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	2020; 25 (10): 139-144
Родионова Ю. В., Часовских Г. А., Таратухин Е. О. ФАКТОР ДУХОВНОСТИ И РЕЛИГИОЗНОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ РАБОТЕ: КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ.....	2020; 25 (9): 46-53
Часовских Г. А. ИССЛЕДОВАНИЯ ЭВОЛЮЦИИ МОРАЛИ КАК КОММУНИКАТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ В ОТНОШЕНИЯХ ВРАЧ-ПАЦИЕНТ.....	2020; 25 (9): 60-65

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Авдеев С. Н., Базарова А. В., Баранова Е. И., Есяян А. М., Жусупова Г. К., Замятин М. Н., Зотова И. В., Касенова С. Л., Мацкеплишвили С. Т., Миллер О. Н., Пак А. М., Салухов В. В., Тыренко В. В., Хасанова Д. Р., Шамалов Н. А., Янишевский С. Н.
РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ ВСТРЕЧИ ЭКСПЕРТОВ ПО ОБМЕНУ НАУЧНЫМ ОПЫТОМ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-192020; 25 (9): 92-94

Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Тарловская Е. И., Аметов А. С., Виноградова Н. Г., Гарганеева А. А., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Козиолова Н. А., Конради А. О., Лебедева А. Ю., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Салухов В. В., Ситникова М. Ю., Терещенко С. Н., Толстов С. Н., Халимов Ю. Ш., Хасанов Н. Р., Чесникова А. И., Гига В., Пакер М.
РЕЗОЛЮЦИЯ ОНЛАЙН СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPEROR-REDUCED "ЭМПАГЛИФЛОЗИН И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ" 2020; 25 (11): 126-130

Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А. от имени рабочей группы
СОВРЕМЕННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ УНИКАЛЬНОЙ РОССИЙСКОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛА И ИНДАПАМИДА2020; 25 (3): 89-97

Терещенко С. Н., Арутюнов Г. П., Галявич А. С., Гапонова Н. И., Гиляревский С. Р., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Скибицкий В. В., Ткачева О. Н., Шапошник И. И.
НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ВНЕЗАПНОМ ВЫРАЖЕННОМ ИНДИВИДУАЛЬНО-ЗНАЧИМОМ ПОВЫШЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИ ЯВНОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ. МЕСТО КАПТОПРИЛА. ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ2020; 25 (2): 103-110

Терещенко С. Н., Шестакова М. В., Агеев Ф. Т., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Глезер М. Г., Жиров И. В., Карлов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Мацкеплишвили С. Т.
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ДАПАГЛИФЛОЗИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ2020; 25 (5): 114-120



Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

2–3 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | БЕЛГОРОД

28–29 МАЯ 2021 ГОДА | КРЫМ

24–25 ИЮНЯ 2021 ГОДА | ПЯТИГОРСК

24–25 СЕНТЯБРЯ 2021 ГОДА | КРАСНОЯРСК





ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович



ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ

