

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Прогностическое значение субклинического атеросклероза у больных с риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE < 5% по данным десятилетнего наблюдения

Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома

Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9

Ультразвуковая шкала бремени атеросклероза как инструмент прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов различного сердечно-сосудистого риска

Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ИБС сердца у мужчин

Окислительно-антиоксидантные изменения в крови у молодых людей с ранней ИБС на фоне абдоминального ожирения

Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения кардиологом

В ФОКУСЕ:

Атеросклероз и нарушения липидного обмена



Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru
для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



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 (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

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

№ 27 (6) 2022

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

Галаявич 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.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

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

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

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)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА

Алиева А. С. (Санкт-Петербург)

Покровский С. Н. (Москва)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-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 Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина 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 (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

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, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (6) 2022

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury 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

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

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

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

Asiat Alieva (St. Petersburg)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

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. Dzemeshkevich (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)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors

Evgeny A. Ryzhov
Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, 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

7

Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Шальнова С. А., Драпкина О. М., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Астахова З. Т., Барбараш О. Л., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Ефанов А. Ю., Калачикова О. Н., Кулакова Н. В., Недогода С. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Черных Т. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ
Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение

9

Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A., Astakhova Z. T., Barbarash O. L., Belova O. A., Grinshtein Yu. I., Efanov A. Yu., Kalachikova O. N., Kulakova N. V., Nedogoda S. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Chernykh T. M. on behalf of the ESSE-RF study participants
Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value

Смирнова М. Д., Погорелова О. А., Фофанова Т. В., Свирида О. Н., Бланкова З. Н., Трипотень М. И., Тамаева Б. М., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т., Балахонова Т. В.
Прогностическое значение субклинического атеросклероза у больных с риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE <5% по данным десятилетнего наблюдения

20

Smirnova M. D., Pogorelova O. A., Fofanova T. V., Svirida O. N., Blankova Z. N., Tripoten M. I., Tamaeva B. M., Yarovaya E. B., Ageev F. T., Balakhonova T. V.
Prognostic value of subclinical atherosclerosis in patients with a SCORE risk <5%: data from a 10-year follow-up

Чубыкина У. В., Ежов М. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Покровский С. Н.
Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома

28

Chubykina U. V., Ezhov M. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Pokrovsky S. N.
Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome

Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Петрова Т. С., Барбараш О. Л.
Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9

36

Sedykh D. Yu., Kashtalap V. V., Khryachkova O. N., Petrova T. S., Barbarash O. L.
Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Пыхова Л. Р., Шапошник И. И.
Ультразвуковая шкала бремени атеросклероза как инструмент прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов различного сердечно-сосудистого риска в возрасте 40-64 лет

42

Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Pykhova L. R., Shaposhnik I. I.
Ultrasound Atherosclerosis Burden Score as a tool for predicting adverse cardiovascular events in patients with various cardiovascular risks aged 40-64 years

Щинова А. М., Осокина А. К., Потехина А. В., Шестова И. И., Филатова А. Ю., Долгушева Ю. А., Ефремова Ю. Е., Проваторов С. И.
Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения кардиологом

48

Shchinova A. M., Osokina A. K., Potekhina A. V., Shestova I. I., Filatova A. Yu., Dolgusheva Yu. A., Efremova Yu. E., Provatorov S. I.
Coronary atherosclerosis progression in patients after coronary stenting, depending on a cardiology follow-up strategy

Тюрина А. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.
Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин

56

Tyurina A. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.
Association of various lipid parameters with premature coronary artery disease in men

Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнёва Е. М., Шрамко В. С., Садовский Е. В., Стрюкова Е. В., Рагино Ю. И.
Окислительно-антиоксидантные изменения в крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения

64

Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Stakhneva E. M., Shramko V. S., Sadovsky E. V., Stryukova E. V., Ragino Yu. I.
Oxidative and antioxidant changes in blood of young people with premature coronary artery disease and abdominal obesity

Филатова А. Ю., Афанасьева О. И., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Тюрина А. В., Ежов М. В., Покровский С. Н. Концентрация липопротеида(а) и содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Th17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ишемической болезни сердца в анамнезе

Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Емцева Е. Д., Завалин Г. С., Шекунова О. И. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Борцова М. А. Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации

Laskova A. I., Ghisi G. L. M., Lopatin Yu. M. Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Psychometric Validation of the Russian Coronary Artery Disease Education Questionnaire II (CADE-Q II) in chronic coronary syndrome patients 

Олейников В. Э., Голубева А. В., Галимская В. А., Бабина А. В., Донецкая Н. А. Ранние маркеры формирования патологического ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по результатам speckle tracking эхокардиографии 

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гуля М. О., Мочула А. В., Мальцева А. Н., Завадовский К. В. Совмещенная перфузионная сцинтиграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца 

ИНФОРМАЦИЯ

Ежов М. В. Новости 90-го конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS), Милан 21-25 мая 2022 

70 Filatova A. Yu., Afanas'eva O. I., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Tyurina A. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. Lipoprotein(a) concentration and the blood content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) in males with premature coronary artery disease

77 Tsivanyuk M. M., Geltser B. I., Shakhgelydyan K. I., Yemtseva E. D., Zavalin G. S., Shekunova O. I. Electrocardiographic, echocardiographic and lipid parameters in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome

86 Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Bortsova M. A. Role of ergoreflex activity in the pathogenesis of heart failure. The effectiveness of physical rehabilitation

93 Ласкова А. И., Ghisi G. L. M., Лопатин Ю. М. Перевод, кросс-культурная адаптация и валидация психометрических показателей русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II у пациентов с хроническими коронарными синдромами 

100 Oleinikov V. E., Golubeva A. V., Galimskaya V. A., Babina A. V., Donetskaya N. A. Early markers of pathological left ventricular remodeling in patients after ST-elevation myocardial infarction according to speckle-tracking echocardiography 

LITERATURE REVIEW

108 Gulya M. O., Mochula A. V., Maltseva A. N., Zavadovsky K. V. Combined myocardial perfusion scintigraphy and computed tomography: diagnostic and prognostic value in coronary artery disease 

INFORMATION

118 Yezhov M. V. News of the 90th Congress of the European Society of Atherosclerosis (EAS), Milan May 21-25, 2022 

Дорогой Читатель 6 номера РКЖ за 2022 год!

Перед Вами номер Российского кардиологического журнала, который посвящен вопросам диагностики и ведения пациентов с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Липидную гипотезу опровергнуть сложно. Однако изучение молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклероза и сопутствующих ему заболеваний ведется активно и успешно. Сейчас продолжается период накопления фактического материала.

Современная липидология переживает крайне интересную эпоху, которая предлагает новые концепции, касающиеся, в частности, кумулятивного бремени атеросклероза, подчеркивающего важность точной стратификации сердечно-сосудистого риска за счет оценки не только значений липопротеидов низкой плотности, но и длительности их повышения, что демонстрирует важность ранней коррекции. Кроме того, появляются принципиально новые терапевтические стратегии, такие как стартовая комбинированная терапия, разрабатываются инновационные биотехнологические препараты, терапевтические моноклональные антитела, антисмысловые олигонуклеотиды и др., позволяющие таргетно воздействовать как на липопротеиды низкой плотности, так и на другие атерогенные мишени, например, триглицерид-богатые липопротеиды и липопротеид(а).

Новые шкалы и маркеры для более точной стратификации риска и предсказания повторных событий, роль и место визуализации субклинического атеросклероза и генетической диагностики как на предмет моногенных нарушений липидного обмена, так и с применением полигенных шкал, при прогнозировании риска, потенциал для расширения арсенала терапевтических возможностей — самые актуальные вопросы, которыми задаются ученые во всем мире.

В этом номере журнала широко освещены вопросы вторичной профилактики, касающиеся прогрессирования атеросклероза после коронарного стентирования (Шинова А. М. и др.) и возможностей интенсификации липидснижающей терапии (Седых Д. Ю. и др.), обсуждаются вопросы острой (Чубыкина У. В. и др.; Циванюк М. М. и др.) и хронической (Ласкова А. И. и др.) форм ишемической болезни сердца. Отдельного внимания заслуживает публикация результатов эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ о прогностическом значении инфаркта миокарда в популяции ряда регионов Российской Федерации (Шальнова С. А. и др.). Целый ряд работ посвящен проблеме ранней манифестации ишемической болезни сердца с позиций липопротеида(а) и интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Филатова А. Ю. и др.), компонентов липидного профиля (Тюрина А. В. и др.) и окис-



Алиева Асият Сайгидовна



Покровский Сергей Николаевич

лительно-антиоксидантных изменений в крови (Полонская Я. В. и др.).

Вопросам первичной профилактики посвящены две статьи выпуска, включая диагностику субклинического атеросклероза как в зоне умеренного, так и высокого сердечно-сосудистого риска (Генкель В. В. и др.; Смирнова М. Д. и др.).

Обзорная статья посвящена важности применения совмещенной перфузионной сцинтиграфии миокарда и компьютерной томографии при ишемической болезни сердца (Гуля М. О. и др.).

Важной и своевременной является информация Ежова М. В. о прошедшем 21-25 мая 2022г в Милане 90-м Конгрессе Европейского общества борьбы с атеросклерозом (EAS). Необходимо констатировать, что в этом сообществе наши коллеги из Европы и США сохраняют традиционно уважительное отношение к ученым и врачам из России. Позиция на-

шего Национального общества атеросклероза (НОА) в EAS остается неизменной. Будущие прорывы неизбежно возникнут в области изучения больших, триглицерид-богатых липопротеидных частиц, изучению которых уделяется все большее внимание. Все более очевидной становится необходимость создания в России сети липидных клиник, которые позволят проводить скрининг больных с нарушениями липидного обмена, выявления их на ранних этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний и определения оптимальной тактики профилактики и лечения. Самая престижная награда EAS имени Н. Н. Аничкова присуждается выдающимся ученым в области изучения атеросклероза и связанных с ним метаболических нарушений (в этом году датскому ученому из Копенгагена Бюрге Нордестгаарду (Boerge Nordestgaard)). Премия вручалась с 2007г 15 раз,

из них 8 раз европейцам, 6 раз ученым из США и 1 — из Австралии. Очень жаль, что этой престижной награды Европейского общества борьбы с атеросклерозом имени нашего соотечественника еще ни разу не удостоен ученый из России. Давайте рассматривать этот факт как дополнительную мотивацию для всех нас работать лучше, успешнее и веселее. В России много талантливых людей более чем достойных подобной Премии.

Приносим нашу благодарность всем авторам статей номера за новые данные, которые станут стимулом для дальнейшего развития как науки, так и клинической практики.

Если Вы, Дорогой Читатель, найдете для себя новую, полезную и стимулирующую информацию, то мы будем считать свою миссию выполненной.

Здоровья Вам и Вашим пациентам!

С уважением,

Алиева Асият Сайгидовна, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ “Центр персонализированной медицины”, врач-кардиолог, к.м.н.

Покровский Сергей Николаевич, профессор, д.б.н., ФГБУ МНИЦ кардиологии МЗ РФ
Лауреат премий: Правительства РФ, Европейского общества гемафереза и гемотерапии,
им. А. Н. Климова Российского кардиологического общества

Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение

Шальнова С.А.¹, Драпкина О.М.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Капустина А.В.¹, Муромцева Г.А.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}, Баланова Ю.А.¹, Евстифеева С.Е.¹, Имаева А.Э.¹, Шляхто Е.В.³, Бойцов С.А.⁴, Астахова З.Т.⁵, Барбараш О.Л.⁶, Белова О.А.⁷, Гринштейн Ю.И.⁸, Ефанов А.Ю.⁹, Калачикова О.Н.¹⁰, Кулакова Н.В.¹¹, Недогода С.В.¹², Ротарь О.П.³, Трубачева И.А.¹³, Черных Т.М.¹⁴ от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

Цель. Изучить распространенность инфаркта миокарда (ИМ) в популяции российских регионов и вклад в сердечно-сосудистые события.

Материал и методы. Материалом для анализа были представительные выборки из населения в возрасте 35-64 лет из 11 регионов Российской Федерации, обследованные в рамках многоцентрового исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации". Отклик составил ~80%. В исследовании использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. При проведении исследования информацию о наличии перенесенного ИМ получали опросным методом по стандартному вопроснику, выполнялась антропометрия и измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) автоматическим тонометром, регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в покое с последующим кодированием Миннесотским кодом. В качестве ЭКГ изменений ишемического типа считались мажорные и минорные зубцы QQS и сегменты STT. Биохимические параметры определялись на автоанализаторе Arkhitect 000. Медиана проспективного наблюдения составила 6,21 [5,25; 6,75] лет. Анализировалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка (ККТ), включающая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и нефатальный ИМ. За период наблюдения выявлено 363 случая смерти от всех причин, из них 134 — от сердечно-сосудистых заболеваний; 196 случаев ККТ. Статистический анализ проведен в среде R 3.6.1.

Результаты. Распространенность ИМ среди населения российских регионов составила 2,9%; 5,2% среди мужчин и 1,5% среди женщин, увеличиваясь с возрастом. Мужчины с ИМ в анамнезе чаще принимали статины и бета-блокаторы, чем женщины: 39,0% vs 25,6% и 29,3% vs 27,1%, соответственно. Наличие ИМ, впервые выявленного в период наблюдения, ассоциировалось с основными факторами риска (ФР): курением, повышенными АД, ЧСС, триглицеридами и глюкозой. Для лиц с ИМ в анамнезе статистически значимая связь была выявлена только с курением. Множественное сравнение вклада ФР, ЭКГ изменений и ИМ в анамнезе показало, что включение в анализ ишемических изменений ЭКГ достоверно повышает риск сердечно-сосудистых событий у лиц без ИМ в анамнезе по сравнению с лицами без ИМ и без изменений ЭКГ. Высокий риск возникновения ККТ отмечен у лиц с ИМ в анамнезе: относительный риск (RR) — 4,73 (доверительный интервал (ДИ) 2,92-7,65); добавление ЭКГ признаков ишемии увеличило RR до 5,75 (ДИ 3,76-8,8).

Заключение. RR возникновения ККТ у больных с ИМ в анамнезе без или с изменениями ЭКГ ишемического типа в 4,73 и 5,75 раз выше, чем у лиц без ИМ и ЭКГ-изменений. Выявленные при этом ФР не могут объяснить такое увеличение ККТ. Очевидно, что лица с перенесенным ИМ нуждаются в реабилитации. Наличие ФР у лиц с впервые выявленным ИМ указывает на недостаточную первичную профилактику, что позволяет предполагать, что усиление профилактической работы по устранению традиционных ФР у больных с впервые выявленным ИМ будет способствовать снижению риска повторного ИМ или сердечно-сосудистой смертности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эпидемиологическое исследование, комбинированная конечная точка, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы настоящего исследования выражают глубокую благодарность всем исполнителям в регионах за сбор материала для данной работы.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский го-

сударственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ; ⁶ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кемерово; ⁷ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; ⁸ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ⁹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень; ¹⁰ФГБНУ Вологодский научный центр РАН, Вологда; ¹¹ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток; ¹²ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ¹³ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ¹⁴ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Куценко В.А. — м.н.с., лаборатория биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; аспирант, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А.В. — с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г.А. * — к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; доцент, кафедра теории вероятностей, Отделение математики, Механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Баланова Ю.А. — к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А.Э. — к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Астахова З.Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 4, ORCID: 0000-0001-7299-5607, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Белова О.А. — главный врач, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Гринштейн Ю.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Институт последипломного образования, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Ефанов А.Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, доцент кафедры кардиологии, кардиохирургии с курсом СМП, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Калачикова О.Н. — к.э.н., зам. директора по научной работе, зав. отделом исследования уровня и образа жизни населения, ORCID: 0000-0003-4681-4344, Кулакова Н.В. — к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0001-6473-5653, Недогода С.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Ротарь О.П. — д.м.н., г.н.с., НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Трубачева И.А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, зам. директора по научно-организационной работе, НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Черных Т.М. —

д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии,
ORCID: 0000-0003-2673-091X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gmuromtseva@gnicpm.ru

Рукопись получена 18.03.2022
Рецензия получена 18.04.2022
Принята к публикации 06.06.2022



АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечные точки, ККТ — комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, МК — Миннесотский код, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — многоцентровое исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации", RR — относительный риск.

Для цитирования: Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромтсева Г.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Астахова З.Т., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Недогода С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Черных Т.М. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952. EDN OCPROJ

Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value

Shalnova S. A.¹, Drapkina O. M.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Kapustina A. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Balanova Yu. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Imaeva A. E.¹, Shlyakhto E. V.³, Boytsov S. A.⁴, Astakhova Z. T.⁵, Barbarash O. L.⁶, Belova O. A.⁷, Grinshtein Yu. I.⁸, Efanov A. Yu.⁹, Kalachikova O. N.¹⁰, Kulakova N. V.¹¹, Nedogoda S. V.¹², Rotar O. P.³, Trubacheva I. A.¹³, Chernykh T. M.¹⁴ on behalf of the ESSE-RF study participants

Aim. To study the prevalence of myocardial infarction (MI) in the population of Russian regions and its contribution to cardiovascular events.

Material and methods. The analysis material was representative samples of the population aged 35-64 years from 11 Russian regions, examined within the multicenter study "Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation". The response rate was about 80%. The study used a community-based systematic stratified multiply random sample. During the study, information on prior MI was obtained using a standard questionnaire. Anthropometry and measurement of blood pressure (BP) and heart rate (HR) with an automatic BP monitor were performed. Resting electrocardiography (ECG) was performed, followed by Minnesota coding. Major and minor QRS waves and STT segments were considered as ischemic ECG abnormalities. Biochemical parameters were determined using an Architect 000 Clinical Chemistry Analyzer. The median prospective follow-up was 6,21 [5,25; 6,75] years. A composite endpoint (CE) was analyzed, including cardiovascular death and non-fatal MI. During the follow-up period, 363 all-cause deaths were detected, of which 134 were from cardiovascular diseases, while 196 — CEs. Statistical analysis was carried out in R 3.6.1 environment.

Results. The MI prevalence among the Russian population was 2,9%; 5,2% for men and 1,5% for women, increasing with age. Men with prior MI were more likely to take statins and beta-blockers than women as follows: 39,0% vs 25,6% and 29,3% vs 27,1%, respectively. MI newly diagnosed within the follow-up period was associated with the following risk factors (RFs): smoking, increased BP, HR, triglycerides and glucose. For individuals with prior MI, a significant relationship was found only with smoking. Multiple comparison of the contribution of RFs, ECG abnormalities, and prior MI showed that the inclusion of ischemic ECG abnormalities in the analysis significantly increases the risk of cardiovascular events in individuals without prior MI compared with individuals without both MI and ECG changes. A high CE risk was noted in patients with prior MI: relative risk (RR), 4,73 (2,92-7,65); the addition of ischemic ECG abnormalities increased the RR to 5,75 (3,76-8,8).

Conclusion. The RR of CEs in patients with prior MI without or with ischemic ECG changes is 4,73 and 5,75 times higher than in patients without MI and ECG abnormalities. The risk factors identified in this case cannot explain such an increase in CEs. It is obvious that people with prior MI need rehabilitation. The presence of RFs in patients with newly diagnosed MI indicates insufficient primary prevention, which suggests that strengthening preventive measures to eliminate conventional risk factors in patients with newly diagnosed MI will help reduce the risk of recurrent MI or cardiovascular mortality.

Keywords: myocardial infarction, epidemiological study, composite endpoint, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The study authors are grateful to all regional performers for collecting material for this work.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁵North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁷Ivanovo Regional Cardiology Clinic, Ivanovo; ⁸V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ⁹Tyumen State Medical University, Tyumen; ¹⁰Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, Vologda; ¹¹Pacific State Medical University, Vladivostok; ¹²Volgograd State Medical University, Volgograd; ¹³Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ¹⁴N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Astakhova Z. T. ORCID: 0000-0001-7299-5607, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Kalachikova O. N. ORCID: 0000-0003-4681-4344, Kulakova N. V. ORCID: 0000-0001-6473-5653, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Chernykh T. M. ORCID: 0000-0003-2673-091X.

*Corresponding author: gmuromtseva@gnicpm.ru

Received: 18.03.2022 **Revision Received:** 18.04.2022 **Accepted:** 06.06.2022

For citation: Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A., Astakhova Z. T., Barbarash O. L., Belova O. A., Grinshtein Yu. I., Efanov A. Yu., Kalachikova O. N., Kulakova N. V., Nedogoda S. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Chernykh T. M. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952. EDN OCPROJ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности и инвалидности в структуре осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире и представляет собой глобальную проблему общественного здоровья [1-3]. Несмотря на то, что смертность от этого заболевания в последние десятилетия снижалась, приводя к увеличению продолжительности жизни, этот же процесс привел к росту заболеваемости и коморбидных состояний. Иначе говоря, бремя ИБС увеличивается параллельно росту продолжительности жизни [4].

По данным исследования Global Burden (2020) было отмечено, что ИБС страдают ~126 млн человек во всем мире (1655 на 100 тыс.), что составляет 1,72% населения планеты. В Европе показатели распространенности ИБС и инвалидизации от нее составили 3547 на 100 тыс. и 3771 на 100 тыс. населения, соответственно, в США — 2929 на 100 тыс. и 2470 на 100 тыс., соответственно. Аналогичные российские показатели, к сожалению, существенно выше и составляют 4198 на 100 тыс. и 6758 на 100 тыс., соответственно. Особо обращает на себя внимание большое количество лет, потерянных из-за инвалидизации [4]. Прогнозы показывают, что к 2030г распространенность ИБС может увеличиться до 1845 случаев и более на 100 тыс., с верхней доверительной оценкой 1917 случаев на 100 тыс. Heidenreich P, et al. (2011) продемонстрировали, что рост распространенности ИБС приведет к существенному росту стоимости заболевания и к увеличению финансового бремени [5]. Таким образом, вопрос выявления лиц с ССЗ, изучения частоты заболевания и его исходов становится все более актуальным и важным.

Одним из наиболее серьезных осложнений ИБС является инфаркт миокарда (ИМ), который возникает чаще всего вследствие атеротромботической окклюзии сосудов сердца. Поскольку атеросклероз протекает в основном бессимптомно, ИМ может быть как следствием хронического течения атеросклероза, так и первым проявлением заболевания. Greenlee RT, et al. (2002) в работе, посвященной изучению ИМ в популяции, показали, что ~20% случаев этого заболевания составляет впервые выявленный ИМ [6]. ИМ обычно возникает внезапно, его симптомы хорошо известны, разработаны диагностические критерии [7] и рекомендации по лечению различных форм ИМ. В этих условиях изучение факторов, способствующих развитию ИМ, в т.ч. повторного, является ключевой проблемой профилактики ССЗ. Например, мужской пол является доказанным известным фактором риска (ФР), и, по данным Khan MA, et al. (2020), распространенность ИБС была выше у мужчин по сравнению с женщинами (1786 vs 1522 случаев на 100 тыс.) [4]. Эта разница присутствует во всех возрастных группах. В большинстве исследований показан рост распро-

страненности и заболеваемости с увеличением возраста и ассоциации с ФР и сопутствующей патологией [8-10]. Вместе с тем прогноз зависит не только от тяжести заболевания и состояния организма пациента, но и от системы оказания медицинской кардиологической помощи, которая может существенно различаться между странами и регионами [10]. Распространенность ИМ, факторы, влияющие на его возникновение и прогноз, интересуют исследователей со времен Фремингема [11, 12].

Целью нашего исследования было изучение распространенности ИМ и его ассоциаций с ФР, а также среднесрочный прогноз комбинированной конечной точки (фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий) у лиц с ИМ в анамнезе в популяции трудоспособного возраста некоторых регионов России.

Материал и методы

Материалом многоцентрового исследования “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации” (2012-2014гг) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 35-64 лет из 11 регионов Российской Федерации. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Независимыми Этическими Комитетами ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, ФГБУ “НМИЦ Кардиологии” Минздрава России и ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

В исследовании использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу Kish L [13].

Обследуемые опрашивались по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Вопросник, построенный по модульному типу, содержит: социально-демографические данные; данные о статусе курения и потребления алкоголя; отношение к здоровью; анамнез заболеваний. Диагноз перенесенного ИМ ставился при положительном ответе на вопрос: “Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие болезни: ИМ?”

Измерение артериального давления (АД) проводили с использованием автоматического измерителя давления “М3 Expert” фирмы “OMRON” (Япония) на правой руке двукратно с интервалом 5 мин в по-

ложении сидя. В анализ включали среднее значение из 2 измерений. За артериальную гипертонию принимали уровень АД 140/90 мм рт.ст. и более или прием антигипертензивной терапии.

Анализировались следующие ФР ССЗ: общий холестерин (ОХС) ≥ 5 ммоль/л; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $> 3,0$ ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,0$ ммоль/л, $< 1,2$ ммоль/л у женщин; триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л; глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин).

Регистрация 12 отведений электрокардиограммы (ЭКГ) в покое выполнялась после 5-минутного отдыха на компьютерном ЭКГ-комплексе PADSУ (фирмы МедСет Медицинтехник ГмбХ, Гамбург, Германия) в положении лежа на спине. ЭКГ из регионов пересылались в электронном виде по интернет-каналу в Единую федеральную базу данных, находящуюся на территории ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России. Анализ ЭКГ и кодирование по Миннесотскому коду (МК) осуществляли двумя специалистами НМИЦ ТПМ с привлечением третьего в случае несогласия. Классификация ЭКГ-показателей проводилась по категориям МК “Мажорные и минорные изменения” [14]. Из Мажорных изменений выделяли зубцы QQS (МК 1-1, 1-2), (МК 1-3 плюс МК 4-1, 4-2, 5-1, 5-2) и изменения STT (МК 4-1, 4-2, 5-1, 5-2, без МК 3-1, 3-3, т.е. исключая вторичные изменения STT вследствие гипертрофии левого желудочка). Дополнительно выделяли так называемые минорные изменения на ЭКГ QQS (МК 1-3 без МК 4-1, 4-2, 5-1, 5-2) и изме-

нения STT (МК 4-3, 4-4, 5-3, 5-4). Для анализа ЭКГ были сформированы в 4 группы в зависимости от наличия ИМ и сопутствующих изменений на ЭКГ: лица без ИМ в анамнезе и ЭКГ изменений (1), лица без ИМ, но с изменениями на ЭКГ (2); 3-я группа — лица с ИМ в анамнезе, но без ЭКГ изменений; и 4-я группа — те, кто имел и ИМ, и ЭКГ изменения.

Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ описан ранее [15]. Всего было обследовано 17345 человек. Два центра были исключены по причине отсутствия ЭКГ. В общий анализ включено 13446, в т.ч. 4948 мужчин и 8498 женщин. Кодирование и анализ ЭКГ проводили на выборке из 10941 человека, на которых была полная информация по всем анализируемым показателям.

В проспективном когортном наблюдении конечные точки (КТ) собирались один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и несмертельные случаи ССЗ. Данные по смертности получены из регионального регистра с закодированными причинами смерти по МКБ-10. Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования.

Период проспективного наблюдения составил 6,21 [5,25; 6,75] лет. Всего включено в анализ 363 случая смерти от всех причин, из них от ССЗ — 134. При анализе в качестве КТ использовали показатель смертности от ССЗ плюс нефатальный ИМ (комбинированная сердечно-сосудистая КТ, ККТ), которая составила 196 случаев или 2,9% наблюдаемой когорты.

Статистический анализ данных. Статистический анализ проведен в среде R 3.6.1. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию $< 0,2$, то для него приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm sd$). Если хотя бы одно из условий нарушено, то для параметра приведены медиана и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного критерия Фишера. Кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось лог-ранговым критерием с поправкой Холма для множественных сравнений. Оценка вклада ФР в смертность проводилась с использованием как однофакторных, так и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса. При проверке всех

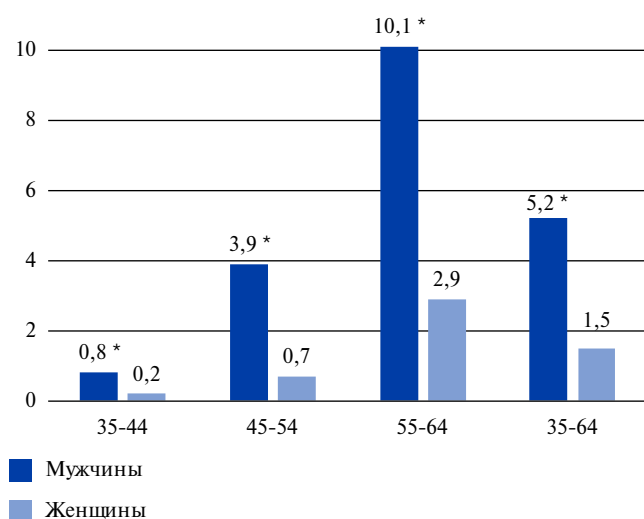


Рис. 1. Распространенность ИМ в исследовании ЭССЕ-РФ в зависимости от пола и возраста (%).

Примечание: * — $p < 0,05$ (анализ с использованием точного двустороннего критерия Фишера).

Таблица 1

Ассоциации ФР и ИМ у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=4948)		Женщины (n=8498)	
	Без ИМ (4689: 94,8%)	С ИМ (259: 5,2%)	Без ИМ (4689: 98,5%)	С ИМ (259: 1,5%)
Средний возраст, лет	49,9±8,4	56,4±5,7*	51,5±8,1	58,8±5,3*
Возраст 50 лет и старше, n %	2483 (53,0)	227 (87,6)*	5238 (62,6)	122 (94,6)*
Образование				
Ниже среднего, n %	230 (4,9)	17 (6,6)	336 (4,0)	15 (11,6)*
Среднее, n %	2519 (53,7)	144 (55,6)	4779 (57,1)	78 (60,5)
Выше среднего, n %	1940 (41,4)	98 (37,8)	3254 (38,9)	36 (27,9)
Доход				
Низкий, n %	536 (11,4)	54 (20,8)*	1572 (18,8)	30 (23,3)
Средний, n %	2999 (64,0)	159 (61,4)*	5678 (67,8)	92 (71,3)
Высокий, n %	1154 (24,6)	46 (17,8)	1119 (13,4)	7 (5,4)
Не курил/бросил, n %	2989 (63,7)	163 (62,9)	7380 (88,2)	119 (92,2)
Курит, n %	1700 (36,3)	96 (37,1)	989 (11,8)	10 (7,8)
Чрезмерное потребление алкоголя, n %	291 (6,2)	5 (1,9)	138 (1,6)	2 (1,6)
АГ, n %	2737 (58,4)	213 (82,2)*	4753 (56,8)	113 (87,6)*
Сахарный диабет, n %	206 (4,4)	37 (14,3)*	522 (6,2)	40 (31,0)*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5±1,0	3,3±1,2*	3,6±1,0	3,7±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,2±0,3*	1,5±0,4	1,4±0,3*
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,9; 2,0]	1,4 [1,1; 2,0]	1,2 [0,9; 1,7]	1,5 [1,0; 2,1]*
ОХС, ммоль/л	5,5±1,1	5,2±1,5*	5,7±1,2	5,8±1,4*
Креатинин, мкмоль/л	74,9 [68,3; 83,7]	73,2 [67,4; 86,0]*	64,0 [58,9; 69,1]	64,9 [59,7; 70,8]*
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,9; 5,9]	5,5 [5,0; 6,2]*	5,2 [4,8; 5,7]	5,6 [5,0; 6,7]*
САД, мм рт.ст.	139,0±19,3	142,2±22,0	135,6±20,9	150,8±25,2*
ДАД, мм рт.ст.	86,3±11,6	86,5±13,4*	82,9±11,2	86,8±12,1
ЧСС, уд./мин	72,5±10,8	70,9±11,0*	73,3±10,0	75,1±11,4*
ИМТ, кг/м ²	28,4±5,0	29,2±4,4	29,3±6,1	31,9±7,9
ОТ, см	95,3±13,0	98,8±12,1*	89,0±14,5	96,1±14,3*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	106,3 [93,6; 116,8]	103,4 [86,1; 112,8]*	96,0 [86,9; 103,6]	89,3 [80,4; 97,3]*
Смерть от всех причин, n %	170 (3,6)	36 (13,9)*	146 (1,7)	11 (8,5)*
ССЗ смерть, n %	58 (1,2)	27 (10,4)*	45 (0,5)	4 (3,1)*
ИМ, n %	106 (2,3)	25 (9,7)*	74 (0,9)	9 (7,0)*
Комбинированная КТ, n %	157 (3,3)	51 (19,7)*	116 (1,4)	11 (8,5)*

Примечание: для показателей в таблице значения представлены в виде $M \pm sd$ или n (%), или Me [Q25; Q75]. * — статистически значимые различия между группами “с ИМ” и “без ИМ” при поправке на возраст и регион с помощью логистической регрессии. Для показателя “возраст” поправка на возраст не проводилась.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — конечная точка, комбинированная КТ — нефатальный инфаркт миокарда или ССЗ-смерть, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

статистических гипотез уровень значимости принят равным 0,05.

Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России № АААА-А17-117070760036-6 “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ-проспективное). Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболева-

ниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ-2)”.

Результаты

Как и ожидалось, распространенность ИМ среди населения 35-64 лет выше у мужчин по сравнению с женщинами и увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: от 0,8% до 10,1% у мужчин и от 0,2% до 2,9% у женщин, составив в среднем 5,2% и 1,5%, соответственно (рис. 1).

В таблице 1 представлены ФР в зависимости от наличия и отсутствия ИМ в анамнезе на момент об-

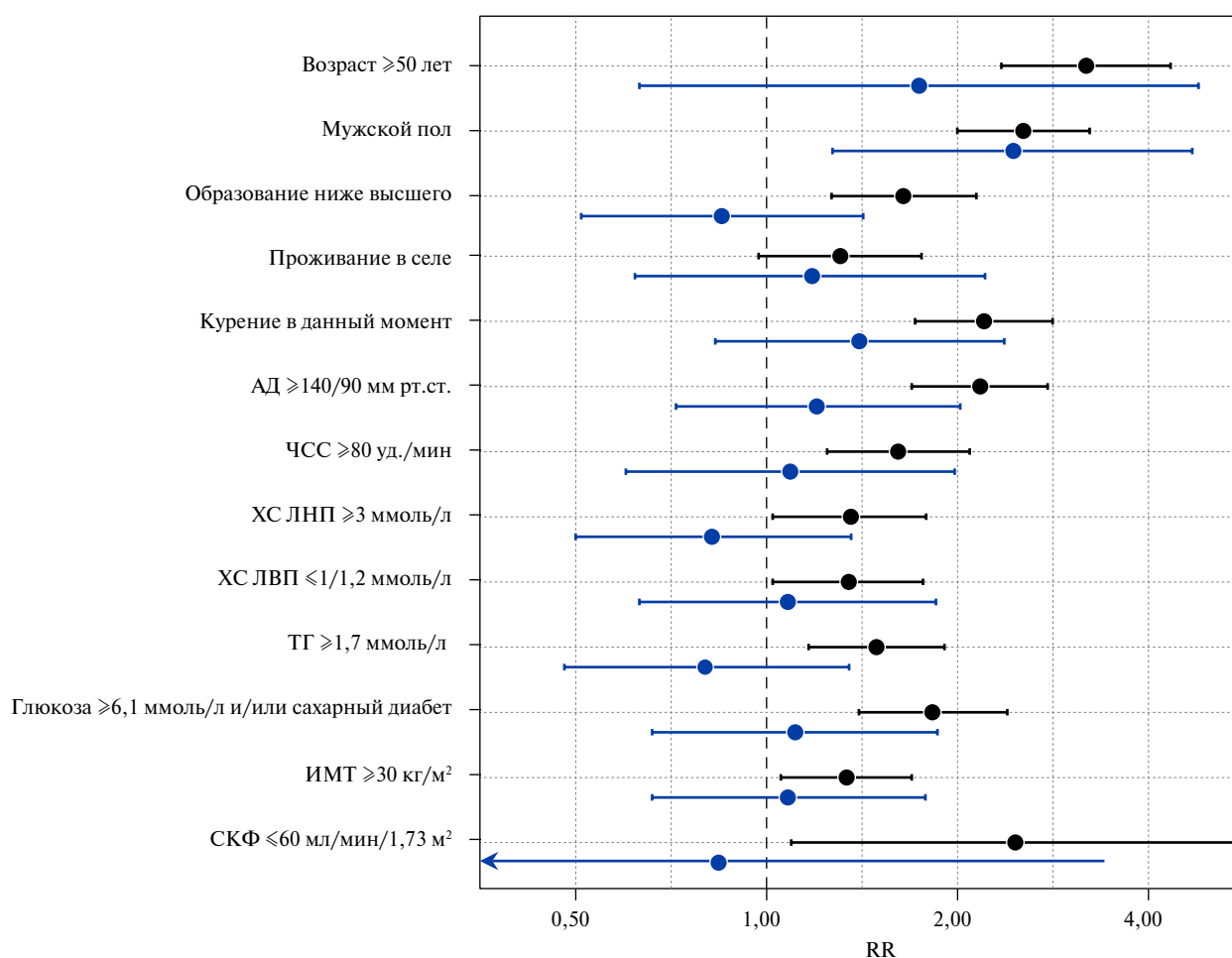


Рис. 2. Однофакторные модели для социально-демографических параметров и основных биомаркеров.

Примечание: синий — выборка участников с инфарктом миокарда, черный — без инфаркта миокарда. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АД — артериального давления, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, RR — относительный риск.

Таблица 2

Прием препаратов в зависимости от наличия ИМ в анамнезе

Группы лекарственных препаратов	Мужчины (n=4948)		Женщины (n=8498)	
	Без ИМ (4689)	С ИМ (259)	Без ИМ (8369)	С ИМ (129)
Статины, n %	180 (3,8)	101 (39,0)*	442 (5,3)	33 (25,6)*
Диуретики, n %	364 (7,8)	30 (11,6)	1009 (12,1)	27 (20,9)
Бета-адреноблокаторы, n %	425 (9,1)	76 (29,3)*	1024 (12,2)	35 (27,1)*
Антагонисты кальция, n %	201 (4,3)	27 (10,4)*	449 (5,4)	18 (14,0)*
иАПФ, n %	705 (15,0)	82 (31,7)*	1619 (19,3)	45 (34,9)*
БРА, n %	247 (5,3)	30 (11,6)*	658 (7,9)	23 (17,8)*

Примечание: * — статистически значимые различия между группами "с ИМ" и "без ИМ" при поправке на возраст и регион.

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда.

следования. Женщины с ИМ в анамнезе были значительно старше мужчин с ИМ ($58,8 \pm 5,3$ vs $56,4 \pm 5,7$ лет, $p < 0,05$). Ассоциаций ИМ с уровнем образования не выявлено независимо от пола.

ИМ преимущественно выявлялся у мужчин с низким и средним доходом. Мужчины с ИМ в анамне-

зе чаще имели низкий образовательный ценз, более высокий уровень диастолического АД, значительно более низкий уровень ХС ЛВП, ХС ЛНП и ОХС, последние, возможно, за счет приема статинов. У женщин с ИМ относительно женщин без ИМ уровень ХС ЛВП и ОХС был выше. Следует отметить

Таблица 3

Вклад факторов в возникновение сердечно-сосудистых событий (ККТ)
(по данным многофакторной модели Кокса для обоих полов при коррекции на множественные ФР)

Анализируемые группы и факторы риска	ККТ	
	RR (95% ДИ)	P-значение
Нет ИМ и нет изменений на ЭКГ	референсное значение	
Нет ИМ и есть изменений на ЭКГ	1,96 (1,44-2,67)	<0,001
Есть ИМ и нет изменений на ЭКГ	4,73 (2,92-7,65)	<0,001
Есть ИМ и есть изменений на ЭКГ	5,75 (3,76-8,8)	<0,001
Мужской пол	2,46 (1,79-3,36)	<0,001
Возраст (+1 год)	1,09 (1,07-1,11)	<0,001
Не курящий участник	референсное значение	
Бросивший курить участник	1,38 (0,98-1,97)	0,069
Курящий участник	2,08 (1,49-2,9)	<0,001
Образование среднее и ниже	1,42 (1,07-1,87)	0,014
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,23 (0,94-1,62)	0,131
ЧСС ≥ 80 уд./мин	1,28 (0,97-1,69)	0,080
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1,12 (0,85-1,46)	0,428
СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ²	0,98 (0,46-2,12)	0,965
Глюкоза $\geq 6,1$ и/или сахарный диабет	0,98 (0,73-1,32)	0,908
ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л	0,94 (0,71-1,25)	0,675
ХС ЛВП $\leq 1/1,2$ ммоль/л	1,37 (0,99-1,89)	0,057
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,05 (0,8-1,38)	0,726

Примечание: если показатель принимал два значения, то за референсное принимали противоположное, не указанное в таблице значение. В многофакторную модель не включен ОХС в силу того, что в нее включены все его липидные фракции.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, RR — относительный риск.

и у мужчин, и у женщин значимые ассоциации с более низким уровнем скорости клубочковой фильтрации и большей ОТ. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у мужчин с ИМ была ниже, у женщин с ИМ выше, чем у лиц без ИМ.

За период наблюдения у лиц без ИМ в анамнезе первый ИМ развился у 106 (2,3%) мужчин и всего у 74 (0,9%) женщин, а в группе с ИМ в анамнезе новый ИМ или, скорее, повторный развился у 25 (9,7%) мужчин и 9 (7%) женщин, различия статистически значимы в обоих случаях. Независимо от пола все КТ выявляются достоверно чаще у лиц с ИМ в анамнезе.

Женщины, как известно, чаще принимают лекарственные препараты, чем мужчины. В нашем исследовании женщины по сравнению с мужчинами также чаще принимали все препараты, за исключением бета-адреноблокаторов и статинов, в приеме которых лидируют мужчины с перенесенным ИМ в анамнезе (табл. 2).

Следует, однако, отметить, что лекарственные препараты принимали лишь 10-39% больных с ИМ, что явно не соответствует рекомендациям. Так, статины принимали лишь 39,0% мужчин и 25,6% женщин с ИМ в анамнезе, бета-блокаторы — 29,3% и 27,1% больных, соответственно. Самыми попу-

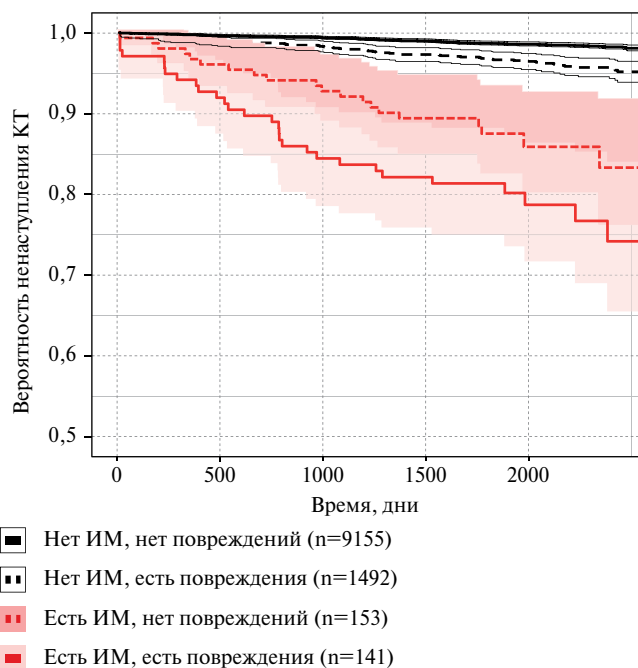


Рис. 3. Кривые Каплана-Мейера в зависимости от наличия/отсутствия ИМ и/или изменений на ЭКГ при обследовании.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечные точки.

лярными препаратами, особенно, у женщин, была группа блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Антиагреганты не учитывались в исследовании и не вошли в анализ.

На рисунке 2 представлено сравнение рисков изучаемых показателей для ККТ у лиц с ИМ в анамнезе и без него (по данным однофакторного анализа). Достоверные ассоциации между возникновением ИМ и ФР выявлены только при отсутствии ИМ в анамнезе: среди лиц мужского пола, в пожилом возрасте, у курящих, при повышенном уровне АД и ЧСС ≥ 80 уд./мин, повышенном уровне ТГ и глюкозы. Высокий уровень образования также снижает риск ККТ при отсутствии ИМ в анамнезе.

Следует отметить, что для лиц с перенесенным ИМ влияние большинства ФР на ККТ, за исключением мужского пола, было существенно ниже и статистически незначимо. В этой выборке пациентов мы оценили частоту и прогностическое значение изменений ишемического типа на ЭКГ. Группа, не имевшая при обследовании ИМ и ЭКГ изменений, состояла из 9155 человек (83,7%), а без ИМ, но с признаками ЭКГ изменений (13,6%) — 1492 человек. Лица с ИМ в анамнезе, но без изменений на ЭКГ составили 153 человека (1,4%); те, кто имел ИМ и изменения на ЭКГ — 141 человек (1,3%).

Изменения зубцов QQS выявлялись чаще у мужчин, чем у женщин (7,2% vs 4,4%), тогда как снижение сегмента STT было более характерно для женщин (11,9% vs 9,0%), при наличии любого из указанных ЭКГ-изменений достоверной разницы не обнаружено (14,4% и 15,3%, $p=0,21$). Среди больных с ИМ 48% имели ишемические изменения на ЭКГ, среди лиц без ИМ лишь у 14% зарегистрированы аналогичные ЭКГ-изменения.

На рисунке 3 можно видеть выживаемость в четырех анализируемых группах.

На рисунке 3 все кривые Каплана-Мейера различаются значимо, за исключением групп “есть ИМ, нет нарушений” и “есть ИМ, есть нарушения на ЭКГ” ($p=0,059$), демонстрируя существенные потери выживаемости у тех, кто перенес ИМ. 6,5-летние вероятности ненаступления комбинированной КТ в группах составили 98,2%, 95,5%, 83,2% и 76,6% для групп “нет ИМ и повреждений”, “нет ИМ, есть повреждения”, “есть ИМ, нет повреждений”, “есть ИМ, есть повреждения”, соответственно. В пересчете на годовую смертность (без поправки на пол и возраст) это эквивалентно вероятности наступления КТ в год, равной примерно 0,3%, 0,7%, 2,8% и 4%, соответственно. Вероятности наступления КТ составили примерно 0,8% в год для мужчин и 0,2% в год для женщин.

Вклад факторов в возникновение сердечно-сосудистых событий (ККТ), по данным многофакторной модели Кокса для обоих полов при коррекции на множественные ФР, представлен в таблице 3.

Изменения ЭКГ, представленные зубцами QQS и/или депрессией сегмента STT, в многофакторном анализе имеют несколько меньший по значимости вклад в ККТ (1,96), но близкий к значениям риска мужского пола (2,46) и курения (2,08). Значимыми остались также возраст, низкий уровень образования, а также на уровне тенденции сниженный ХС ЛВП и ЧСС ≥ 80 уд./мин. Все остальные ФР статистически незначимы.

Обсуждение

Заболеваемость ССЗ в России в последние 3 года неустойчива, что объяснимо: пандемия ковид-19 вмешивается и в статистику ССЗ. Так, в 2019г по официальным данным среди трудоспособного населения число случаев ИМ составило 164709, повторного инфаркта — 20814. Коэффициент заболеваемости ИМ на 100 тыс. населения составил 141,4 и 19,6, соответственно. Это существенно выше, чем в 2018г, когда коэффициент смертности в этой же возрастной группе был 138,2 и 21,2 на 100 тыс., соответственно. Вместе с тем в 2020г зарегистрировано всего 154457 случаев первичного ИМ и 21041 случай повторного [16]. Снижение частоты ИМ относительно 2018 и 2019гг, скорее всего, объясняется ситуацией, связанной с посещением или, точнее, “не посещением” врача из-за боязни заразиться в поликлинике вирусной инфекцией.

Распространенность ИМ среди лиц в возрасте 35-64 года, по данным нашего исследования (2012-2013гг), составила 5,2% у мужчин и 1,5% у женщин возраста 35-64 года. Как и ожидалось, отмечено увеличение частоты ИМ с возрастом у лиц обоего пола. Об этом же свидетельствуют данные NHANES: распространенность ИМ в США составляла в 2018г 3,1%, в т.ч. у мужчин 4,6%, у женщин — 2,1%. С возрастом этот показатель увеличивается от 0,4% в возрасте 35-44 лет до 15,8% в 80+ лет у мужчин и до 8,7% у женщин [1]. Piwonska A, et al. (2019) также обнаружили увеличение ИМ с возрастом в большой выборке 20 лет и старше. Диагноз выставлялся на основе МК ЭКГ. Однако в исследовании отмечается довольно высокая частота зубцов Q-QS в молодой части когорты [9]. В целом, рост частоты ИМ с возрастом показан у лиц обоего пола в большинстве популяционных исследований [17-19].

Литературные данные свидетельствуют о разнообразии критериев ИМ, подходах к анализу, объеме выборок и количества переменных. Это обстоятельство, с одной стороны, заставляет искать возможности для сравнения данных, с другой, создает возможность более глубокого подхода к анализу.

Надо отметить, что во многих публикациях по эпидемиологии в целях стандартизации результата за ИМ принимают ЭКГ-изменения ишемического типа, оцененные по критериям МК [9, 17-21]. В на-

шем исследовании ИМ диагностировали при положительном ответе на вопрос: “Говорил ли Вам врач, что у Вас ИМ?”. Этот простой рутинный вопрос использует, в частности, Американская ассоциация сердца для оценки заболеваемости ИМ при сборе статистических данных о ССЗ [1]. Изменения на ЭКГ мы рассматривали в качестве свидетельства изменений миокарда, которые могут ухудшать прогноз. Лица с ИМ в анамнезе почти в половине случаев (48,0%) имели изменения миокарда, у лиц без ИМ изменения на ЭКГ встречались в 3 раза реже (14,0%). Можно предположить, что те обследуемые, которые не сообщали об ИМ, но на ЭКГ у них регистрировались признаки повреждения миокарда, могли иметь безболевую форму ИМ, встречающуюся, например, при сахарном диабете, ожирении и других состояниях [22]. Анализ выживаемости в зависимости от наличия ИМ и изменений на ЭКГ показал, что среди тех, кто не имел ИМ, выявлены наименьшие потери продолжительности жизни. Тогда как нижние кривые на рисунке 3, представляющие группы с ИМ независимо от наличия или отсутствия изменений ишемического типа на ЭКГ, демонстрируют 20% и 30% потерь вследствие возникновения ККТ, соответственно.

Примечательно, что первичный ИМ ассоциируется с различными ФР: пол, возраст, низкий образовательный статус, повышенные уровни АД, глюкозы, повышенная ЧСС, тогда как у лиц с ИМ в анамнезе ассоциаций с ФР не выявлено, кроме ЧСС и курения. Таким образом, влияние ФР у лиц с впервые развившимся ИМ выше, чем у лиц с повторными его эпизодами. Другими словами, первичный ИМ может быть предотвращен, уменьшив бремя ФР у лиц без ИМ. При повторном ИМ на первый план выходят, видимо, другие механизмы. На это указывает результат, полученный в настоящем исследовании: наличие ИМ в анамнезе существенно увеличивает риск возникновения ККТ, независимо даже от наличия изменений ишемического генеза на ЭКГ. Сам по себе ИМ в анамнезе увеличивает риск сердечно-сосудистых событий почти в 5 раз (относительный риск (RR) 4,73), а при добавлении ЭКГ изменений, подтверждающих поражение миокарда, — почти в 6 раз (RR 5,75) (табл. 3). Наличие на ЭКГ QQS или STT-изменений ишемического типа у лиц без подтвержденного ИМ (со слов опрашиваемых) увеличивает риск ККТ в 1,96 раза. Это может указывать на собственный вклад в ККТ изменений миокарда предположительно вследствие перенесенного безболевого ИМ или иных форм ИБС.

Данное предположение подтверждается результатами литовских исследователей, показавших, что ишемические изменения и возможный ИМ были связаны с 2,5-кратным и 4,4-кратным повышением риска смерти от ССЗ у мужчин и 1,51-кратным

и 2,56-кратным повышением риска смерти от ССЗ у женщин по сравнению с лицами без или с незначительными аномалиями ЭКГ [23]. Добавление изменений на ЭКГ к традиционным ФР ССЗ несколько улучшило показатели регрессионных моделей Кокса, позволив сделать вывод о наличии связи изменений ЭКГ с повышенным риском смертности от ССЗ. Однако авторы отмечают, что такая добавка лишь незначительно улучшала прогноз смертности от ССЗ помимо традиционных ФР.

В нашем исследовании наблюдается более существенное увеличение риска ККТ у лиц с ИМ в анамнезе в зависимости от сопутствующих изменений на ЭКГ. Повышенное влияние, собственно, ИМ на ККТ свидетельствует, по-видимому, о недостаточной активности вторичной профилактики больных ИМ в стране в последние годы. Данные Хабаровского регистра, показавшего высокий уровень смертности больных после выписки из стационара [24], служат дополнительным свидетельством данного предположения.

Прием бета-адреноблокаторов составлял 73,8%, по данным Хабаровского регистра лиц, перенесших ИМ, vs 29,3% у мужчин и 27,1% у женщин в нашем исследовании. Хабаровский регистр показал, что далеко не все лица, перенесшие ИМ, принимают необходимые препараты [24]. Однако эти частоты в 2, а то и в 3 раза выше популяционных данных, полученных в нашем исследовании. Регистр Профиль также продемонстрировал недостаточную частоту приема рекомендованных лекарственных препаратов во вторичной профилактике после референсного острого ИМ, особенно в отношении статинов и двойной антитромбоцитарной терапии [25]. В регистрах ИМ часто отмечают недостаточное употребление рекомендованных лекарственных средств — это, пожалуй, общее для всех регистров.

В крупном бразильском исследовании, включавшем 15 тыс. человек обоего пола в возрасте 35–64 лет, QQS зарегистрированы у 3,3% мужчин и 1,3% у женщин, что практически совпадает с нашими данными. Кроме того, по заключению бразильских авторов на связь с ККТ влияло множество ФР. Хотя аналогичные ассоциации в нашей выборке выявлены только при первичном ИМ, в бразильской выборке риск не достигал двух, что существенно ниже, чем в нашей [1]. Это позволяет сделать вывод о недостаточной первичной профилактике ИМ в нашей стране. Об этом же пишут и авторы публикации, посвященной данным регистра ПРОФИЛЬ-ИМ: “Большинство больных, перенесших острый ИМ, уже имели ССЗ атеросклеротического генеза, либо набор традиционных ФР ИБС, т.е. развитие острого ИМ у них было вполне предсказуемым. Значительная часть этих больных до развития ИМ не была охвачена системой первичной и вторичной профилактики ИБС” [24].

Многофакторный анализ, проведенный в нашем исследовании, позволяет предположить, что среди показателей, оказывающих влияние на развитие ККТ, первое место занимает наличие ИМ в анамнезе. Риск появления ККТ несколько усиливается при добавлении в модель изменений на ЭКГ ишемического генеза, курения, пожилого возраста и пониженного уровня ХС ЛВП. В других исследованиях показана более плотная связь ИМ с ФР, что дает перспективы вторичной профилактике, предупреждающей развитие его повторных эпизодов и сердечно-сосудистой смертности [17, 18]. В нашем случае влияние модифицируемых ФР не столь значительно, за исключением курения, и даже повреждения миокарда, подтвержденные изменениями на ЭКГ, не являются критическими. В этом смысле, результаты проведенного многофакторного анализа согласуются с анализом кривых выживаемости Каплана-Мейера: потери выживаемости выявлены только в группах с ИМ и ИМ, сопровождающимся изменениями на ЭКГ.

Проблемы профилактики и лечения ИМ в общем одинаковы для всех стран. Среди этих проблем: недостаточные первичная профилактика или предупредительная работа с населением о ФР, недостаточная приверженность здоровому образу жизни и терапии у больных. Полученные результаты наводят на мысль и о недостаточности вторичной профилактики больных ИМ.

Ограничения исследования. Спектр лекарственных препаратов представлен не в надлежащем объеме, что не позволило оценить их влияние на ККТ.

Литература/References

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Hashim MJ. Principles of family medicine and general practice-defining the five core values of the specialty. *J Prim Health Care*. 2016;8:283-7. doi:10.1071/HC16006.
- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality from ischemic heart disease: analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors from NCD Risk Factor Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44. doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
- Greenlee RT, Naleway AL, Vidaillet H. Incidence of myocardial infarction in a general population: the Marshfield Epidemiologic Study Area. *WMJ*. 2002;101(7):46-52.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Akimova EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, et al. Coronary heart disease in Siberia: interpopulation differences. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;26(3):1:153-7. (In Russ.) Акимова Е.В., Гафаров В.В., Трубаева И.А. и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3):1:153-7.
- Piwońska A, Piwoński J, Szczepniowska D, et al. Population prevalence of electrocardiographic abnormalities: results of the Polish WAWKARD study. *Kardiologia Pol*. 2019;77(9):859-67. doi:10.33963/KP.14911.
- Prokhoda VA. Assessment of the national health care system by residents of Russia and other European countries. *Politics and Society*. 2018;10:65-77. (In Russ.) Прохода В.А.

Заключение

Следует подчеркнуть, что эпидемиология ССЗ все не так уж далека “от народа”, как кажется иному врачу. Эпидемиологический подход позволяет выявить неблагоприятные события в процессе медицинской деятельности и формулирует вопрос, ответ на который должен способствовать улучшению клинической практики.

Риск ККТ, включающий смерть от ССЗ и/или нефатальные ИМ, у россиян с ИМ в анамнезе, по нашим данным, существенно выше, чем в других странах, несмотря на более широкие критерии ИМ. Пока у пациента нет ИМ, состояние его здоровья определяют в основном поведенческие и биологические ФР. Следовательно, их своевременная коррекция средствами первичной профилактики может сохранить здоровье человека. Однако после возникновения ИМ приоритет оказывается у иных факторов воздействия, которые резко уменьшают шансы больного на жизнь. Для предотвращения повторного ИМ требуется применение иных методов, а именно, безотлагательной кардиореабилитации и вторичной профилактики. Как показали результаты данного исследования, потребность популяции в этих методах воздействия сохраняется высокой.

Благодарности. Авторы настоящего исследования выражают глубокую благодарность всем исполнителям в регионах за сбор материала для данной работы.

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

- Оценка национальной системы здравоохранения жителями России и других европейских стран. *Политика и Общество*. 2018;10:65-77. doi:10.7256/2454-0684.2018.10.27654.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore Jr FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Pub Health*. 1951;41:279-86. doi:10.2105/ajph.41.3.279.
- Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):269-82. doi:10.1016/0002-9149(76)90323-4.
- Kish L. A procedure for objective respondent within households in phone surveys. *J. Am. Statistical association*. 1949;247:380-7.
- Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings (Including Measurement and Comparison with the Novacode: Standards and Procedures for Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials). 2nd. Springer; London. 2009:277-324. ISBN 978-1-84882-777-6. e-ISBN 978-1-84882-778-3. doi:10.1007/978-1-84882-778-3.
- Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and the organizing Committee of the ESSERF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSERF), rationale and study design. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34.
- Kotova EG, Kobayakova OS, Starodubov VI, et al. Morbidity of the adult population of Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. M.: RIH (Russian research Institute of Health) of the Ministry of Health of Russia. 2021;164 p. (In Russ.) Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021;164 с. ISBN 978-5-94116-040-2.
- Denes P, Daniel B, Garside DB, et al. Major and Minor Electrocardiographic Abnormalities and their Association with Underlying Cardiovascular Disease and

- Risk Factors in Hispanics/Latinos (From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos [HCHS/SOL]). *Am J Cardiol.* 2013;112(10):1667-75. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.004.
18. Pinto-Filho MM, Brant LCC, Foppa M, et al. Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2017;119:2081e2087. doi:10.1016/j.amjcard.2017.03.043.
19. Silva M, Palhares D, Ribeiro L, et al. Prevalence of major and minor electrocardiographic abnormalities in one million primary care Latinos. *J Electrocardiol.* 2021;64:36-41. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.11.013.
20. Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian S, et al. Epidemiology of Myocardial Infarction. In: Pamukçu B. (ed.), *Myocardial Infarction*, IntechOpen, London 2018. doi:10.5772/intechopen.74768.
21. Hinton W, McGovern A, Coyle R, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open.* 2018;8:e020282. doi:10.1136/bmjopen-2017-020282.
22. Ametov AS, Orlov VA, Zhestovsky SS. Features of painless myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The experience of using persantin. *Problems of Endocrinology.* 1997;43(4):9-12. (In Russ.) Аметов А. С., Орлов В. А., Жестовский С. С. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Опыт применения персантина. *Проблемы Эндокринологии.* 1997;43(4):9-12. doi:10.14341/probi19974349-12.
23. Tamosiunas A, Petkeviciene J, Radisauskas R, et al. Trends in electrocardiographic abnormalities and risk of cardiovascular mortality in Lithuania, 1986–2015. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2019;19:30. doi:10.1186/s12872-019-1009-3.
24. Davidovich IM, Malai LN, Kutishenko NP. Long-term results and adherence to therapy in patients who have suffered acute myocardial infarction: registry data (Khabarovsk). *Clinician.* 2016/2017; 10/11(4):36-44. (In Russ.) Давидович И. М., Малай Л. Н., Кутишенко Н. П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). *Клиницист.* 2016/2017; 10/11(4):36-44. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44.
25. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-MI): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):81-6. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Сичинава Д. П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(1):81-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.

Прогностическое значение субклинического атеросклероза у больных с риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE <5% по данным десятилетнего наблюдения

Смирнова М. Д.¹, Погорелова О. А.¹, Фофанова Т. В.¹, Свирида О. Н.¹, Бланкова З. Н.¹, Трипотень М. И.¹, Тамаева Б. М.¹, Яровая Е. Б.¹, Агеев Ф. Т.¹, Балахонова Т. В.^{1,2}

Цель. Оценить вклад субклинического атеросклероза в стратификацию больных с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по SCORE <5% по данным 10-летнего наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 379 больных с риском ССО по SCORE <5% (82 м/297 ж). В 2009г всем больным проводилось клиническое обследование, ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) с определением количества атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА, суммарного стеноза СА, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей СА (ОСА). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах — на протяжении обеих ОСА, обеих бифуркаций ОСА и обеих внутренних СА. Суммарный стеноз рассчитывали как сумму стенозов в 6 сегментах СА в %. В 2019г был проведен телефонный опрос больных, с заполнением опросника, отражающего ССО за прошедшее время: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда, госпитализации по ССЗ, комбинированная конечная точка.

Результаты. Возраст больных исходно составлял от 35 до 67 лет (51,1±7,5 лет). АСБ от 20% до 50% были выявлены у 303 человек (79,94%). За истекшие 10 лет произошло 5 случаев сердечно-сосудистой смерти (1,3%), 7 ОИМ (1,8%), 5 случаев нестабильной стенокардии (1,3%), 12 случаев реваскуляризации миокарда (3,2%), 15 ОНМК (4,0%), 51 госпитализация по ССЗ (13,5%). Доля больных, у которых были зарегистрированы конечные точки (ССО+), составила 22,4% (85 человек). Группы больных ССО+ и не перенесших ССО отличались по уровню систолического артериального давления (АД) и триглицеридов крови, не различались по уровню диастолического АД, показателям липидного профиля, глюкозы, частоты сердечных сокращений, статусу курения, полу, возрасту. В группе ССО+ были выше ТИМ ОСА 0,65 (0,64;0,70) мм vs 0,62 (0,62;0,66) мм, $p<0,05$, суммарный стеноз СА 102,5 (88,1;120,8)% vs 80 (72,5;88,1)%, $p=0,01$, и количество АСБ в СА 4,0 (2,8;3,9) vs 3,0 (2,6;3,1), $p=0,01$, соответственно. Суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО при введении поправки на пол, возраст, систолическое АД и диастолическое АД ($\beta=0,149$; $p<0,05$), но не на показатели липидного профиля. В результате ROC-анализа была получена «отрезная точка» для суммарного стеноза СА, составившая 82,5% (AUC=0,598, 95% доверительный интервал 0,5243-0,673, $p<0,05$).

Заключение. Суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО у больных с риском по SCORE <5%.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, ультразвуковое исследование, прогностическое значение, суммарный стеноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Чазова Е. И. Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Смирнова М. Д. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Погорелова О. А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Фофанова Т. В. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Свирида О. Н. — к.м.н., н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1317-036X, Бланкова З. Н. — к.м.н., н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9858-6956, Трипотень М. И. — с.н.с. к.м.н. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Тамаева Б. М. — стажер лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: нет, Яровая Е. Б. — д.ф.м.н., профессор кафедры теории вероятностей Механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Агеев Ф. Т. — профессор, д.м.н., руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pogorelova.olya@gmail.com

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТИМ — толщина интима-медиа.

Рукопись получена 12.05.2022

Рецензия получена 01.06.2022

Принята к публикации 06.06.2022



Для цитирования: Смирнова М. Д., Погорелова О. А., Фофанова Т. В., Свирида О. Н., Бланкова З. Н., Трипотень М. И., Тамаева Б. М., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т., Балахонова Т. В. Прогностическое значение субклинического атеросклероза у больных с риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE <5% по данным десятилетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5057. doi:10.15829/1560-4071-2022-5057. EDN NBCZVA

Prognostic value of subclinical atherosclerosis in patients with a SCORE risk <5%: data from a 10-year follow-up

Smirnova M. D.¹, Pogorelova O. A.¹, Fofanova T. V.¹, Svirida O. N.¹, Blankova Z. N.¹, Tripoten M. I.¹, Tamaeva B. M.¹, Yarovaya E. B.¹, Ageev F. T.¹, Balakhonova T. V.^{1,2}

Aim. To evaluate the contribution of subclinical atherosclerosis to the stratification of patients with a SCORE risk of cardiovascular events (CVEs) <5% based on a 10-year follow-up.

Material and methods. The study included 379 patients with SCORE risk of CVEs <5% (82 men, 297 women). In 2009, all patients underwent clinical examination, carotid artery (CA) ultrasound with the detection of plaques, total CA occlusion, intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA). The plaque number was determined as the total number of all plaques in 6 following segments: both CCAs, both CCA bifurcations and both internal carotid arteries. The total stenosis was calculated as the sum of stenoses in 6 CA segments in %. In 2019, a telephone survey of patients was conducted with a questionnaire assessing the following CVEs: all-cause death, cardiovascular death, myocardial infarction (MI), stroke, myocardial revascularization, cardiovascular hospitalizations, and composite endpoint.

Results. The initial patients' age ranged from 35 to 67 years ($51,1 \pm 7,5$ years). Plaques from 20% to 50% were detected in 303 participants (79,94%). Over the past 10 years, there have been 5 cardiovascular deaths (1,3%), 7 MIs (1,8%), 5 cases of unstable angina (1,3%), 12 cases of myocardial revascularization (3,2%), 15 strokes (4,0%), 51 cardiovascular hospitalizations (13,5%). The proportion of patients with registered endpoints (CVE+) was 22,4% (n=85). The groups of patients with and without CVEs differed in the level of systolic blood pressure (BP) and blood triglycerides, and did not differ in the level of diastolic BP, lipid profile, glucose, heart rate, smoking status, sex, and age. In the CVE+ group, there were higher values of CCA IMT (0,65 (0,64; 0,70) mm vs 0,62 (0,62; 0,66) mm, $p < 0,05$), total CA stenosis (102,5 (88,1; 120,8)% vs 80 (72,5; 88,1)%, $p = 0,01$), and the CA plaque amount (4,0 (2,8; 3,9) vs 3,0 (2,6; 3,1), $p = 0,01$), respectively. Total CA stenosis was an independent predictor of CVEs when adjusted for sex, age, systolic and diastolic BP ($\beta = 0,149$; $p < 0,05$), but not for lipid profile. A ROC-analysis revealed a cut-off point for total CA stenosis of 82,5% (AUC=0,598, 95% confidence interval 0,5243-0,673, $p < 0,05$).

Conclusion. The total CA stenosis has shown itself to be an independent predictor of CVEs in patients with a SCORE risk <5%.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaque, carotid arteries, ultrasound, prognostic value, total stenosis.

Relationships and Activities: none.

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Smirnova M. D. ORCID: 0000-0001-6515-3882, Pogorelova O. A.* ORCID: 0000-0001-7897-4727, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Svirida O. N. ORCID: 0000-0003-1317-036X, Blankova Z. N. ORCID: 0000-0002-9858-6956, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Tamaeva B. M. ORCID: none, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Corresponding author:
pogorelova.olya@gmail.com

Received: 12.05.2022 **Revision Received:** 01.06.2022 **Accepted:** 06.06.2022

For citation: Smirnova M. D., Pogorelova O. A., Fofanova T. V., Svirida O. N., Blankova Z. N., Tripoten M. I., Tamaeva B. M., Yarovaya E. B., Ageev F. T., Balakhonova T. V. Prognostic value of subclinical atherosclerosis in patients with a SCORE risk <5%: data from a 10-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(6):5057. doi:10.15829/1560-4071-2022-5057. EDN NBCZVA

Одна из причин недостаточной эффективности мер по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — сложность своевременной стратификации лиц с высоким индивидуальным сердечно-сосудистым риском (ССР). Имеющиеся у кардиологов шкалы далеки от совершенства. Их общим недостатком является экстраполяция результатов когортных наблюдений на прогнозирование индивидуального риска и ограниченное число учитываемых параметров. С одной стороны, это делает удобным их использование для скрининга, с другой, снижает вероятность совпадений прогнозируемых и реальных событий у конкретного лица. Особенно это актуально в отношении больных, относящихся к группе низкого/умеренного риска. Известно, что у больных низкого/умеренного риска по шкале SCORE часто выявляются признаки субклинического атеросклероза [1-3]. По данным одного из российских исследований [4], 59% лиц с низким и умеренным риском, рассчитанным по шкале SCORE, после дополнительного обследования с учетом признаков субклинической патологии артериальной стенки по шкале актуальных на тот период Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК

(2007) должны были быть отнесены к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2017, 2020), наличие необструктивной (стеноз 20-49%) атеросклеротической бляшки (АСБ) любой локализации переводит пациента в группу высокого риска, а наличие гемодинамически значимой (стеноз >50%) — в категорию очень высокого риска. Исследования последних лет показали, что АСБ сонных артерий (СА) являются предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) и основных сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Неоднородность данных о влиянии АСБ на оценку риска во многом обусловлена отсутствием общепринятого подхода к определению АСБ. В попытке стандартизировать характеристику бляшек СА и стратификацию ССР недавно было опубликовано консенсусное заявление Американского общества эхокардиографии [7], в котором говорится о необходимости исследований оценки прогностической значимости характеристик АСБ для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых исходов. Исследования, четко показывающие подход к пере-

квалификации риска у пациентов с высоким, умеренным и низким ССР, имеющих гемодинамически не значимые атеросклеротические изменения СА, в настоящее время недостаточны.

Целью нашего исследования стала оценка вклада субклинического атеросклероза в стратификацию больных с риском ССО по SCORE <5% по данным длительного наблюдения.

Материал и методы

В исследование было включено 379 больных с риском ССО по SCORE <5% (82 мужчины и 297 женщин), проходивших обследование в НИИ КК им. А.Л. Мясникова в 2009г в рамках “Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы”. В эту программу включались пациенты 12 поликлиник ЗАО г. Москвы, обратившиеся к участковому терапевту по любому поводу и подписавшие информированное согласие. Критериями исключения были сердечная, почечная, дыхательная и/или печеночная недостаточность, коллагенозы, онкологические, психические, острые инфекционные и воспалительные заболевания. Всем больным перед включением в программу проводили стратификацию риска по шкале SCORE согласно рекомендациям, действующим на момент включения пациентов в исследование. Больным проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, измерение роста и веса больного с определением индекса массы тела, обхвата талии, офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, тредмил-тест с целью исключения ИБС. Всем больным, включенным в исследование, проводилось дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с определением количества АСБ в СА, суммарного стеноза СА, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей СА (ОСА). Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий осуществляли на ультразвуковой системе iU-22 (Philips, Нидерланды), оснащенной линейным датчиком 3-9 МГц. АСБ считали локальное образование, выступающее в просвет артерии, как минимум, на 0,5 мм от величины окружающей ТИМ, или на величину, равную 50% от величины окружающей ТИМ, или образование с увеличением ТИМ >1,5 мм согласно Мангеймовскому консенсусу (2011). Выраженность стенозирования СА определяли по критериям ECST (исходный диаметр артерии в месте стеноза / диаметр просвета артерии в месте стеноза × 100%). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах — на протя-

жении обеих ОСА, обеих бифуркаций ОСА и обеих внутренних СА (ВСА). Для оценки атеросклеротической нагруженности каротидного бассейна осуществляли расчет суммарного стеноза СА. Показатель суммарного стеноза рассчитывали как сумму стенозов в 6 сегментах СА, выраженную в %. Измерение ТИМ в автоматическом режиме проводили с помощью расширенного модуля количественной оценки 2D изображений QLab (Philips). Измерение ТИМ проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТИМ задней стенки ОСА как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция. ТИМ правой и ТИМ левой ОСА рассчитывали как максимальное значение из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом и трех последовательных измерениях латеральным доступом для правой и левой СА, соответственно. Среднюю ТИМ рассчитывали как половину суммы ТИМ правой и ТИМ левой ОСА.

В 2019-2020гг нами был проведен телефонный обзор больных, с заполнением опросника телефонного контакта, отражающего ССО за прошедшее время: смерть от любых причин, смерть от ССЗ (сердечно-сосудистой смерти (ССС)), фатальные и не фатальные острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, а также комбинированная конечная точка (ССО = СССР + ОИМ + ОНМК + реваскуляризация + госпитализация по сердечно-сосудистым причинам).

Статистический анализ проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 10 и SPSS 20. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (M) ± стандартное отклонение (σ), при отличии распределения переменной от нормального распределения приводились медиана с 95% доверительным интервалом (ДИ) Ме (-95% ДИ; 95% ДИ). Для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна-Уитни. Зависимость признаков в таблице сопряженности 2×2 исследовалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для нахождения отрезной точки по исследуемым показателям применялся ROC-анализ. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ вычислялись с помощью модели бинарной логистической регрессии. Уровень значимости для проверки гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические характеристики больных низкого/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО в ходе 10-летнего наблюдения

	ССО+ (n=85)	ССО- (n=294)	p
Возраст, лет	52,1±6,9	50,9±7,7	нд
Мужчины, %	25	23	нд
Курение, %	7,2	5,6	нд
Отягощенный семейный анамнез, %	38,5	34,6	нд
ИМТ, кг/м ²	29,2 (27,9;30,8)	28,5 (28,1;29,2)	нд
ОТ, см	89,7±18,1	92,3±16,1	нд
САД, мм рт.ст.	130,0 (128,9;138,9)	125,0 (124,9;129,7)	p<0,01
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (79,9;85,7)	80,0 (80,0;82,3)	нд
ЧСС, уд./мин	71,0 (69,9;72,7)	70 (70,3;72,3)	нд
ОХС, ммоль/л	5,99 (5,73;6,31)	5,89 (5,83;6,11)	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,60 (3,42;3,93)	3,69 (3,58;3,84)	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,31 (1,22;1,42)	1,35 (1,35;1,44)	нд
ТГ, ммоль/л	1,67 (1,58;2,01)	1,36 (1,28;1,67)	p<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,26 (5,23;6,22)	5,19 (5,24;5,31)	нд
Креатинин, ммоль/л	69,90 (68,07;77,57)	70,0 (70,39;74,06)	нд

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — обхват талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования СА у больных низкого/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО в ходе 10-летнего наблюдения

	ССО+ (85 человек)	ССО- (294 человек)	p
Наличие АСБ СА, n (%)	74 (87,06%)	229 (77,89%)	0,06*
Количество АСБ в СА	4,0 (2,8;3,9)	3,0 (2,6;3,1)	0,01
Суммарный стеноз СА, %	102,5 (88,1;120,8)	80 (72,5;88,1)	0,01
ТИМ ОСА средняя, мм	0,65 (0,64;0,70)	0,62 (0,62;0,66)	p<0,05

Примечание: * — уровень значимости различия при сравнении с помощью точного критерия Фишера.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонные артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМ — толщина интима-медиа.

Результаты

На момент включения в исследование возраст больных в изучаемой когорте составлял от 35 до 67 лет, средний возраст 51,1±7,5 лет. Артериальной гипертензией страдало 256 участников исследования (67,5%). АСБ от 20% до 50% были выявлены у 303 человек, что составило 79,94% больных.

За 10 лет в изучаемой группе произошло 5 случаев ССС (1,3%), 7 ОИМ (1,8%), 5 случаев нестабильной стенокардии (1,3%), 12 — транскатетеральной баллонной ангиопластики коронарных артерий со стентированием (3,2%), 15 ОНМК (4,0%), 51 госпитализация по сердечно-сосудистым причинам (13,5%). Доля больных, у которых были зарегистрированы те или иные конечные точки (ССО+), составила 22,4% (85 человек).

Основные клинико-демографические характеристики больных, перенесших (ССО+) и не перенес-

ших (ССО-) те или иные ССО, представлены в таблице 1.

При сопоставлении исходных данных было установлено, что группы больных ССО+ и не перенесших ССО (ССО-) отличались по уровню систолического АД (p<0,01) и триглицеридов крови (p<0,05). Уровни диастолического АД, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП), глюкозы, частоты сердечных сокращений, статус курения, пол, возраст больных достоверно не различались.

Ультразвуковые параметры атеросклероза СА представлены в таблице 2. В группе ССО+ были выше ТИМ ОСА 0,65 (0,64;0,70) мм vs 0,62 (0,62;0,66) мм, p<0,05, суммарный стеноз СА 102,5 (88,1;120,8)% vs 80 (72,5;88,1)%, p=0,01, и количество АСБ в СА 4,0 (2,8;3,9) vs 3,0 (2,6;3,1), p=0,01, соответственно. При проведении корреляционного анализа Спирмена

Таблица 3

Взаимосвязь между числом ССО по данным 10-летнего наблюдения и атеросклерозом СА

	№	Spearman	t(N-2)	p
ССО — стеноз правой ВСА	379	0,108	1,887	0,060
ССО — стеноз бифуркации правой ОСА	379	0,167	2,954	0,003
ССО — стеноз левой ОСА	379	0,129	2,254	0,025
ССО — стеноз левой ВСА	379	0,121	2,119	0,035
ССО — стеноз бифуркации левой ОСА	379	0,180	3,184	0,002
ССО — суммарный стеноз СА	379	0,154	2,720	0,007
ССО — число АСБ	379	0,142	2,487	0,013
ССО — ТИМ ОСА	379	0,113	2,074	0,039

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонные артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМ — толщина интима-медиа.

Таблица 4

Параметры, детерминирующие возникновение ССО.
Результаты многофакторного регрессионного анализа

	n	p	β	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Возраст на момент включения	379	0,14	0,113	-0,002	0,015
Пол	379	0,29	-0,078	-0,203	0,060
САД	379	0,14	0,181	-0,001	0,010
ДАД	379	0,37	-0,110	-0,013	0,006
Суммарный стеноз СА	379	0,038	0,149	0,00005	0,0019

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, СА — сонные артерии, САД — систолическое артериальное давление.

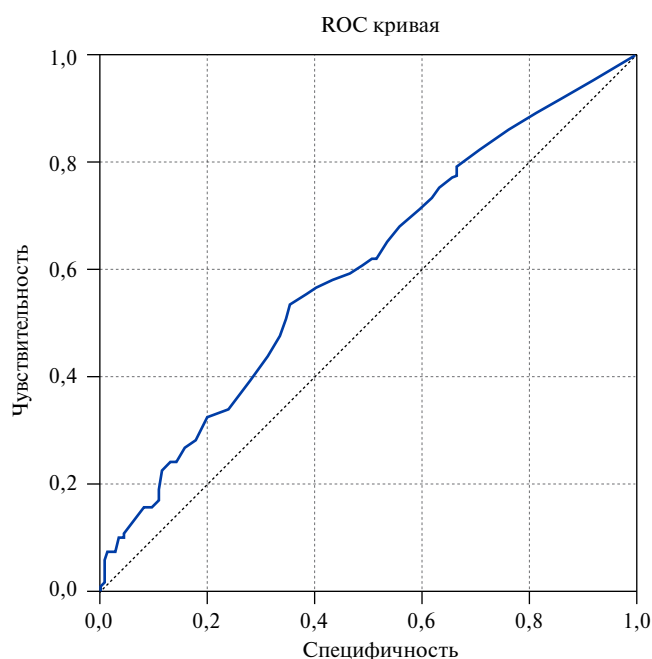


Рис. 1. ROC-кривая модели "Суммарный стеноз СА — ССО".

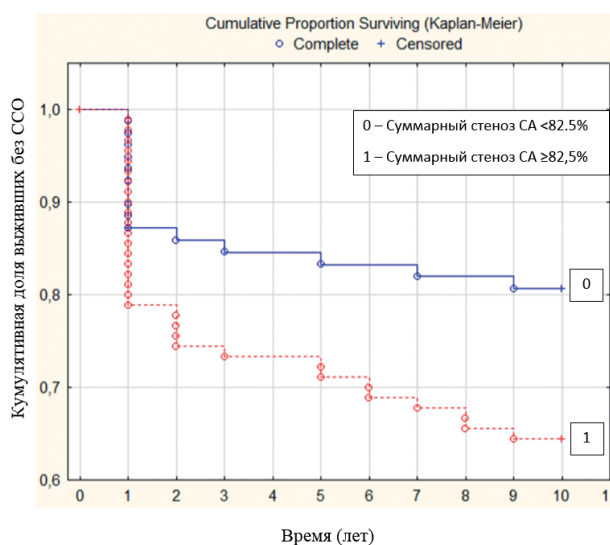


Рис. 2. Кумулятивный риск развития ССО у больных низкого/умеренного риска в зависимости от выраженности атеросклероза СА (кривая Каплана-Мейера).

Примечание: 0 (сплошная линия) — суммарный стеноз СА <82,5%; 1 (пунктирная линия) — суммарный стеноз СА ≥82,5% ($p=0,01$).

Сокращения: СА — сонные артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

были выявлены слабые, но статистически значимые корреляции между выраженностью атеросклероза СА и числом ССО (табл. 3). Выявлена слабая статистически значимая отрицательная корреляция между

суммарным стенозом СА и уровнем ЛВП ($r=-0,122$, $p=0,036$). Не было выявлено достоверных корреляций этого показателя с возрастом, уровнем АД, ОХС, ЛНП, курением.

При проведении многофакторного регрессионного анализа суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО при введении поправки на пол, возраст, систолическое АД и диастолическое АД ($\beta=0,149$; $p=0,038$), но не на показатели липидного профиля (табл. 4).

В результате ROC-анализа была получена “отрезная точка” для суммарного стеноза СА, составившая 82,5%. Площадь под кривой составила $AUC=0,598$, $Std\ Error=0,038$, 95% ДИ 0,524-0,673, $p<0,05$, что является показателем хорошего качества исследуемой модели (рис. 1).

С помощью модели бинарной логистической регрессии было показано, что суммарный стеноз СА $>82,5\%$ увеличивает риск ССО на 79% (ОШ 1,79 (1,103-3,125)). На рисунке 2 показан кумулятивный риск развития ССО у больных низкого/умеренного риска в зависимости от выраженности атеросклероза СА. Кривые Каплана-Мейера, отражающие время, свободное от осложнений, начали расходиться уже через год наблюдения ($p=0,01$).

Обсуждение

Исследуемая когорта больных с расчетным низким и умеренным риском оказалась неоднородной. Уже на начальном этапе исследования обращала на себя внимание большая доля пациентов с субклиническим атеросклерозом СА различной степени выраженности. Частота обнаружения АСБ от 20% до 50% в нашем исследовании у лиц в возрасте от 35 и до 67 лет ($51,1\pm 7,5$ лет) составила $\sim 80\%$. Наличие или отсутствие АСБ у наших больных не определялось выраженностью “классических” факторов риска. Не было выявлено достоверных корреляций с возрастом, уровнем АД, ОХС, ЛНП, курением, выявлена только слабая обратная корреляция с уровнем ЛВП. Исследования российских и зарубежных авторов о распространенности бессимптомного каротидного атеросклероза у лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, подтверждают высокий процент обнаружения АСБ в СА [2-4]. По данным исследования MESA, в котором принимало участие 6779 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 84 лет (средний возраст 62 года) без клинических проявлений атеросклероза, частота выявления АСБ в СА составила 47% [2]. В исследовании PESA в когорте 4184 мужчин и женщин среднего возраста (средний возраст 46 лет) субклинический атеросклероз был выявлен у 63% участников по результатам обследования нескольких сосудистых бассейнов, АСБ в СА обнаруживали у 36% мужчин и у 24% женщин. При этом большинство участников исследования имели низкий риск по шкале SCORE [3]. В исследовании High Risk Plaque BioImage study, в которое вошли 6101 асимптомных лиц в возрасте от 55 до 80 лет (средний возраст 68,8 лет), большинство пациентов имели низкий и сред-

ний риск по Фрамингемской шкале. С помощью нового трехмерного ультразвукового подхода (Volume Plaque Quantification) Sillisen H, et al. выявили 78% АСБ в СА, больше, чем в предыдущих исследованиях [8]. В работе Генкель В. В. и др. каротидные АСБ были выявлены в 73,6% у лиц в возрасте 40-75 лет различного кардиоваскулярного риска, направленных лечащим врачом на дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с целью уточнения риска и/или скрининга гемодинамически значимого поражения СА [9].

Важным вопросом представляется прогностическая ценность выявленных изменений. Исследования последних лет доказали роль выявления наличия АСБ в СА в значимом увеличении ССР [10, 11]. Для практического врача вопрос формулируется так: является ли поводом для назначения статинов выявление по результатам ультразвукового исследования СА АСБ от 20 до 50%? Следует ли этих больных автоматически переносить в группу высокого риска? При наличии у пациента значимой АСБ, под которой понимают стеноз СА $>50\%$, его риск должен быть расценен как очень высокий, о чем свидетельствуют клинические рекомендации последних лет. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ 2021г, обнаружение АСБ по данным ультразвукового исследования СА может рассматриваться как модификатор риска у пациентов с промежуточным риском, когда невозможна оценка коронарного кальциевого индекса [12]. Данных о том, как именно переквалифицируется риск у больных со стенозами от 20% до 50%, недостаточно.

По нашим данным наличие любой АСБ СА в группе больных с ССО по данным 10-летнего наблюдения составило 87%, что было выше, чем у пациентов без ССО и составило 67% ($p=0,06$). Однако факт наличия АСБ в СА также не приводил к значимому увеличению ССР, что может быть связано с недостаточной выборкой пациентов низкого/умеренного риска в нашем исследовании (379 человек). Также, как в нашей работе, в исследовании CAFES-CAVE (2001) оценивали вероятность развития ССО у исходно здоровых лиц низкого риска ($n=13221$) по наличию субклинического атеросклероза в бифуркациях СА и бедренных артерий. Было показано, что риск ССО за 10 лет возрастал на 9% при увеличении ТИМ, на 39% при наличии гемодинамически незначимой АСБ ($<50\%$) и на 81% при наличии клинически значимой АСБ ($\geq 70\%$) [13]. Cournot M, et al. (2009) в своем исследовании получили доказательства увеличения относительного риска ССО в 2,8 раза при наличии АСБ в СА [14]. В дальнейшем метаанализ Den Ruijter HM, et al. (2012) показал, что определение ТИМ не добавляет дополнительной точности прогнозу ССО [15]. Наличие бляшек в СА увеличивало риск смерти

от ССЗ в 2–4 раза у лиц со средним и низким риском в исследовании MONICA [16]. Аналогично, в крупном исследовании MESA, наличие АСБ в СА увеличивало риск возникновения инсульта или переходящего нарушения мозгового обращения в 1,4 раза и риск возникновения ИБС в 1,8 раза в многонациональной группе исходно асимптомных пациентов (средняя продолжительность наблюдения составила 9,5 лет) [2].

Выраженность атеросклероза или атеросклеротическая нагруженность СА может играть важную роль в стратификации ССР [11, 17]. Ультразвуковые параметры, количественно отражающие атеросклеротическую нагруженность СА, были изучены во многих исследованиях — это количество АСБ в СА, суммарная высота АСБ, максимальный стеноз, общая площадь АСБ, общий объем АСБ, а также максимальная высота АСБ. Впервые измерение общего объема бляшки было предложено Spence D в 1990г. В 2002г Spence D, et al. в исследовании с участием 1686 лиц с ранним развитием каротидного атеросклероза или ОНМК в анамнезе при проспективном наблюдении показали, что суммарная площадь АСБ, соответствующая верхнему квартилю, ассоциируется с повышением риска ОИМ, ОНМК или ССС в ближайшие 2,5 года в 3,5 раза независимо от основных факторов риска ССЗ. Эти результаты были подтверждены в крупном норвежском исследовании Tromsø (2007, 2011гг). В популяционной выборке >6 тыс. исходно здоровых лиц в возрасте от 55 до 74 лет была выявлена прямая связь между величиной суммарной площади бляшек в СА и возникновением инфаркта миокарда и инсульта, медиана наблюдения составила 10,8 лет. В первой российской работе АТЕРОГЕН-Иваново [18] атеросклеротическая нагруженность СА определялась количеством АСБ, максимальным стенозом, суммарным стенозом СА. В исследование вошли 1100 пациентов преимущественно низкого и умеренного риска (28,2% и 54,8%, соответственно), однако значительная часть имела высокий и очень высокий риск, медиана наблюдения составила 3,8 года. Авторы статьи пришли к выводу, что достаточно оценивать только максимальный стеноз и количество АСБ. У мужчин значимым является наличие хотя бы одной АСБ со стенозом $\geq 25\%$, а у женщин прогностически неблагоприятна любая АСБ. Наличие АСБ в СА в 8,5 раз увеличивало риск ССО в популяции.

В исследовании BioImage, в котором участвовали >6 тыс. асимптомных лиц со средним периодом наблюдения 3 года, было показано, что общая площадь бляшки, оцененная с помощью трёхмерного ульт-

развукового исследования и программного модуля VPQ (Volume Plaque Quantification), показала те же результаты, что и максимальная высота АСБ. А именно, увеличение максимальной толщины каротидной бляшки было связано с почти двукратным увеличением первичных серьезных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков = 1,96; $p=0,015$) и более чем 3-кратным увеличением вторичных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков = 3,13; $p<0,001$) [19]. Кроме того, BioImage показало, что атеросклеротическая нагруженность в СА является таким же прогностическим фактором будущих сердечно-сосудистых событий, как и коронарный кальциевый индекс.

Суммарный стеноз, рассмотренный в нашей работе, отражает косвенно суммарную максимальную высоту АСБ, выраженную в процентах, и является простым методом измерения атеросклеротической нагруженности. Мы рассматривали количество бляшек в 6-ти сегментах СА — ОСА, область бифуркации, ВСА справа и слева и оценивали суммарный стеноз АСБ на этих участках. В подгруппе пациентов, перенесших ССО в течение 10-летнего наблюдения, достоверно выше были количество АСБ в изучаемых сегментах СА — 4 vs 3 ($p<0,01$) и суммарный стеноз 102,5% vs 80% ($p<0,01$), а также ТИМ ОСА 0,65 мм vs 0,62 мм ($p<0,05$) по сравнению с лицами без ССО. По результатам проведенного нами регрессионного анализа было показано, что суммарный стеноз СА $>82,5\%$ почти в 2 раза увеличивает риск ССО у пациентов низкого/умеренного риска по данным 10-летнего наблюдения (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,103–3,125). По нашим данным суммарный стеноз СА имеет большую предсказательную ценность, чем наличие АСБ, количество сегментов с АСБ и ТИМ ОСА, поскольку только этот ультразвуковой показатель был независимым предиктором развития ССО у наших больных по данным 10-летнего наблюдения.

Заключение

Наличие субклинического атеросклероза вносит дополнительный вклад в определение риска ССО, делая его больше расчетного, что необходимо учитывать при разработке стратегии первичной профилактики. Суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО у больных с риском по SCORE $<5\%$.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
- Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131:2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
- Urazalina SZh, Yarovaya EB, Boytsov SA, et al. Algorithm for screening patients for carotid artery duplex ultrasound imaging to detect subclinical atherosclerosis. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(5):29-35. (In Russ.) Уразалина С.Ж., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. и др. Алгоритм отбора пациентов на дуплексное сканирование сонных артерий для выявления субклинического атеросклероза. *Профилактическая медицина*. 2012;15(5):29-35.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR, et al. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220:128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
- Grubic N, Colledanchise KN, Liblik K, et al. The role of carotid and femoral plaque burden in the diagnosis of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:121. doi:10.1007/s11886-020-01375-1.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
- Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:681-9. doi:10.1016/j.jcmg.2012.03.013.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, et al. Factors associated with atherosclerotic plaque echogenicity in patients aged 40-64 with carotid atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2021;61(6):35-40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;61(6):35-40. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1536.
- Paraskevas KI, Silleesen HH. Carotid atherosclerosis markers and adverse cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2020;307:178. doi:10.1016/j.ijcard.2019.10.047.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2441. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А. и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2441. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001;156:379-87. doi:10.1016/s0021-9150(00)00665-1.
- Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou J, et al. Additional Prognostic Value of Three Tests for Coronary Risk Assessment: Results. *Am Heart J*. 2009;158:845-51. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.017.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
- Johri AM, Behl P, Héty M-F, et al. Carotid ultrasound maximum plaque height-a sensitive imaging biomarker for the assessment of significant coronary artery disease. *Echocardiography*. 2016;33:281-9. doi:10.1111/echo.13007.
- Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):34-9. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.
- Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(9):1042-50. doi:10.1093/ehjci/jex239.

Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома

Чубыкина У. В., Ежов М. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Покровский С. Н.

Цель. Оценить частоту семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и гиперлипопротеидемии(а) (гиперЛп(а)) у больных с ранней манифестацией острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование включено 120 пациентов с развитием ОКС до 60 лет (средний возраст 53 ± 7 лет, 104 (87%) мужчины) и 44 человека из группы сравнения без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и дислипидемии (средний возраст 48 ± 11 лет, 19 (43%) мужчин). Всем больным с ОКС выполнена коронарная ангиография. Показатели липидного профиля и липопротеид(а) (Лп(а)) определяли у всех пациентов.

Результаты. Частота гиперЛп(а) у пациентов с преждевременной манифестацией ОКС составила 41% ($n=49$), потенциальной СГХС — 25% ($n=30$), сочетания СГХС и гиперЛп(а) — 13% ($n=15$). В группе сравнения повышенная концентрация Лп(а) выявлена у 14% ($n=6$). Согласно анализу кривых операционных характеристик, уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл обладал максимальной значимостью для оценки вероятности наличия ОКС с чувствительностью 40% и специфичностью 86% (площадь под кривой 0,6; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,5-0,7, $p < 0,05$), а уровень Лп(а) ≥ 15 мг/дл ассоциировался с поражением двух и более коронарных артерий с чувствительностью 67% и специфичностью 65% (площадь под кривой 0,7; 95% ДИ: 0,6-0,7, $p < 0,01$). При логистическом регрессионном анализе возраст (отношение шансов (ОШ) 1,1; 95% ДИ: 1,0-1,2, $p < 0,05$), курение (ОШ 7,5; 95% ДИ: 2,5-22,0, $p < 0,001$) и уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл (ОШ 6,7; 95% ДИ: 1,1-39,7, $p < 0,05$) независимо связаны с ранним развитием ОКС. Только уровень Лп(а) ≥ 15 мг/дл ассоциировался с многососудистым поражением коронарных артерий у этих пациентов (ОШ 3,8; 95% ДИ: 1,52-9,74, $p < 0,01$).

Заключение. Каждый четвертый пациент с ранней манифестацией ОКС имеет СГХС, почти каждый второй — гиперЛп(а), и каждый восьмой — сочетание СГХС и гиперЛп(а). ГиперЛп(а) ассоциирована с развитием ОКС до 60 лет и с наличием у этих больных многососудистого поражения коронарных артерий.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, липопротеид(а), острый коронарный синдром.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Чубыкина У. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2760-2792, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии им. В. Н. Смирнова, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Клесарева Е. А. — к.м.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии им. В. Н. Смирнова, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тмоян Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Покровский С. Н. — д.б.н., руководитель лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии им. В. Н. Смирнова, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

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

гиперЛп(а) — гиперлипопротеидемия(а), ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, Лп(а) — липопротеид(а), ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 03.05.2022

Рецензия получена 10.05.2022

Принята к публикации 10.05.2022



Для цитирования: Чубыкина У. В., Ежов М. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Покровский С. Н. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041. EDN YNDJHY

Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome

Chubykina U. V., Ezhov M. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Pokrovsky S. N.

Aim. To evaluate the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) and hyperlipoproteinemia(a) (HLP(a)) in patients with premature acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 120 patients with ACS up to 60 years (mean age, 53 ± 7 years, 104 (87%) men) and 44 people from the comparison group without atherosclerotic cardiovascular diseases and dyslipidemia (mean age, 48 ± 11 years, 19 (43%) men). All patients with ACS underwent coronary angiography. The lipid profile and lipoprotein(a) (Lp(a)) were determined in all patients.

Results. The prevalence of HLP(a) in patients with premature manifestation of ACS was 41% ($n=49$), possible FH — 25% ($n=30$), combination of FH and HLP(a) — 13% ($n=15$). In the comparison group, an increased concentration of Lp(a) was detected

in 14% ($n=6$). Based on the analysis of operating characteristic curves, Lp(a) ≥ 30 mg/dL had the maximum significance for ACS with a sensitivity of 40% and a specificity of 86% (area under the curve, 0,6; 95% confidence interval (CI), 0,5-0,7, $p < 0,05$), and Lp(a) ≥ 15 mg/dL was associated with two or more coronary artery lesions with a sensitivity of 67% and a specificity of 65% (area under the curve, 0,7; 95% CI, 0,6-0,7, $p < 0,01$). On logistic regression analysis, age (odds ratio (OR) 1,1; 95% CI, 1,0-1,2, $p < 0,05$), smoking (OR, 7,5; 95% CI, 2,5-22,0, $p < 0,001$) and Lp(a) ≥ 30 mg/dL (OR, 6,7; 95% CI, 1,1-39,7, $p < 0,05$) are independently associated with premature ACS. Only Lp(a) ≥ 15 mg/dL was associated with multivessel coronary artery disease in these patients (OR, 3,8; 95% CI, 1,52-9,74, $p < 0,01$).

Conclusion. Every fourth patient with premature ACS has FH, while almost every second has HLP(a), and every eighth has a combination of FH and HLP(a). HLP(a)

is associated with ACS up to 60 years of age and multivessel coronary artery disease in these patients.

Keywords: familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a), acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Chubykina U. V.* ORCID: 0000-0003-2760-2792, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Afanas'eva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Klesareva E. A.

ORCID: 0000-0002-0682-8699, Tmoyan N. A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: uliankachubykina@gmail.com

Received: 03.05.2022 **Revision Received:** 10.05.2022 **Accepted:** 10.05.2022

For citation: Chubykina U. V., Ezhov M. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Pokrovsky S. N. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041. EDN YNDJHY

Российская Федерация (РФ) относится к странам с высокими показателями сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, что во многом обусловлено недооценкой значимости наследственных нарушений липидного обмена, таких как семейная гиперхолестеринемия (СГХС) и гиперлипопротеидемия(а) (гиперЛп(а)). СГХС и повышенный уровень липопротеида(а) (Лп(а)) являются генетически детерминированными нарушениями липидного обмена, которые связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Около 1,4 млрд человек во всем мире имеют уровень Лп(а) >50 мг/дл [2], ~30 млн лиц — СГХС [3] и не <10 млн — сочетание СГХС и гиперЛп(а). Учитывая анализ исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), определяющего распространенность СГХС в 13 регионах РФ как 1:173 (95% доверительный интервал (ДИ): 1:208-1:145), можно предполагать, что число пациентов с СГХС в нашей стране может превышать 840 тыс. человек [4]. По данным консорциума BiomaCaRe, медиана Лп(а) в европейских исследованиях (7 когорт из 5 стран) составила 8,7 [3,9;19,1] мг/дл, средний уровень 15,8±18 мг/дл [5]. Субанализ исследования ЭССЕ-РФ показал, что в России медиана распределения выше и достигает 11,1 [4,8;26,8], средний уровень 22,4 мг/дл [6].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, настороженность в отношении СГХС должен вызвать пациент с ранним развитием ИБС (моложе 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин), при выявлении внешних проявлений в виде ксантом, высокого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (>5 ммоль/л у взрослых) и имеющий родственников с ранним развитием ССЗ [7]. Предполагаемый риск преждевременного ССЗ у пациентов с СГХС в 20 раз выше, чем в популяции, а развитие в течение жизни сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 4 раза более вероятно, чем у пациентов с аналогичными факторами риска (ФР), но без СГХС [8]. При ранней диагно-

стике и лечении СГХС риск ССО снижается на 80% [9]. Несмотря на накопленные знания и достижения в диагностике и лечении, данные об истинной распространенности СГХС отсутствуют в 90% стран мира [3].

Повышенный уровень Лп(а) является независимым ФР ССЗ [1]. Лп(а) участвует в процессах атерогенеза, тромбоза и воспаления. Метаанализ 36 проспективных исследований (n=126634) выявил повышение риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 15-25% у лиц с повышенной концентрацией Лп(а) [10]. Наличие гиперЛп(а) в крови в сочетании с клиническим диагнозом СГХС ассоциируется с увеличением риска ИМ более чем в 5 раз [11]. В 2019г Европейское общество кардиологов представило рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, где приравнивает людей с уровнем Лп(а) >180 мг/дл к пациентам с гетерозиготной СГХС по риску развития атеросклеротических ССЗ [7]. Кроме того, рекомендовано измерение Лп(а) по меньшей мере 1 раз в жизни у каждого человека с целью выявления пациентов с очень высоким уровнем Лп(а) [7].

Таргетный (прицельный) скрининг направлен на поиск наследственных дислипидемий у взрослых с преждевременным развитием ССЗ. Исследования по оценке частоты СГХС и гиперЛп(а) у больных с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) до 60 лет являются актуальными и направлены на решение задач по глобальному воздействию на ФР атеросклероза в России.

Материал и методы

В исследование включены 120 больных в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших стационарное лечение в отделении интенсивной терапии “НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова” в период с 2017 по 2019гг, и 44 человека без атеросклеротических ССЗ и нарушений липидного обмена (группа сравнения). Критериями исключения являлись гипотиреоз с увеличением уровня тиреотропного гормона выше 2 верхних границ нормы, декомпенсированный са-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ранним развитием ОКС и группы сравнения

Показатель	ОКС, n=120	Группа сравнения, n=44	p
Мужчины	104 (87%)	19 (43%)	<0,001
Возраст, лет	53±7	48±11	<0,05
Ожирение	49 (41%)	28 (64%)	<0,01
Артериальная гипертензия	95 (79%)	35 (80%)	1,0
Курение	94 (78%)	13 (30%)	<0,001
Сахарный диабет	30 (25%)	6 (14%)	0,1
Липидный профиль			
Общий холестерин, ммоль/л	5,3±1,5	4,5±0,9	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,3	1,2±0,3	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,0±1,1	1,6±1,1	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,3±1,4	2,5±0,7	<0,001
Липопротеид(а), мг/дл	23 [7;55]	12 [6;23]	<0,01
ХС ЛНП _{корр. Лп(а)} , ммоль/л	3,0±1,4	1,4±0,8	<0,01
Статины	60 (50%)	13 (30%)	<0,05

Примечание: данные представлены как M±SD, где M — среднее, SD — стандартное отклонение, и n (%), или медианы (интерквартильный интервал).

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр. Лп(а)} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по холестерину, входящему в липопротеид(а).

харный диабет, печеночная недостаточность 2-4 стадии, снижение скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса.

У всех пациентов выполнены сбор анамнеза и объективное обследование с целью выявления классических ФР атеросклероза, ксантом, инструментальное обследование, включая коронарную ангиографию. Стенозирующим атеросклерозом являлось сужение просвета коронарных артерий (КА) ≥50% по диаметру в поперечном сечении сосуда.

Постановка диагноза нестабильной стенокардии и ИМ с и без подъемов сегментов ST проводилась в соответствии с текущими российскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ОКС.

Для выявления пациентов с определенным и вероятным диагнозом СГХС были применены критерии голландских липидных клиник, описанные в последних Европейских рекомендациях по дислипидемии [7]. При постановке диагноза учитывались отягощенная наследственность по раннему развитию ССЗ и СГХС у близких родственников, персональная история заболевания (наличие и время возникновения атеросклеротических ССЗ), данные о наличии сухожильных ксантом и липоидной дуги роговицы, максимальный уровень ХС ЛНП. Пациенты, имеющие ≥9 баллов, соответствовали определенному диагнозу СГХС, от 6 до 8 баллов — вероятному диагнозу СГХС, от 3 до 5 баллов — возможному диагнозу СГХС.

Взятие образца венозной крови для проведения биохимического анализа выполняли при по-

ступлении. Проводился общий клинический анализ крови, а также определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) с использованием наборов (“Bioscon”, Германия). Концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридляльда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (ммоль/л). Концентрацию Лп(а) измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана vs Лп(а) человека, валидированного относительно коммерческих наборов [12]. Концентрацию Лп(а) ≥30 мг/дл расценивали как гиперЛп(а). Уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{корр. Лп(а)}), учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по модифицированной формуле Фридляльда [13]: $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр. Лп(а)}} (\text{ммоль/л}) = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)} (\text{мг/дл}) / 38,7$.

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета “MedCalc” (Бельгия). Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении данных или медианы [25%;75%]. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна-Уитни/Краскела-Уоллиса для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения частотных показателей между группа-

ми использовали точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи исследуемых параметров использовали метод Спирмена. Пороговые значения различных биохимических маркеров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). При многофакторном анализе использовали метод логистической регрессии, в модель вводили ФР, продемонстрировавшие связь в однофакторном анализе. Пороговые значения Лп(а), определение их чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика больных с ОКС до 60 лет и группы сравнения.

В группе ОКС было больше мужчин, и возраст был выше, чем в группе сравнения, чаще было курение, но реже ожирение. У больных с ОКС концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛНП, Лп(а) и ХС ЛНП_{корр.} Лп(а) были выше, но ниже уровень ХС ЛВП. У пациентов с ранним развитием ОКС высокая гиперЛп(а) была в 2 раза чаще.

Среди 120 госпитализированных с ОКС в отделение интенсивной терапии больных, ранее перенесли ИМ 46 (38%) больных, 105 (88%) пациентам прове-

дено эндоваскулярное лечение КА при поступлении, у 26 (22%) коронарное вмешательство была проведено ранее 2 и более раз. Диагноз нестабильной стенокардии установлен у 45 (37%) пациентов, у 33 (28%) больных диагностирован ИМ без подъема сегмента ST, и 42 (35%) — ИМ с подъемом сегмента ST.

При применении критериев голландских липидных клиник 30 (25%) пациентов соответствовали диагнозу потенциальной СГХС: возможная — 9%, вероятная — 14%, определенная — 2% (рис. 1).



Рис. 1. Распределение больных с развитием ОКС в зависимости от критериев СГХС (n=120).

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от наличия СГХС и гиперЛп(а)

ОКС, n=120				Группа сравнения, n=44	
-СГХС, n=90 (75%)		+СГХС, n=30 (25%)			
-Лп(а)	+Лп(а)	-Лп(а)	+Лп(а)	-Лп(а)	+Лп(а)
n=56 (62%)	n=34 (38%)	n=15 (50%)	n=15 (50%)	n=38 (86%)	n=6 (14%)

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, Лп(а) — липопротеид(а), ОКС — острый коронарный синдром.

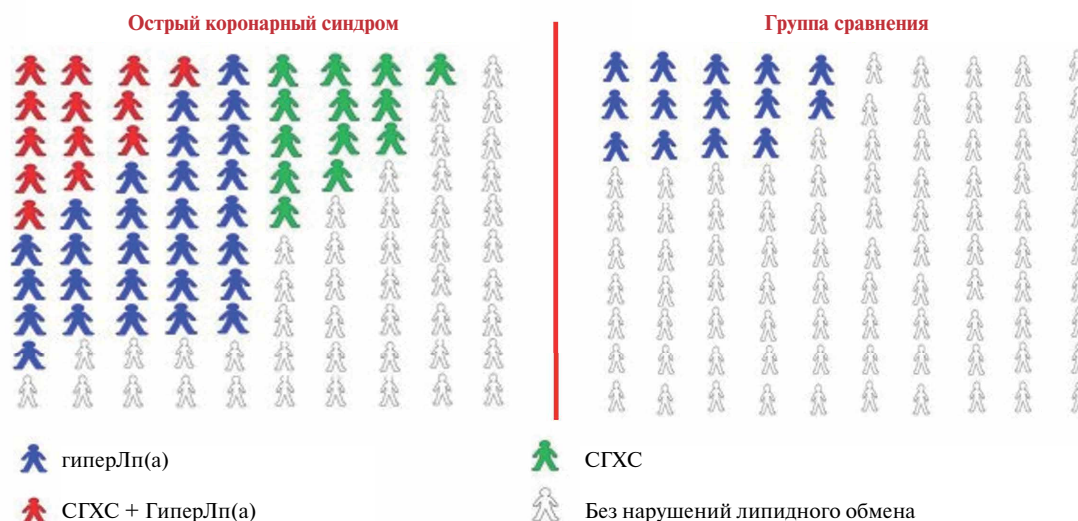


Рис. 2. Характеристика больных в зависимости от наличия СГХС и гиперЛп(а).

Сокращения: гиперЛп(а) — гиперлипопротеидемия(а), СГХС — семейная гиперхолестеринемия.

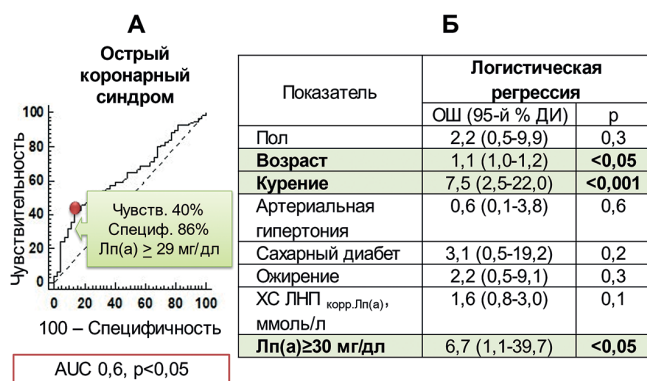


Рис. 3. А — кривая операционных характеристик концентрации Лп(а) для прогнозирования ОКС (площадь под кривой 0,6, 95% ДИ: 0,5-0,7, p<0,05). **Б** — факторы, ассоциированные с преждевременным развитием ОКС.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеид(а), ОШ — отношение шансов, ХС ЛНП_{корр. Лп(а)} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по холестерину, входящему в липопротеид(а).

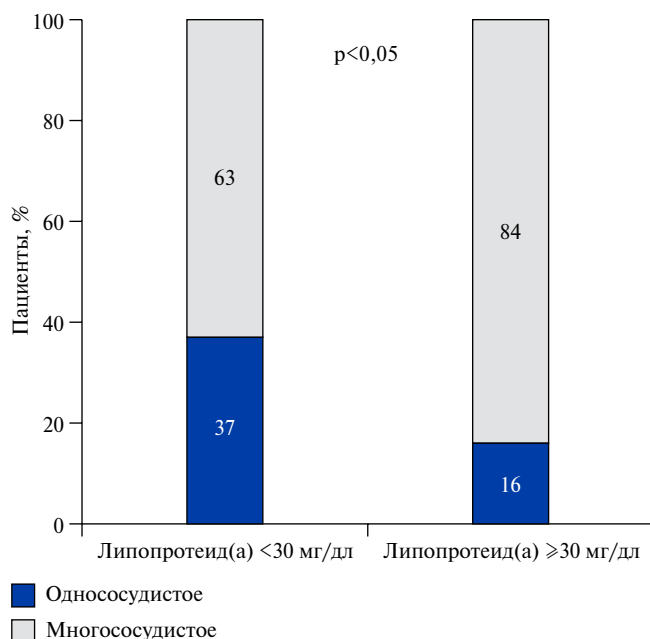


Рис. 4. Связь гиперЛп(а) с тяжестью атеросклеротического поражения КА.

При сравнении клинико-анамнестических характеристик пациентов с ОКС в зависимости от наличия СГХС пациенты не различались по полу, возрасту, классическим ФР атеросклероза (гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение) и клиническому течению ОКС. Больные с СГХС чаще знали о наличии у них заболевания, имели отягощенный семейный анамнез по ССЗ и принимали статины (p<0,001 для всех). Уровни ОХС, ХС ЛНП были значимо выше у пациентов с СГХС (p<0,0001 для всех).

Среди пациентов без СГХС и ранее перенесенным ИМ 37 (79%) человек принимали статины, к моменту госпитализации уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л был у 4 (10%) пациентов. Среди паци-

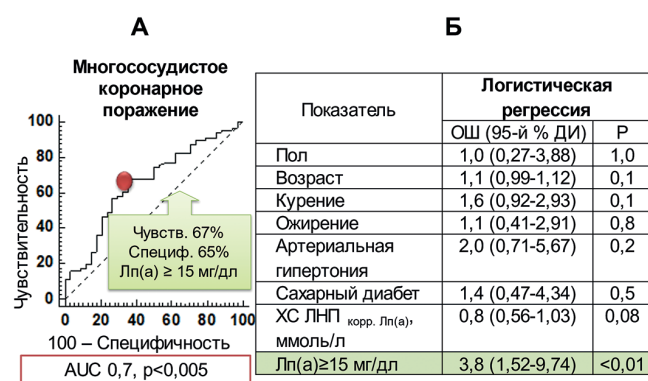


Рис. 5. А — кривая операционных характеристик максимальной концентрации Лп(а) для прогнозирования многососудистого поражения КА у пациентов с преждевременным развитием ОКС (площадь под кривой 0,66; 95% ДИ: 0,6-0,7; p<0,005). **Б** — факторы, ассоциированные с многососудистым поражением КА у больных с ОКС до 60 лет.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеид(а), ОШ — отношение шансов, ХС ЛНП_{корр. Лп(а)} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по холестерину, входящему в липопротеид(а).

ентов с СГХС и ранее перенесенным ИМ — 8 (67%) принимали статины, целевого уровня ХС ЛНП не достиг ни один больной.

В таблице 2 представлена характеристика больных в зависимости от наличия СГХС и гиперЛп(а) с ОКС, и 44 пациентов из группы сравнения в зависимости от уровня Лп(а).

Каждый четвертый больной с ранним развитием ОКС имел СГХС, почти каждый второй гиперЛп(а) и сочетание СГХС и гиперЛп(а) каждый восьмой больной. В группе сравнения только каждый седьмой пациент имел повышенную концентрацию Лп(а) (рис. 2).

Согласно кривой операционных характеристик уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл обладал максимальной значимостью для оценки вероятности наличия ОКС с чувствительностью 40% и специфичностью 86% (рис. 3). При логистическом регрессионном анализе возраст, курение и уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл были независимо связаны с преждевременным развитием ОКС (рис. 3).

Проведен сравнительный анализ клинических и биохимических характеристик пациентов с ОКС в зависимости от уровня Лп(а). ГиперЛп(а) выявлена у 49 (41%) пациентов, уровень Лп(а) <30 мг/дл имел 71 (59%) больной. Между группами не выявлено различий по частоте классических ФР атеросклероза, клиническому течению ОКС и виде реваскуляризации миокарда. У пациентов с уровнем Лп(а) <30 мг/дл сахарный диабет встречался чаще (23 (32%) в сравнении с 7 (14%), p<0,05). У пациентов с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл чаще встречалось многососудистое поражение КА (рис. 4).

В таблице 3 представлена характеристика больных в зависимости от количества пораженных КА.

Таблица 3

Характеристика больных с одно- и многососудистым поражением КА (n=120)

Показатели	Однососудистое поражение, n=34 (28%)	Многососудистое поражение, n=86 (74%)	p
Мужской пол	28 (82%)	76 (88%)	0,4
Возраст, лет	51±8	54±7	0,09
Ожирение	14 (41%)	35 (41%)	1,0
Курение	22 (65%)	72 (84%)	<0,05
Артериальная гипертензия	23 (68%)	72 (84%)	0,08
Хроническая болезнь почек	0	10 (12%)	0,06
Гиперхолестеринемия в анамнезе	8 (24%)	58 (67%)	<0,001
Семейная гиперхолестеринемия	8 (24%)	22 (26%)	1,0
Сахарный диабет	8 (24%)	22 (26%)	1,0
Стенокардия напряжения	19 (56%)	69 (80%)	<0,01
Нестабильная стенокардия	10 (29%)	35 (41%)	0,3
Инфаркт миокарда	24 (71%)	51 (59%)	0,3
ИМбпST	9 (27%)	24 (28%)	1,0
ИМпST	15 (44%)	27 (31%)	0,2
Перенесённый инфаркт миокарда	4 (12%)	42 (49%)	<0,001
Возраст манифестация ИБС, лет	50±8	50±8	0,7
Повторное ЧКВ	1 (3%)	25 (29%)	<0,001
Коронарное шунтирование	0 (0%)	18 (21%)	<0,01
ОНМК/ТИА	1 (3%)	10 (12%)	0,2
Липидный профиль			
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,4	5,2±1,6	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,1±1,1	1,9±1,0	0,4
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,0±0,3	0,06
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5±1,3	3,2±1,5	0,2
Лп(а), мг/дл	12 [5;29]	28 [10;61]	<0,01
ХС ЛНП _{корр. Лп(а)} , ммоль/л	3,4±1,2	2,9±1,5	0,4
Статины	9 (26%)	51 (59%)	<0,01

Примечание: данные представлены как M±SD, где M — среднее, SD — стандартное отклонение, и p (%) , или медианы (интерквартильный интервал).

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, Лп(а) — липопротеид(а), ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр. Лп(а)} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по холестерину, входящему в липопротеид(а), ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Больные с многососудистым поражением КА чаще курили, имели ГХС, ранее перенесли ИМ, стентирование и шунтирование КА. У пациентов с однососудистым поражением КА уровень ОХС был выше, но они реже принимали статины.

С помощью анализа кривой операционных характеристик была проведена проверка чувствительности и специфичности уровня Лп(а) в отношении его связи с многососудистым поражением КА (рис. 5). Концентрация Лп(а) >15 мг/дл ассоциировалась с наличием поражения двух и более КА с чувствительностью 67% и специфичностью 65%. По данным логистического регрессионного анализа, лишь уровень Лп(а) >15 мг/дл ассоциировался с многососудистым поражением КА у пациентов с преждевременным ОКС (рис. 5).

Таким образом, у каждого четвертого больного с манифестацией ОКС до 60 лет встречается по-

тенциальная СГХС, почти каждый второй имеет гиперЛп(а) и комбинацию этих нарушений липидного обмена каждый восьмой больной. Концентрация Лп(а) >29 мг/дл ассоциирована с преждевременным развитием ОКС, а уровень Лп(а) ≥15 мг/дл — с многососудистым поражением КА у пациентов с развитием ОКС до 60 лет.

Обсуждение

СГХС является второй наиболее распространенной моногенной причиной наследственных нарушений липидного обмена после гиперЛп(а). У пациентов с ИБС распространенность СГХС в 10 раз выше в сравнении с общей популяцией, и в 20 раз выше среди пациентов с преждевременной ИБС [3]. Высокая распространенность СГХС у пациентов с ИБС свидетельствует о целесообразности таргетного скрининга в отделениях интенсивной терапии [3]. Недавно проведен метаанализ 22 исследований

[14] с целью оценки частоты вероятной и определенной СГХС у пациентов с ОКС. Вне зависимости от возраста частота вероятной/определенной СГХС среди пациентов с ОКС составила 4,7% (95% ДИ: 3,0-7,3%), у пациентов моложе 60 лет частота достигала 7,3% (95% ДИ: 5,3-10,0%) и увеличивалась до 13,7% (95% ДИ: 8,2-22,1%) у больных моложе 45 лет. Таким образом, из общего количества больных с ОКС у 1 из 21 имеется определенная/вероятная СГХС, в возрасте до 60 лет у 1 из 14 и в возрасте до 45 лет — у 1 из 7 [14]. Согласно полученным нами данным, каждый четвертый больной с ранней манифестацией ОКС имел потенциальный диагноз СГХС. По критериям голландских липидных клиник 30 (25%) пациентов соответствовали диагнозу потенциальной СГХС: возможная — 9%, вероятная — 14%, определенная — 2%. Выявленная в нашем исследовании частота определенной и вероятной СГХС (16%) у больных с ранним ОКС в 2 раза превышает данные из этого метаанализа (7,3%), что, вероятно, объяснимо большей распространенностью СГХС в РФ, чем в других популяциях [3, 4].

Также в нашей работе изучалась эффективность прицельного скрининга на гиперЛп(а) у пациентов с преждевременным развитием ОКС (средний возраст 53 ± 7 лет, 81% мужчины, 49 (41%) больных уровень Лп(а) был >30 мг/дл). В австралийское исследование [15] по оценке частоты СГХС и гиперЛп(а) было включено 316 пациентов (средний возраст 61 год, 70% мужчины), из них 163 (51,6%) больных имели преждевременное развитие ИБС. Уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл и СГХС были выявлены у 27,0% и 11,6% пациентов, соответственно, оба нарушения липидного обмена — у 4,4% больных. В нашем исследовании выявлена более высокая частота гиперЛп(а), СГХС и их сочетания, но средний возраст пациентов был моложе, чем в австралийском исследовании (53 ± 7 vs 61 ± 14 лет, соответственно), и за пороговое значение приняты более низкие концентрации Лп(а) (30 мг/дл vs 50 мг/дл в австралийском исследовании). Таким образом, таргетный скрининг пациентов на гиперЛп(а) и СГХС среди больных с ОКС является эффективным и позволяет выявить новых пациентов для дальнейшего проведения каскадного скрининга родственников.

В китайском исследовании, включившем 348 пациентов с ОКС (средний возраст 60 ± 12 лет, 80% мужчины) и 531 больного со стабильной ИБС (средний

возраст 61 ± 10 лет, 75% мужчины), проанализировано влияние Лп(а) на клиническое течение ИБС и тяжесть атеросклеротического поражения КА у пациентов с ИБС [16]. Больные были разделены на группы с Лп(а) ≥ 30 мг/дл ($n=191$) и Лп(а) <30 мг/дл ($n=340$). Как и в нашем исследовании, в группах с Лп(а) <30 мг/дл и Лп(а) ≥ 30 мг/дл не выявлено различий по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения, гипертонии. В модели логистического регрессионного анализа пол (отношение шансов (ОШ) 3,21, 95% ДИ: 1,41-7,31), возраст (ОШ 1,06, 95% ДИ: 1,03-1,09), уровни ХС ЛНП (ОШ 1,43, 95% ДИ: 1,02-2,01) и Лп(а) (ОШ 2,44, 95% ДИ: 1,21-4,95) были ассоциированы с ИБС. Пациенты с гиперЛп(а) имели более тяжелый атеросклероз согласно шкале Gensini, в сравнении с больными, у которых уровень Лп(а) был <30 мг/дл (52 ± 35 vs 44 ± 27 баллов) [16]. Нами показано, что уровень Лп(а) ≥ 15 мг/дл ассоциируется с многосудистым поражением КА у больных с ОКС. Таким образом, среди молодых пациентов с ОКС СГХС и гиперЛп(а) встречаются часто и связаны с тяжестью атеросклеротического поражения КА.

Заключение

В настоящее время имеется большое количество исследований, демонстрирующих связь СГХС и гиперЛп(а) с атеросклеротическими ССЗ. Однако, несмотря на глобальный призыв всех международных сообществ к выявлению пациентов с этими нарушениями липидного обмена, лишь малая доля больных идентифицирована и получает гиполипидемическую терапию.

В выполненной работе таргетный скрининг на СГХС и гиперЛп(а) продемонстрировал высокую распространенность этих нарушений липидного обмена у пациентов с преждевременной манифестацией ОКС, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Наличие значимой ассоциации между концентрацией Лп(а) с ИБС и многосудистым поражением КА, продемонстрированной в нашем исследовании, указывает на необходимость определения концентрации Лп(а) у всех больных. Уровень Лп(а) следует учитывать при разработке алгоритмов по ведению пациентов с ИБС, в особенности у пациентов с СГХС.

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

Литература/References

1. Vuorio A, Watts GF, Schneider WJ, et al. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med.* 2020;287(1):2-18. doi:10.1111/joim.12981.
2. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):177-92. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.014.
3. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2553-66. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057.
4. Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, et al. Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants.

- Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):24-32. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А. и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):24-32. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-175.
5. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2490-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx166.
 6. Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, et al. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612-21. (In Russ.) Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А. и др. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(5):612-21. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621.
 7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 8. Villa G, Wong B, Kutikova L, et al. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(4):274-80. doi:10.1093/ehjqcco/qcx011.
 9. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92. doi:10.1161/CIR.0000000000000297.
 10. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412-23. doi:10.1001/jama.2009.1063.
 11. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):577-87. doi:10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
 12. Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, Pokrovsky SN. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bull Exp Biol Med*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
 13. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in "Lipoprotein(a)" ed. Scanu A.M. Academic Press. San Diego. 1990. C.151-75. ISBN-13: 978-0126209907. ISBN-10: 0126209901.
 14. Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35(10):1322-31. doi:10.1016/j.cjca.2019.06.017.
 15. Ellis KL, Pang J, Chieng D, et al. Elevated lipoprotein(a) and familial hypercholesterolemia in the coronary care unit: Between Scylla and Charybdis. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):378-84. doi:10.1002/clc.22880.
 16. Ma Y, Rao J, Long J, et al. Correlation of lipoprotein(a) with clinical stability and severity of coronary artery lesions in patients with coronary artery disease. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019;39(2):235-40. Chinese. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.02.17.

Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9

Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Петрова Т. С., Барбараш О. Л.

Цель. Оценить у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) эффективность и безопасность применения комбинированной липидснижающей терапии в составе с ингибитором PCSK9 на протяжении 6 мес. наблюдения.

Материал и методы. В проспективное открытое одноцентровое поисковое научное исследование с активным лечением включено 5 амбулаторных пациентов очень высокого ССР, имевших в 80% анамнез ишемической болезни сердца, 20% — заболевания периферических артерий, 60% — постинфарктный кардиосклероз. Главным критерием включения являлось недостижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $<1,4$ ммоль/л на фоне высокоинтенсивной монотерапии статинами в максимально переносимых дозах или комбинированной терапии с эзетимибом. На регулярной основе все включенные пациенты принимали аторвастатин 40–80 мг/сут. или розувастатин 20–40 мг/сут., или питавастатин 2–4 мг/сут., 2 пациента получали статин в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 6 мес.: каждые 2 нед. под контролем липидограммы выполнялись подкожные инъекции алирокумаба в дозе 150 мг/мл. Дополнительно оценивались клинические и лабораторные показатели безопасности терапии.

Результаты. Через 6 мес. на фоне применения комбинированной липидснижающей терапии с применением алирокумаба достигнуто снижение медиан ХС ЛНП с 4,3 (4,11–4,67) до 1,27 (1,06–1,47) ($p=0,001$) ммоль/л, общего холестерина с 6,1 (6–7) до 3,7 (3,5–3,9) ($p=0,018$) ммоль/л, индекса атерогенности с 3,2 (3–3,26) до 0,8% (0,8–1,5) ($p=0,001$). Достоверного снижения медианы триглицеридов и прироста медианы холестерина липопротеинов высокой плотности продемонстрировано не было. Применение липидснижающей терапии ингибитором PCSK9 у пациентов очень высокого риска в течение 6 мес. происходило без развития нежелательных явлений и позволило достигнуть максимального снижения ХС ЛНП в среднем на 75,4% уже к 4 мес. лечения в реальной клинической практике.

Заключение. Комбинированная липидснижающая терапия с применением алирокумаба 150 мг подкожно раз в 2 нед. в течение 6 мес. у пациентов очень высокого риска позволяет у большинства пациентов достигать целевых значений ХС ЛНП.

Ключевые слова: дислипидемия, очень высокий сердечно-сосудистый риск, комбинированная терапия, ингибиторы PCSK9, алирокумаб.

Отношения и деятельность: нет.

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

Седых Д. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Хрячкова О. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Петрова Т. С. — аспирант, ORCID: 0000-0002-6979-182X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

md-sedih@mail.ru

ИА — индекс атерогенности, ОХС — общий холестерин, ПНИ — поисковое научное исследование, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин 9 типа.

Рукопись получена 21.04.2022

Рецензия получена 10.05.2022

Принята к публикации 10.05.2022



Для цитирования: Седых Д. Ю., Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Петрова Т. С., Барбараш О. Л. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030. doi:10.15829/1560-4071-2022-5030. EDN YASTYM

Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors

Sedykh D. Yu., Kashtalap V. V., Khryachkova O. N., Petrova T. S., Barbarash O. L.

Aim. To assess the efficacy and safety of 6-month combined lipid-lowering therapy with a PCSK9 inhibitor in patients with very high cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. This prospective, open-label, single-center exploratory research study with active treatment included 5 outpatients with very high CVR. So, 80% of patients had prior coronary artery disease, 20% peripheral arterial disease, and 60% old myocardial infarction. The key inclusion criterion was the failure to achieve the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) $<1,4$ mmol/l with high-intensity statin monotherapy at the maximal tolerated doses or combination therapy with ezetimibe. On a regular basis, all included patients took atorvastatin 40–80 mg/day or rosuvastatin 20–40 mg/day, or pitavastatin 2–4 mg/day. In addition, 2 patients received a statin in combination with ezetimibe 10 mg/day. Patients were followed up for 6 months as follows: every 2 weeks, with a lipid profile monitoring, subcutaneous injections of alirocumab at a dose of 150 mg/ml were performed. Additionally, clinical and laboratory indicators of the safety of therapy were evaluated.

Results. After 6 months, with the combined lipid-lowering therapy with alirocumab, a decrease in median LDL-C from 4,3 (4,11–4,67) to 1,27 (1,06–1,47) ($p=0,001$) mmol/l, total cholesterol from 6,1 (6–7) to 3,7 (3,5–3,9) ($p=0,018$) mmol/l, atherogenic index from 3,2 (3–3,26) to 0,8% (0,8–1,5) ($p=0,001$). There was no significant decrease in median triglycerides and an increase in median high-density lipoprotein cholesterol. Six-month lipid-lowering therapy with a PCSK9 inhibitor had no adverse events and made it possible to achieve a maximum decrease in LDL-C by an average of 75,4% already by 4 months of treatment in actual clinical practice.

Conclusion. Six-month combined lipid-lowering therapy with alirocumab 150 mg subcutaneously every 2 weeks in very high-risk patients allows the majority of patients to achieve target LDL-C values.

Keywords: dyslipidemia, very high cardiovascular risk, combination therapy, PCSK9 inhibitors, alirocumab.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: md-sedih@mail.ru

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

Sedykh D. Yu.* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Khryachkova O.N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Petrova T.S. ORCID: 0000-0002-6979-182X, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 21.04.2022 Revision Received: 10.05.2022 Accepted: 10.05.2022

For citation: Sedykh D. Yu., Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Petrova T.S., Barbarash O.L. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5030. doi:10.15829/1560-4071-2022-5030. EDN YASTYM

Контроль уровня атерогенных фракций липидов крови является одной из наиболее эффективных стратегий первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [1]. В качестве ключевой цели липидснижающей терапии рассматривается снижение до целевых значений показателя холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), который является основным маркером кардиоваскулярного риска и ключевым фактором развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Статины в максимально переносимых дозах остаются препаратами выбора для коррекции уровней атерогенных фракций липидов, однако достижение целевых показателей в реальной клинической практике составляет от 12 до 35%, в особенности среди пациентов с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском (ССР) [3, 4]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов целевым уровнем ХС ЛНП для данной группы является показатель $<1,4$ ммоль/л и его снижение на 50% от исходного значения, однако на высокоинтенсивной монотерапии статинами только 32% пациентов достигают требуемого диапазона [1, 5, 6]. Такие результаты могут объясняться в т.ч. и инертностью врачей в отношении интенсификации липидснижающей терапии путем добавления второго компонента (прежде всего эзетимиба 10 мг/сут. — ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике), недостаточной приверженностью самих пациентов к лечению, частым наличием не диагностированной генетически обусловленной семейной гиперхолестеринемии или ложной или истинной непереносимости статинов, требующих осторожности при выборе высокоинтенсивной статинотерапии [6].

В связи с этим крайне актуальным является внедрение в реальную клиническую практику эффективных медикаментозных технологий интенсификации липидснижающей терапии, обеспечивающих высокую приверженность пациентов к назначенному лечению. Перспективным в этом отношении является использование моноклональных антител к ферменту пропротеиновой конвертазе субтилизин-кесин типа 9 (PCSK9) [7]. Фармакологические эффекты данной группы лекарственных препаратов обусловлены ингибированием белка PCSK9, основная функция которого заключается в мобилизации

клеточных рецепторов к ХС ЛНП, способствуя тем самым снижению этой атерогенной фракции липидов, а также дополнительно приводя к уменьшению уровней аполипопротеина В, холестерина липопротеинов не высокой плотности, триглицеридов (ТГ), липопротеина (а) [8, 9].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, инициация терапии ингибиторами PCSK9 является целесообразной при неэффективности двойной схемы липидснижающей терапии (высокоинтенсивный статин в максимально переносимой дозе + эзетимиб) в течение 4–6 нед. приема, а также при исходно тяжелых нарушениях липидного обмена и очень высоком ССР (ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л) [1]. Такая “тройная” терапия позволяет снизить исходный уровень ХС ЛНП на 85%, однако нерешенные вопросы с оплатой дорогостоящей медикаментозной терапии, наряду с опасениями врачей о безопасности и эффективности длительной высокоинтенсивной комбинированной липидснижающей терапии, ограничивают ее более широкое использование [10]. Ингибиторы PCSK9 обладают исходно высокой селективностью в отношении мишени для лекарственного воздействия, являются полностью человеческими моноклональными антителами. Эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 доказана в рандомизированных клинических исследованиях [11–14]. Для выполнения поискового научного исследования (ПНИ) в реальной клинической практике выбран алирокумаб.

Цель исследования — на протяжении 6 мес. наблюдения оценить у пациентов с очень высоким ССР эффективность и безопасность применения комбинированной липидснижающей терапии с ингибитором PCSK9 в составе.

Материал и методы

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”.

Финансирование программы ПНИ осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации. Протокол ПНИ был разработан научными сотрудниками учреждения и одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

Таблица 1

Исходная клиничко-анамнестическая характеристика пациентов (n=5)

Показатель	Значение
Возраст, лет Me (25%LQ-75%UQ)	69 (58-72)
Пол женский, n (%)	4 (80)
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (100)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (80)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (60)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	5 (100)
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	2 (40)
Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (20)
Ожирение, n (%)	2 (40)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	2 (40)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	3 (60)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	1 (20)
Атеросклероз церебральных артерий, n (%)	1 (20)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	1 (20)
Новая коронавирусная инфекция в анамнезе, n (%)	1 (20)
Вакцинация против новой коронавирусной инфекции в анамнезе, n (%)	5 (100)
Бронхиальная астма, n (%)	2 (40)
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, n (%)	4 (80)
Хроническая болезнь почек, n (%)	3 (60)
Прием аспирина, n (%)	4 (80)
Прием бета-блокаторов, n (%)	4 (80)
Прием блокаторов РААС, n (%)	5 (100)
Прием диуретиков, n (%)	3 (60)
Прием блокаторов кальциевых каналов, n (%)	3 (60)
Прием статинов, n (%)	5 (100)
Прием аторвастатина, n (%)	3 (60)
Прием розувастатина, n (%)	2 (40)
Прием эзетимиба, n (%)	2 (40)
Прием фибратов, n (%)	1 (20)

Сокращение: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Критериями включения пациентов в работу были: 1) наличие подписанного информированного добровольного согласия для участия в ПНИ; 2) возраст пациента старше 18 лет; 3) документированные тяжелые нарушения липидного обмена (ХС ЛНП >3,5 ммоль/л) на фоне длительной (более года) высокоинтенсивной статинотерапии (аторвастатин 40-80 мг/сут., розувастатин 20-40 мг/сут. или их комбинация с эзетимибом 10 мг/сут., ранее не лечившиеся ингибиторами PCSK9); 5) наличие у пациента очень высокого ССР; 6) отсутствие индивидуальной непереносимости и/или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9.

В исследование не включались пациенты: 1) не подписавшие информированное добровольное согласие для участия в ПНИ; 2) пациенты с “низкой” ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года) ввиду наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации.

Исследование проспективное, с активным лечением, одноцентровое, разослепленное, без группы плацебо. Всего в рамках исследования были включены 5 пациентов. Все пациенты характеризовались большой частотой факторов риска и очень высоким ССР (табл. 1).

Дизайн исследования подразумевал выполнение подкожных инъекций препарата алирокумаб в дозе 150 мг/мл 2 раза в мес. на протяжении полугода. На каждом визите врачом-исследователем акцентировалось внимание пациента на основных аспектах немедикаментозной коррекции дислипидемий и необходимости приверженности лечению. На визите включения до введения препарата оценивались клиничко-анамнестические характеристики пациентов, забирались образцы крови для выполнения развернутой липидограммы (общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), ТГ, индекса атерогенности (ИА)), после чего препарат вводился пациентам. На последующих ви-

Таблица 2

Динамика липидограммы у пациентов исследования (n=5)

Показатель Визит	ОХС в ммоль/л, Ме (25%LQ-75%UQ)	ХС ЛНП в ммоль/л, Ме (25%LQ-75%UQ)	ТГ в ммоль/л, Ме (25%LQ-75%UQ)	ХС ЛВП в ммоль/л, Ме (25%LQ-75%UQ)	ИА в %, Ме (25%LQ-75%UQ)
1	6,1 (6-7)	4,3 (4,11-4,67)	1,2 (1,2-1,2)	1,5 (1,46-1,74)	3,2 (3-3,26)
2	5,9 (5,1-6,7)	3,33 (3,26-3,56)	1,2 (1,2-1,3)	1,55 (1,33-1,71)	2,5 (2,3-2,7)
4	4,1 (4-4,8)	2,6 (1,95-2,98)	1,2 (0,9-1,6)	1,75 (1,68-1,88)	1,9 (1,8-1,92)
6	3,4 (3,2-4,5)	1,54 (1,28-2,385)	1,4 (1,05-1,8)	1,605 (1,465-1,84)	1 (0,75-2,1)
8	3,35 (3-3,55)	1,12 (0,865-1,345)	1,4 (0,95-2,15)	1,53 (1,43-1,795)	1,1 (0,85-1,3)
10	3,63 (3,55-4,1)	1,245 (1,06-1,885)	1,45 (0,9-1,9)	1,77 (1,7-1,865)	1 (0,9-1,4)
12	3,7 (3,5-3,9)	1,27 (1,06-1,47)	1,5 (0,7-1,9)	1,91 (1,47-2,15)	0,8 (0,8-1,5)
P 1 и 12	0,018	0,001	0,263	0,898	0,001

Сокращения: ИА — индекс атерогенности, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, P — достоверность различий.

зитах с временным интервалом через 2 нед. в течение 6 мес. до проведения инъекции пациенту выполнялась динамическая оценка нежелательных явлений (клинические проявления и лабораторные изменения профиля безопасности (ферментов цитолиза, креатинкиназы и креатинина) по медицинской документации) и повторный забор липидограммы.

Статистическая обработка всех данных, получаемых в исследовании, производилась с помощью программы STATISTICA версии 10.0 компании StatSoft Inc (США). При создании первичной базы данных применялась программа Microsoft Office Excel 2007 (США). Характер распределения выборки проверялся с помощью критерия Шапиро-Уилка. Качественные признаки в исследовании представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%), для количественных признаков указывались медианы значений (Ме) и нижняя и верхняя квартили (25%-75%). Достоверность различий между количественными признаками определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Уровнем критической значимости (p) считали значения <0,05.

Результаты

Исходные значения липидограммы крови, а также ее динамика через 2 нед. и после инъекции алирокумаба представлены в таблице 2. Развития нежелательных явлений на фоне терапии за период 6 мес. не зарегистрировано.

В ходе проведения ПНИ продемонстрировано достоверное снижение ОХС, ХС ЛНП, ИА без статистически значимых изменений уровней ТГ и ХС ЛВП. Максимально низкие уровни ОХС, ХС ЛНП, ИА были достигнуты к 4 мес. (8 визиту) комбинированной терапии. Максимальное снижение ХС ЛНП составило в среднем на 75,4%, снижение ОХС — на 44,6%, ИА — на 69%.

Таким образом, снижение уровня ХС ЛНП составило 75,4% от исходного уровня на фоне терапии

статиными или их комбинации с эзетимибом. В соответствии с актуальными рекомендациями всем пациентам удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л). Результаты подтверждают высокую эффективность введения алирокумаба на протяжении 6 мес., помимо приема высокоинтенсивной терапии статинами или двойной их комбинации с эзетимибом. Следует также сказать, что среди участников на протяжении всего периода исследования не отмечались лабораторные изменения профиля безопасности (превышение 3 верхних границ норм аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, 10 верхних границ норм креатинкиназы, нарастания уровня креатинина), а также не регистрировались местные кожные реакции и новые случаи развития сахарного диабета.

Все участники исследования в последующем были направлены на консультацию в региональный липидный центр, где им определены показания для продолжения приема алирокумаба, оформлены документы для адресной помощи по поводу тяжелого течения основного заболевания по жизненным показаниям, 2 пациента получили квоту для дальнейшей терапии ингибиторами PCSK9.

Обсуждение

В настоящей работе, несмотря на длительный прием пациентами высоких доз статинов или их комбинации с эзетимибом, не было достигнуто целевых значений ХС ЛНП. Включение участников очень высокого ССР в наше исследование позволило уже через 4 мес. превысить средний порог снижения ХС ЛНП, составляющий 62,7% в многоцентровом исследовании ODYSSEY [12]. Результаты аналогичные полученным нами продемонстрированы авторами исследования по оценке эффективности комбинированной липидснижающей терапии с алирокумабом в составе в течение 3 мес. [13]. Опубликованы работы, в которых было показано, что терапия алироку-

мабом предотвращает развитие острого коронарного синдрома, а также новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак при исходно высоком уровне ХС ЛНП; в нашем исследовании у пациентов не было острых событий за период лечения, несмотря на очень высокий ССР у пациентов [10, 14, 15]. При этом все пациенты нашего исследования достигли целевого уровня ХС ЛНП, тогда как в другом исследовании со схожим дизайном частота “достигших” целевых значений ХС ЛНП составила 77,8% [10].

Следует отметить, что в настоящее время не получено доказательств эффективности и безопасности изолированного или комбинированного со статинами назначения ингибиторов PCSK9 в случаях умеренного и низкого ССР у пациентов, что связано с критериями отбора имеющихся исследований и требует дальнейшего изучения [16]. Анализ результатов 14 исследований выявил высокую безопасность комбинированной терапии с применением алирокумаба независимо от наличия или отсутствия у пациентов коморбидных состояний [11, 12, 14]. Пролонгированная 78-нед. терапия алирокумабом в исследовании ODYSSEY LONG TERM не сопровождалась увеличением частоты нежелательных явлений [17]. Эти данные полностью сопоставимы результатам, представленным в нашем исследовании. В другом исследовании — ODYSSEY APPRISE у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, продолжительность применения алирокумаба составила 72,4 нед. Были выявлены только неспецифические нежелательные явления (назофарингит (7,8%), миалгия (7,1%) и головная боль (6,2%)) [18]. Метаанализ 30 рандомизированных исследований с участием 59026 пациентов, в которых алирокумаб или эволокумаб сравнивали с плацебо на

фоне назначения таблетированной липидснижающей терапии, не выявил различий в отношении частоты прекращения лечения, системных аллергических реакций, значимых нейрокогнитивных нарушений, офтальмологических явлений, а также новых проявлений или ухудшения течения ранее существовавшего сахарного диабета [19].

Дальнейшая разработка технологий лекарственного снижения PCSK9, с меньшей частотой введения, более эффективных в отношении снижения ХС ЛНП и доступных по фармакоэкономическим показателям, чем использование моноклональных антител, является актуальной задачей современной медицинской науки и фарминдустрии для повышения доступности среди лиц, нуждающихся в коррекции тяжелых проявлений дислипидемии [20–22].

Заключение

Комбинированная липидснижающая терапия с применением алирокумаба 150 мг подкожно раз в 2 нед. в течение 6 мес. у пациентов очень высокого риска позволяет у большинства пациентов достигать целевых значений ХС ЛНП. Изученная “тройная” комбинация липидснижающих препаратов может быть рекомендована для внедрения в реальную клиническую практику медицинских учреждений, оказывающих стационарную и амбулаторную помощь пациентам очень высокого ССР с отсутствием достижения рекомендуемых параметров липидограммы на фоне стандартной таблетированной холестеринснижающей терапии.

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

Литература/References

1. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-41. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-41. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. Curr. Opin. Lipidol. 2015;26:511-20. doi:10.1097/MOL.0000000000000239.
3. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
4. Stock JK. DA VINCI study: Change in approach to cholesterol management will be needed to reduce the implementation gap between guidelines and clinical practice in Europe. Atherosclerosis. 2020;314:74-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.023.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
6. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. 2019;285:135-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
7. Agabiti R, Salvetti M. Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(3):217-30. doi:10.1007/s40292-016-0155-2.
8. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 inhibitors: mechanism of action, efficacy, and safety. Rev Cardiovasc Med. 2018;19(S1):S31-46.
9. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. Circulation. 2019;140(2):103-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840.
10. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Scopetc IS, et al. Experience of the use of the PCSK9 inhibitor alirocumab in patients with extremely high cardiovascular risk. Kardiologiya. 2020;60(8):71-7. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Скопец И.С. и др. Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2020;60(8):71-7. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1046.
11. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):131-42. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.027.
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
13. Steffens D, Bramlage P, Müller J, et al. Intensified lipid-lowering treatment with alirocumab in patients with coronary heart disease. Open Heart. 2021;8(1):e001572. doi:10.1136/openhrt-2021-001572.
14. Leiter LA, Tinahones FJ, Karalis DG, et al. Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials. Diabet Med. 2018;35(12):1742-51. doi:10.1111/dme.13817.

15. Della PG, Bozzetto L, Annuzzi G, et al. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(6):571-82. doi:10.1080/17512433.2017.1318063.
16. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD011748. doi:10.1002/14651858.CD011748.pub3.
17. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(5):633-43. doi:10.1080/14712598.2017.1305354.
18. Gaudet D, López-Sendón JL, Aversa M, et al. Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODYSSEY APPRISE study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(17):1864-72. doi:10.1093/eurjpc/zwaa097.
19. Guedeney P, Sorrentino S, Giustino G, et al. Indirect comparison of the efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and network meta-analysis. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(3):225-35. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa024.
20. Preiss D, Mafham M. PCSK9 inhibition: the dawn of a new age in cholesterol lowering? *Diabetologia*. 2017;60(3):381-9. doi:10.1007/s00125-016-4178-y.
21. Chaulin AM. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(11-12):739-44. (In Russ.) Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. *Клиническая медицина*. 2020;98(11-12):739-44. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744.
22. Fedorova NV, Sedykh DY, Kashtalap VV, et al. Intensification of lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8 (4S):121-9. (In Russ.) Федорова Н.В., Седых Д.Ю., Кашталап В.В. и др. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе (клиническое наблюдение). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):121-9. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-121-129.

Ультразвуковая шкала бремени атеросклероза как инструмент прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов различного сердечно-сосудистого риска в возрасте 40-64 лет

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Пыхова Л. Р., Шапошник И. И.

Цель. Изучить прогностическую значимость шкалы ABS в отношении развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов различного сердечно-сосудистого риска (ССР) в возрасте от 40 до 64 лет.

Материал и методы. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 64 лет. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Суммарный балл по шкале ABS рассчитывали по результатам оценки наличия атеросклеротической бляшки в бифуркациях общей сонной артерии и общей бедренной артерии с обеих сторон. Комбинированной конечной точкой являлась смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или реваскуляризация периферических артерий.

Результаты. В исследование были включены 232 пациента, удовлетворявших критериям включения, медиана возраста составляла 55,0 лет. Очень высокий ССР был установлен у 94 (40,5%) пациентов, высокий ССР был зарегистрирован у 48 (20,7%) пациентов, низкий и промежуточный ССР был установлен у 90 (38,8%) пациентов. Длительность периода наблюдения составляла 23,6 (15,5; 51,2) мес., что обеспечивало 632,6 пациенто-лет наблюдения. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 28 (12,1%) пациентов. Увеличение кумулятивного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалось при значениях ABS ≥ 2 , с существенным возрастанием относительного риска (RR) при значениях ABS ≥ 3 . По данным регрессионного анализа Кокса наличие ABS ≥ 3 было связано с увеличением RR развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,71 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,18-11,6; $p=0,025$) после поправки на пол, возраст, исходный ССР, ожирение, курение, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, реваскуляризацию миокарда в анамнезе, сахарный диабет 2 типа, лекарственную терапию, а также уровни холестерина не-липопротеидов высокой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, скорости клубочковой фильтрации.

Заключение. У пациентов различного ССР в возрасте 40-64 лет балл по ультразвуковой шкале ABS ≥ 3 ассоциировался с увеличением RR развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,71 раза (95% ДИ 1,18-11,6; $p=0,025$) после поправки на потенциальные вмешивающиеся факторы, в т.ч. пол, возраст, исходный ССР, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, шкала ABS, атеросклеротическая бляшка, дуплексное сканирование.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Генкель В. В. * — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Пыхова Л. Р. — старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ORCID: 0000-0003-0658-7626, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): henkel-07@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ДС — дуплексное сканирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККТ — комбинированная конечная точка, ОБА — общая бедренная артерия, ОСА — общая сонная артерия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ABS — Atherosclerosis Burden Score, AUC — Area Under Curve, площадь под кривой, RR — относительный риск.

Рукопись получена 31.05.2022

Рецензия получена 14.06.2022

Принята к публикации 20.06.2022



Для цитирования: Генкель В. В., Кузнецова А. С., Пыхова Л. Р., Шапошник И. И. Ультразвуковая шкала бремени атеросклероза как инструмент прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов различного сердечно-сосудистого риска в возрасте 40-64 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5100. doi:10.15829/1560-4071-2022-5100. EDN WOXHRY

Ultrasound Atherosclerosis Burden Score as a tool for predicting adverse cardiovascular events in patients with various cardiovascular risks aged 40-64 years

Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Pykhova L. R., Shaposhnik I. I.

Aim. To investigate the prognostic significance of the Atherosclerosis Burden Score (ABS) in relation to the development of major adverse cardiovascular events in patients of different cardiovascular risks (CVR) aged 40 to 64 years.

Material and methods. Men and women aged 40 to 64 years were included in the study. All the patients underwent duplex scanning of the carotid arteries and lower limb arteries. The total ABS was calculated by assessing the presence of plaque in the carotid and femoral bifurcations on both sides. The combined endpoint was cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or peripheral artery revascularization.

Results. The study included 232 patients who met the inclusion criteria, with a median age of 55.0 years. Very high CVR was established in 94 (40.5%) patients, while high CVR — in 48 (20.7%) patients, and low and intermediate CVR — in 90

(38.8%) patients. The follow-up period lasted 23.6 (15.5; 51.2) months, providing 632.6 patient-years of follow-up. Events within composite endpoint occurred in 28 (12.1%) patients. Increased cumulative risk of adverse cardiovascular events was observed for ABS ≥ 2 , with a significant increase in relative risk (RR) for ABS ≥ 3 . According to Cox regression analysis, ABS ≥ 3 was associated with a 3.71-fold (95% CI 1.18-11.6; $p=0.025$) increase in the RR of adverse cardiovascular events after adjustment for sex, age, baseline CVR, obesity, smoking, diabetes, CAD, a history of myocardial revascularization, type 2 diabetes, drug therapy, and levels of non-high density lipoprotein cholesterol, highly sensitive C-reactive protein, and glomerular filtration rate.

Conclusion. In patients of various CVR aged 40-64 years, an ABS ≥ 3 was associated with a 3.71-fold (95% CI, 1.18-11.6; $p=0.025$) increase in relative risk

of adverse cardiovascular events after adjusting for potential confounders, including sex, age, baseline CVR, CAD, and type 2 diabetes.

*Corresponding author:
henkel-07@mail.ru

Keywords: cardiovascular risk, ABS, atherosclerotic plaque, duplex scanning.

Relationships and Activities: none.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Genkel V.V.* ORCID: 0000-0001-5902-3803, Kuznetsova A.S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Pykhova L.R. ORCID: 0000-0003-0658-7626, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730.

Received: 31.05.2022 **Revision Received:** 14.06.2022 **Accepted:** 20.06.2022

For citation: Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Pykhova L.R., Shaposhnik I.I. Ultrasound Atherosclerosis Burden Score as a tool for predicting adverse cardiovascular events in patients with various cardiovascular risks aged 40-64 years. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5100. doi:10.15829/1560-4071-2022-5100. EDN WOXHRY

Ключевые моменты

- Ультразвуковая шкала бремени атеросклероза продемонстрировала независимое прогностическое значение в группе пациентов различного сердечно-сосудистого риска.
- Балл по шкале ABS ≥ 3 независимо ассоциировался с увеличением относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,71 раза.
- Результаты исследования демонстрируют, что ультразвуковая шкала ABS может служить простым и эффективным инструментом улучшения прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

Key messages

- The ultrasound atherosclerosis burden score demonstrated independent predictive value in a group of patients of various cardiovascular risk.
- ABS score ≥ 3 was independently associated with a 3,71-fold increase in the relative risk of adverse cardiovascular events.
- The study results demonstrate that the ultrasound ABS can serve as a simple and effective tool to improve the prediction of cardiovascular events.

Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) является определяющим этапом в системе первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики. Ограничения существующих инструментов оценки ССР обуславливают разработку и внедрение в клиническую практику подходов, основанных на более широком использовании методов неинвазивной визуализации [1, 2]. Однако ряд диагностических методов, нашедших применение при стратификации риска сердечно-сосудистых катастроф в рамках вторичной профилактики (стресс-магнитно-резонансная томография, перфузионная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография), зачастую недоступны для пациентов и требуют развитой инфраструктуры [3]. Использование ультразвуковых методов диагностики субклинического атеросклероза, включающих в себя количественную оценку бремени атеросклероза, является перспективным направлением оптимизации оценки ССР и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4, 5].

В течение многих лет в качестве сосудистого бассейна, скрининг атеросклеротического поражения которого проводился в первую очередь с целью уточнения ССР, выступал бассейн каротидных артерий. Вместе с тем все больше данных свидетельствует

о том, что дуплексное сканирование (ДС) артерий нижних конечностей с целью выявления феморального атеросклероза может нести дополнительное диагностическое и прогностическое значение [6]. Мультифокальный ультразвуковой подход с оценкой как каротидного, так и феморального атеросклероза позволяет улучшить реклассификацию ССР у пациентов низкого/среднего ССР в категорию высокого и очень высокого ССР [7]. Оценка атеросклеротического поражения двухсосудистых территорий, вероятно, также может улучшить прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных категориях пациентов. Сочетание мультифокального ультразвукового подхода с количественной оценкой бремени атеросклероза представляет собой один из наиболее перспективных вариантов получения дополнительной диагностической и прогностической информации в рамках стандартного двухмерного ДС периферических артерий или фокусированного ультразвукового исследования [8].

Один из наиболее простых и удобных для применения в клинической практике вариантов, сочетающих исследование нескольких сосудистых бассейнов и оценку бремени атеросклероза, был предложен Yerly P, et al. в 2015г [9]. Разработанная авторами шкала бремени атеросклероза (Atherosclerosis Burden Score, ABS) включает оценку количества бифуркаций общих сонных артерий (ОСА, от 0 до 2) и общих бедренных артерий (ОБА, от 0 до 2), в которых обнаруживается по меньшей мере одна атеросклеро-

тическая бляшка (АСБ). Балл по данной шкале, таким образом, может принимать значения от 0 до 4. В исследовании Yerly P, et al. ABS превосходила другие ультразвуковые маркеры атеросклеротического поражения сонных и бедренных артерий в качестве предиктора наличия коронарного атеросклероза ($AUC=0,79$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,86). $ABS \geq 3$ позволяла прогнозировать наличие коронарного атеросклероза с чувствительностью 78% и специфичностью 71% [9]. Эти данные могут указывать на высокий прогностический потенциал ABS. Однако до настоящего времени отсутствует информация о предиктивной роли ABS в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Целью настоящего исследования являлось изучение прогностической значимости шкалы ABS в отношении развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов различного ССР в возрасте от 40 до 64 лет.

Материал и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 64 лет. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись следующие клинические состояния: острый период нарушений мозгового и коронарного кровообращения; тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²); злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом (протокол заседания

этического комитета № 10 от 27.10.2018). Оценку ССР при включении в исследование проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий 2019г [10].

Комбинированной конечной точкой (ККТ) являлась смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или реваскуляризация периферических артерий. Сбор сведений о наступлении событий, составляющих ККТ, проводили во время повторных визитов и с помощью медицинских информационных систем.

ДС. Всем пациентам проводили ДС артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Исследование проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии. Протокол исследования был подробно описан нами ранее [11].

Суммарный балл по шкале ABS рассчитывали по результатам оценки наличия АСБ в бифуркациях ОСА и ОБА с обеих сторон (рис. 1). В случае обнаружения по крайней мере одной АСБ в одной из исследуемых областей начислялся один балл. Таким образом, балл по шкале ABS мог принимать значения от 0 до 4.

Лабораторное исследование. Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, гликированный гемоглобин, глюкозу (венозная кровь), высокочувствительный С-реактивный белок, мочевую кислоту, креатинин (с последующим определением СКФ по формуле CKD-EPI).

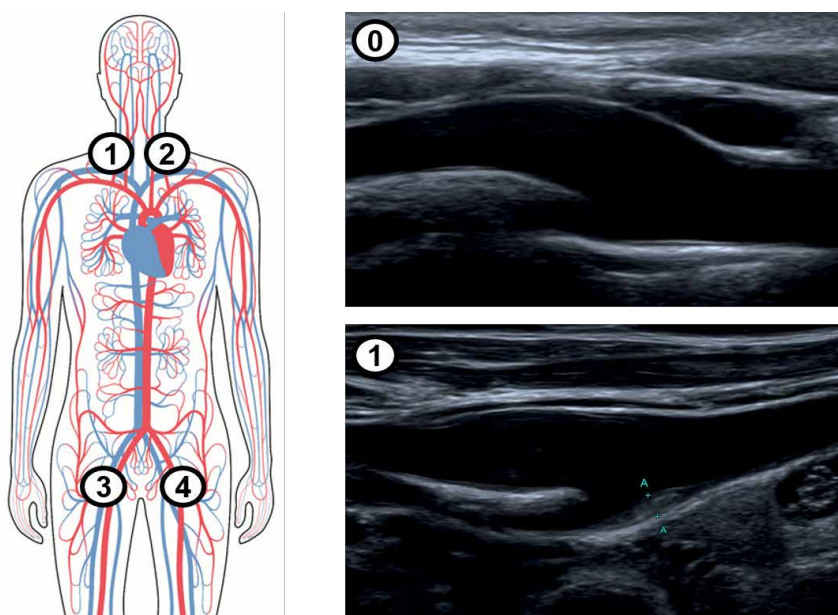


Рис. 1. Методика расчета суммарного балла по шкале ABS.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов,
включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n=232)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	55,0 (47,0; 60,0)
Мужчины/женщины, n (%)	121 (52,1)/111 (47,9)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	28,4 (25,1; 31,2)
Ожирение, n (%)	87 (37,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	152 (65,5)
Курение, n (%)	57 (24,5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	88 (37,9)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	40 (17,2)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	29 (12,5)
СД 2 типа, n (%)	51 (21,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	170 (73,3)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	58 (25,0)
Дезагреганты, n (%)	99 (42,7)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	96 (41,3)
Ингибиторы РААС, n (%)	121 (52,1)
Диуретики, n (%)	32 (13,8)
Статины, n (%)	99 (42,7)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	34 (14,6)
Инсулиноterapia, n (%)	17 (7,33)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,43 (4,42; 6,45)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	3,30 (2,37; 4,20)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,27 (1,09; 1,58)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,40 (1,00; 1,97)
вЧСРБ, мг/л, Ме (ИИ)	2,07 (0,90; 3,21)
Мочевая кислота, ммоль/л, Ме (ИИ)	309,0 (250,0; 373,2)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (ИИ)	5,60 (5,04; 6,29)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,50 (5,03; 6,01)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	68,0 (57,0; 81,0)

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИИ — интерквартильный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Статистическая обработка. Анализ статистических данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Описание количественных данных проводили с использованием медианы и квартилей. Для оценки вероятности развития изучаемого явления, ККТ (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, реваскуляризация миокарда, реваскуляризация периферических артерий), использовался метод анализа “бессобытийной выживаемости” (времени наступления события) Каплана-Мейера. Больной считался “цензурированным”, если на момент окончания исследования исход не наступил. Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых

Таблица 2

Результаты ДС сонных артерий
и артерий нижних конечностей

Показатели	Пациенты (n=232)
АСБ в сонных артериях, n (%)	172 (74,1)
Максимальный стеноз сонных артерий, %, Ме (ИИ)	29,5 (0,00; 40,0)
Стенозы сонных артерий $\geq 50\%$, n (%)	32 (13,8)
АСБ в артериях нижних конечностей, n (%)	147 (63,4)
Стенозы артерий нижних конечностей $\geq 50\%$, n (%)	31 (13,4)
ABS	
0	41 (17,7)
1	43 (18,5)
2	50 (21,5)
3	45 (19,4)
4	53 (22,8)

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИИ — интерквартильный интервал, ABS — atherosclerosis burden score.

переменных на данный риск использовался регрессионный анализ Кокса. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 232 пациента, удовлетворявших критериям включения, медиана возраста составляла 55,0 лет. Очень высокий ССР был установлен у 94 (40,5%) пациентов: у 88 (37,9%) участников было установленное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание на момент включения в исследование, у 6 (2,6%) — ССР по шкале SCORE составлял $\geq 10\%$. Высокий ССР был зарегистрирован у 48 (20,7%) пациентов: значительно повышенный уровень одного из факторов риска был диагностирован у 25 (10,8%) пациентов, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — у 13 (5,60%), ССР по шкале SCORE в диапазоне 5-9% был отмечен у 10 (4,31%) пациентов. Низкий и промежуточный ССР был установлен у 90 (38,8%) пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Результаты ультразвукового исследования артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей с распределением пациентов в зависимости от значений шкалы ABS представлены в таблице 2.

Длительность периода наблюдения составляла 23,6 (15,5; 51,2) мес., что обеспечивало 632,6 пациенто-лет наблюдения. События, составляющие ККТ, произошли у 28 (12,1%) пациентов: нефатальный инфаркт миокарда — у 7 (3,01%) пациентов, нефатальный инсульт — у 4 (1,72%), реваскуляризация миокарда — у 15 (6,46%), реваскуляризация периферических артерий — у 2 (0,85%) пациентов.

На рисунке 2 представлены кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие кумулятивный риск раз-

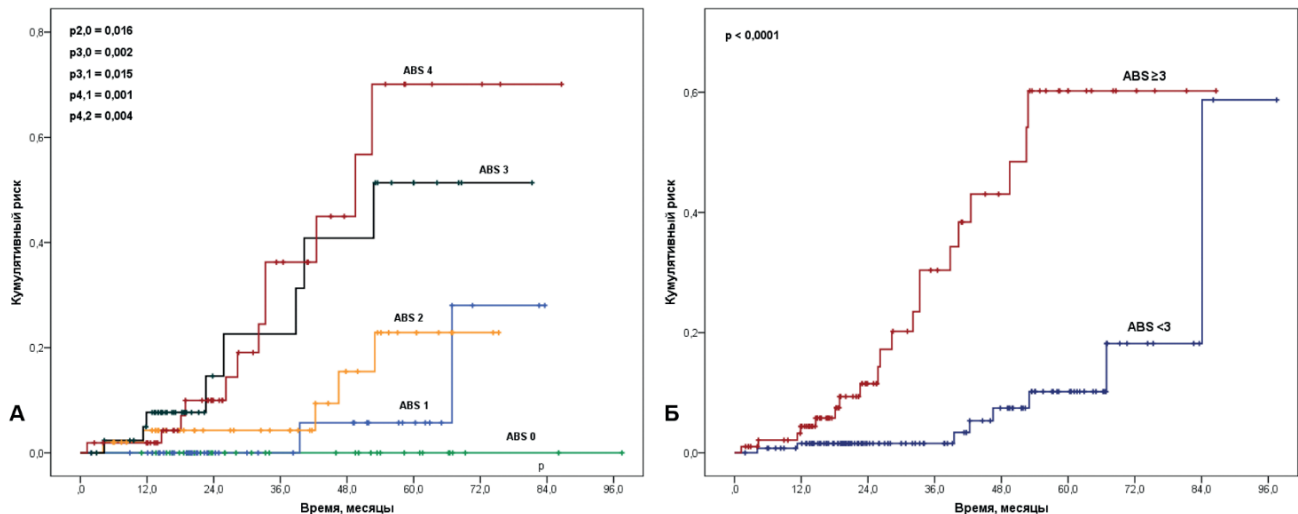


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие кумулятивный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от значений шкалы ABS: **А)** кумулятивный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при значениях ABS от 0 до 4; **Б)** кумулятивный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при значениях ABS ≥ 3 .

вития неблагоприятных событий в зависимости от значений шкалы ABS.

Таким образом, увеличение кумулятивного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалось при значениях ABS ≥ 2 , с существенным возрастанием относительного риска (RR) при значениях ABS ≥ 3 . По данным регрессионного анализа Кокса наличие ABS ≥ 3 было связано с увеличением RR развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,71 раза (95% ДИ 1,18–11,6; $p=0,025$) после поправки на пол, возраст, исходный ССР, ожирение, курение, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), реваскуляризацию миокарда в анамнезе, сахарный диабет (СД) 2 типа, лекарственную терапию (прием дезагрегантов, статинов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторов), а также уровни холестерина не-липопротеидов высокой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, СКФ. Важно отметить, что наличие АСБ в двух изучаемых сосудистых бассейнах, в отличие от значений шкалы ABS, значимо не ассоциировалось с увеличением RR развития событий, составляющих ККТ, после поправки на указанные выше факторы (RR 3,83; 95% ДИ 0,89–16,4; $p=0,071$).

Обсуждение

Неинвазивная визуализация распространенного субклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий с определением бремени атеросклероза представляет собой интегральный подход к оценке вероятности наличия коронарного атеросклероза и риска развития сердечно-сосудистых катастроф [12, 13]. В настоящее время актуальной задачей является отбор наиболее информативных маркеров, поиск их пороговых значений и установление про-

гностической значимости в проспективных исследованиях [14].

Основным результатом представленного исследования является установление независимой прогностической значимости шкалы ABS в отношении развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте пациентов различного ССР. Важно отметить, что ABS ≥ 3 было связано с увеличением RR неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,71 раза независимо от исходного ССР, наличия ИБС и СД 2 типа. Кроме того, сочетанное поражение двух сосудистых бассейнов (как минимум одна АСБ в сонных артериях и в артериях нижних конечностей) значимо не увеличивало RR событий, составляющих ККТ (RR 3,83; 95% ДИ 0,89–16,4; $p=0,071$), в отличие от увеличения ABS ≥ 3 . Это соответствует полученным нами ранее результатам и свидетельствует о том, что верификация мультифокального атеросклероза зачастую может быть недостаточной для получения дополнительной прогностической информации [11]. Простая оценка распространенности или бремени атеросклероза, например, с использованием ультразвуковой шкалы ABS, может представлять собой оптимальную рамочную структуру для интерпретации результатов мультифокального ультразвукового исследования сосудов.

На сегодняшний день установлена диагностическая ценность шкалы ABS в отношении коронарного атеросклероза. В цитируемом ранее исследовании Yerly P, et al. именно значения ABS ≥ 3 продемонстрировали оптимальные соотношения чувствительности и специфичности в диагностике поражения коронарных артерий [9]. В более позднем исследовании, включавшем 198 пациентов, прошедших компьютерную томографию-ангиографию, также была подтверждена диагностическая ценность ABS

(AUC=0,70) в отношении выявления бессимптомного поражения коронарных артерий [15]. При этом диагностическая ценность ABS превосходила таковую для толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, лодыжечно-плечевого индекса и уступала лишь индексу коронарного кальциноза (AUC=0,81). Значения ABS ≥ 3 позволяли прогнозировать наличие коронарного атеросклероза с чувствительностью 57% и специфичностью 69%, а в подгруппе пациентов промежуточного ССР — с чувствительностью 77% и специфичностью 62%, что было сопоставимо с таковыми для индекса Агатстона (индекс Юдена для ABS и индекс Агатстона составляли 0,39 и 0,41, соответственно). Таким образом, значения ABS ≥ 3 являются маркером поражения коронарных артерий и репрезентируют мультифокальный атеросклероз с вовлечением от двух до трех сосудистых бассейнов (поражение двух бассейнов периферических артерий с билатеральным вовлечением по меньшей мере од-

ного их них, а также поражение коронарных артерий в более чем 80% случаев) [9]. Впервые продемонстрированная в данном исследовании независимая прогностическая значимость шкалы ABS подтверждает ценность данного маркера и его потенциальные преимущества при использовании в клинической практике.

Заключение

У пациентов различного ССР в возрасте 40-64 лет балл по ультразвуковой шкале ABS ≥ 3 ассоциировался с увеличением RR развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,71 раза (95% ДИ 1,18-11,6; $p=0,025$) после поправки на потенциальные вмешивающиеся факторы, в т.ч. пол, возраст, исходный ССР, ИБС и СД 2 типа.

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

Литература/References

- Farzadfar F. Cardiovascular disease risk prediction models: challenges and perspectives. *Lancet Glob Health*. 2019;7(10):1288-9. doi:10.1016/S2214-109X(19)30365-1.
- Mantella LE, Johri AM. A Call for Non-invasive Tools to Assess Cardiovascular Risk. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(3):11-2. doi:10.1016/j.echo.2021.01.006.
- Mantella LE, Liblik K, Johri AM. Vascular imaging of atherosclerosis: Strengths and weaknesses. *Atherosclerosis*. 2021;319:42-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.021.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А. И., Балахонова Т. В., Мешков А. Н. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование Атероген-Иваново. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
- Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, et al. Femoral Artery Ultrasound Examination. *Angiology*. 2017;68(3):257-65. doi:10.1177/0003319716651777.
- Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132307. doi:10.1371/journal.pone.0132307.
- Johri AM, Calnan CM, Matangi MF, et al. Focused Vascular Ultrasound for the Assessment of Atherosclerosis: A Proof-of-Concept Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):842-9. doi:10.1016/j.echo.2016.05.003.
- Yerly P, Marqués-Vidal P, Owlya R, et al. The atherosclerosis burden score (ABS): a convenient ultrasound-based score of peripheral atherosclerosis for coronary artery disease prediction. *J Cardiovasc Transl Res*. 2015;8(2):138-47. doi:10.1007/s12265-015-9617-5.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, Shaposhnik II. Prognostic significance of atherosclerosis of one or two vascular systems in patients with high and very high cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2669. (In Russ.) Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2669. doi:10.15829/1728-8800-2021-2669.
- Grubic N, Colledanchise KN, Liblik K, Johri AM. The Role of Carotid and Femoral Plaque Burden in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(10):121. doi:10.1007/s11886-020-01375-1.
- Colledanchise KN, Mantella LE, Bullen M, et al. Combined Femoral and Carotid Plaque Burden Identifies Obstructive Coronary Artery Disease in Women. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):90-100. doi:10.1016/j.echo.2019.07.024.
- Johri AM, Lajkosz KA, Grubic N, et al. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(5):1601-10. doi:10.1007/s10554-020-02144-5.
- Koulouri A, Darioli R, Dine Qanadli S, et al. The atherosclerosis burden score. *Vasa*. 2021;50(4):280-5. doi:10.1024/0301-1526/a000949.

Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения кардиологом

Шинова А. М.¹, Осокина А. К.¹, Потехина А. В.¹, Шестова И. И.², Филатова А. Ю.¹, Долгушева Ю. А.¹, Ефремова Ю. Е.¹, Проваторов С. И.¹

Цель. Сравнить частоту прогрессирования коронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное стентирование (КС), при очном и дистанционном наблюдении кардиологом по данным годового исследования.

Материал и методы. В исследование включено 279 пациентов 61,5±9,5 лет со стабильной стенокардией напряжения 2 функционального класса и выше, либо безболевой ишемией миокарда, которым было проведено КС. Было сформировано 3 группы: группа 1 (n=96) — непосредственное наблюдение кардиолога перед КС, через 1, 3, 6 и 12 мес. после него. Группа 2 (n=95) — дистанционное наблюдение: пациенты находились под непосредственным контролем терапевта по месту жительства с привлечением кардиолога по дистанционным каналам связи (электронная почта, телефон, Skype) через 1, 3, 6 и 12 мес. Группа 3 (n=88) — наблюдение терапевтом по месту жительства, контакт с координатором исследования осуществлялся перед КС и по истечении 12 мес. после вмешательства. По истечении 12 мес. после КС всем пациентам была проведена проба на стресс-индуцированную ишемию миокарда. При положительном либо сомнительном результате пробы проводилась коронароангиография (КАГ).

Результаты. Стресс-индуцированная ишемия миокарда в ходе инструментального обследования через 12 мес. после КС была верифицирована у 58 пациентов (21%): 19 пациентов (19,8%) группы 1, 9 пациентов (9,5%) группы 2 и 30 пациентов (34,1%) группы 3, $p<0,05$. Контрольная КАГ была проведена 96 пациентам (34,4% от общего числа больных). У 8 (2,9%) пациентов выявлен рестеноз, у 38 (13,6%) — прогрессирование коронарного атеросклероза и у 4 (1,4%) — сочетание вышеперечисленного. Прогрессирование коронарного атеросклероза достоверно чаще отмечалось в группе 3: 10,4%, 9,5% и 21,6% в группах 1, 2 и 3, соответственно ($p<0,05$). По частоте развития рестеноза стента группы были сопоставимы: 2,1%, 3,2% и 3,5% в группах 1, 2 и 3, соответственно.

Заключение. Прогрессирование коронарного атеросклероза было основной причиной повторных реваскуляризаций через 12 мес. после индексного КС. Очное и дистанционное наблюдение кардиолога ассоциировано с меньшей частотой прогрессирования коронарного атеросклероза и повторной КАГ на протяжении 12 мес. наблюдения после КС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное стентирование, дистанционное наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГУЗ Городская больница № 13, Тула, Россия.

Шинова А. М.* — аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3631-5026, Осокина А. К. — к.м.н., м.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-8127-4609, Потехина А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-9290-9884, Шестова И. И. — ВРИО главного врача, ORCID: 0000-0002-2341-8181, Филатова А. Ю. — м.н.с. лаборатории клеточной иммунологии НИИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Долгушева Ю. А. — к.м.н., м.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0002-9326-2071, Ефремова Ю. Е. — к.м.н., с.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0001-8674-9669, Проваторов С. И. — д.м.н., в.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7936-3634.

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

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, вЧРПБ — высокочувствительный С-реактивный белок, КАГ — коронароангиография, КС — коронарное стентирование, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 02.12.2021

Рецензия получена 31.01.2022

Принята к публикации 09.02.2022



Для цитирования: Шинова А. М., Осокина А. К., Потехина А. В., Шестова И. И., Филатова А. Ю., Долгушева Ю. А., Ефремова Ю. Е., Проваторов С. И. Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения кардиологом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4796. doi:10.15829/1560-4071-2022-4796. EDN YLDIEA

Coronary atherosclerosis progression in patients after coronary stenting, depending on a cardiology follow-up strategy

Shchinova A. M.¹, Osokina A. K.¹, Potekhina A. V.¹, Shestova I. I.², Filatova A. Yu.¹, Dolgusheva Yu. A.¹, Efremova Yu. E.¹, Provatorov S. I.¹

Aim. To compare the prevalence of coronary atherosclerosis in patients after coronary stenting (CS) receiving outpatient and remote cardiology follow-up during a one-year study.

Material and methods. We enrolled 279 patients aged 61.5±9.5 years with class ≥II stable angina or silent ischemia after CS. Three groups were formed: group 1 (n=96) — outpatient visits before CS, 1, 3, 6 and 12 months after CS. Group 2 (n=95) — remote monitoring: patients were followed up by a primary care physician with the involvement of a cardiologist via remote communication (e-mail, telephone, Skype) 1, 3, 6 and 12 months after CS. Group 3 (n=88) were followed up by a primary care physician and contacted with the study coordinator before and 12 months after CS. After 12 months, all patients underwent stress-induced

myocardial ischemia testing. In case of a positive or uncertain test result, coronary angiography (CA) was performed.

Results. Stress-induced myocardial ischemia 12 months after CS was verified in 58 patients (21%): 19 patients (19,8%) — group 1; 9 patients (9,5%) — group 2; 30 patients (34,1%) — group 3 ($p<0,05$). Repeat CA was performed in 96 patients (34,4% of the total number of patients). Restenosis was detected in 8 (2,9%) patients, coronary atherosclerosis progression — in 38 (13,6%), combination of restenosis and atherosclerosis progression — in 4 (1,4%) patients. Coronary atherosclerosis progression was significantly more frequent in group 3: 10,4%, 9,5% and 21,6% in groups 1, 2 and 3, respectively ($p<0,05$). The incidence of stent restenosis was comparable: 2,1%, 3,2% and 3,5% in groups 1, 2, and 3, respectively.

Conclusion. Coronary atherosclerosis progression was the main reason for repeated revascularizations 12 months after the CS. Outpatient and remote cardiology follow-up is associated with a lower incidence of coronary atherosclerosis progression and repeated CA during 12-month follow-up after CS.

Keywords: coronary artery disease, coronary stenting, remote monitoring.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²City Hospital № 13, Tula, Russia.

Shchinova A. M.* ORCID: 0000-0002-3631-5026, Osokina A. K. ORCID: 0000-0001-8127-4609, Potekhina A. V. ORCID: 0000-0001-9290-9884, Shestova I. I.

ORCID: 0000-0002-2341-8181, Filatova A. Yu. ORCID: 0000-0001-8911-1628, Dolgusheva Yu. A. ORCID: 0000-0002-9326-2071, Efremova Yu. E. ORCID: 0000-0001-8674-9669, Provatorov S. I. ORCID: 0000-0002-7936-3634.

*Corresponding author:
alexasasha_shi@inbox.ru

Received: 02.12.2021 **Revision Received:** 31.01.2022 **Accepted:** 09.02.2022

For citation: Shchinova A. M., Osokina A. K., Potekhina A. V., Shestova I. I., Filatova A. Yu., Dolgusheva Yu. A., Efremova Yu. E., Provatorov S. I. Coronary atherosclerosis progression in patients after coronary stenting, depending on a cardiology follow-up strategy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4796. doi:10.15829/1560-4071-2022-4796. EDN YLDIEA

На настоящий момент эндоваскулярные вмешательства являются одним из самых распространенных методов диагностики и лечения. Так, по некоторым данным, в Российской Федерации выполняется >200 тыс. чрескожных коронарных вмешательств на коронарных артериях в год [1]. Согласно большинству крупных исследований, плановое коронарное стентирование (КС) не оказывает положительного влияния на прогноз у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), но улучшает толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни [2].

Значительное количество пациентов, перенесших операцию КС, проживают в удаленных районах и не имеют возможности регулярно контактировать с кардиологом, что влечет за собой снижение приверженности к лечению и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [3]. По некоторым данным, в сельской местности, удаленных и труднодоступных областях России проживает до 50 млн человек¹. Для категорий больных, имеющих затруднения в своевременном контакте с кардиологом, разрабатываются алгоритмы терапевтического наблюдения, подкрепленного консультативной кардиологической помощью с применением технологий дистанционного взаимодействия.

В последние годы количество публикаций, посвященных дистанционному наблюдению, значительно увеличилось [4]. Телемедицинские технологии активно изучаются в контексте наблюдения за пациентами с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, ИБС.

Согласно данным ряда исследований, телемедицинское наблюдение является альтернативой очному наблюдению как по эффективности, так и по экономическим затратам. Согласно результатам метаанализа, включившего 43 исследования, телеме-

дицинские консультации проживающих в сельской местности пациентов сопоставимы по клиническим исходам с личными визитами больных к врачам [5]. В контексте эффективности телемедицинских технологий наиболее часто изучается возможность модификации факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Данные литературы свидетельствуют о том, что применение дистанционного наблюдения ассоциировано со снижением массы тела, уменьшением окружности талии, увеличением уровня физической активности, улучшением контроля артериального давления (АД), поддержанием оптимальных уровней атерогенных липидов, снижением общего сердечно-сосудистого риска, а также улучшением приверженности к лечению [6].

Целью исследования являлась оценка частоты прогрессирования коронарного атеросклероза у перенесших КС пациентов при непосредственном и дистанционном наблюдении кардиологом через 12 мес. после индексной реваскуляризации.

Материал и методы

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

В исследование было включено 279 пациентов в возрасте от 31 до 80 лет ($61,5 \pm 9,5$ лет), находившихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 2017 по 2019 гг., которым было проведено стентирование коронарных артерий ввиду стенокардии напряжения II-IV функционального класса (определенной по шкале Канадской ассоциации кардиологов) либо безболевой ишемии миокарда, верифицированных по данным пробы на стресс-индуцированную ишемию миокарда (стресс-эхокардиография, тредмил-тест, велоэргометрия).

¹ Кристалльный Б. В., Натензон М. Я. Единая правовая база СНГ для создания и функционирования совместимых телемедицинских систем. Accessed November 1, 2021. <http://emag.iis.ru/arc/infosoc/emag.nsf/BPA/78c304e7153c2ea8c32578ab003dcabd>.

Критериями исключения из исследования были: невозможность выполнения КС у конкретного пациента; гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии; наличие хронических воспалительных инфекционных заболеваний или других состояний, приводящих к повышению уровня маркеров воспаления в крови; наличие состояний, самостоятельно ухудшающих прогноз пациента, либо повышающих интраоперационный риск при процедуре стентирования (онкологические заболевания вне стойкой ремиссии, декомпенсированная недостаточность кровообращения с фракцией выброса левого желудочка <30%, хроническая болезнь почек при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²; планируемые в течение ближайшего года хирургические вмешательства; невозможность приема двойной антитромботической терапии, статинов на этапе включения пациентов в исследование; необходимость постоянного приема антикоагулянтов; невозможность наблюдения за пациентом.

Каждому пациенту, включенному в исследование, перед проведением стентирования проводился осмотр кардиологом, выполнялся общеклинический и биохимический анализ крови, включающий определение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, и скорости оседания эритроцитов, содержания общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина, общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом (вчСРБ).

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 (n=96) — активное наблюдение кардиологом. Пациенты, включенные в группу, лично являлись в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России через 1, 3, 6 и 12 мес. после эндоваскулярного лечения, в ходе визита осуществлялся осмотр кардиологом, оценивалась приверженность к приему назначенной терапии и ее эффективность, при необходимости выполнялась коррекция лечения. Также выполнялись общий и биохимический анализы крови.

Группа 2 (n=95) — дистанционное наблюдение кардиологом. Через 1, 3 и 6 мес. после стентирования пациенты, включенные в указанную группу, выполняли общий и биохимический анализ крови по месту жительства, после чего контактировали с кардиологом в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России по телефону и передавали результаты анализов по каналам, позволяющим осуществлять шифрование данных. В ходе дистанционного контакта оценивалось общее состояние пациента, возможные проявления ишемии миокарда, проводился опрос

на предмет приверженности к приему назначенной терапии. В случае необходимости формировались рекомендации по коррекции проводимой терапии.

Группа 3 (n=88) — стандартное наблюдение по месту жительства. Пациенты данной группы наблюдались терапевтом либо врачом общей практики по месту жительства и в случае необходимости направлялись на консультацию кардиолога в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России по решению врача, осуществляющего наблюдение. Протокол исследования не предусматривал плановых контактов пациентов группы 3 с координатором исследования на протяжении наблюдения, однако у пациентов была возможность связаться с координатором при возникновении сердечно-сосудистых событий.

По истечении 12 мес. после стентирования каждый пациент, включенный в исследование, приглашался для планового обследования в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России. Пациент осматривался кардиологом, выполнялись рутинные анализы крови, проводилась стресс-эхокардиография для верификации ишемии миокарда. В случае выявления ишемии миокарда либо при невозможности исключить ишемию миокарда с помощью нагрузочной пробы пациенту проводилась коронароангиография (КАГ).

Данные представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля) в случае несоответствия их параметрам нормального распределения, в случае нормального распределения — как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для множественного межгруппового сравнения использовался критерий Краскала-Уоллиса, для попарных межгрупповых сравнений — U-критерий Манна-Уитни, для попарных внутригрупповых сравнений — критерий Вилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. Для сопоставления групп по бинарным признакам использовали метод χ^2 . В работе применяли пакет статистических программ Statistica 10, StatSoft. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В группах 1 и 3 доля мужчин была несколько выше в сравнении с группой 2. По остальным клинико-лабораторным характеристикам группы между собой достоверно не отличались (табл. 1).

По основным лабораторным показателям, включая общегематологические, показатели липидного профиля, уровень глюкозы, креатинина, печеночных аминотрансфераз, общего билирубина, вчСРБ, креатинфосфокиназы, группы достоверно не отличались.

На момент включения в исследование каждый пациент получал гиполипидемическую (статины)

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Возраст, лет	62,2±9,7	60,7±9,1	61,5±9,7	0,76
Пол, мужчины, n (%)	75 (78,1%)*	63 (66,3%)*	73 (82,95%)*	<0,05
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	82 (85,4%)	81 (85,3%)	74 (84,1%)	0,72
АГ, n (%)	84 (87,5%)	85 (89,5%)	70 (79,5%)	0,64
Уровень САД, мм рт.ст.	152,5±5,5	148,5±6,5	150,0±5,5	0,91
ПИКС, n (%)	42 (43,75%)	51 (53,7%)	49 (55,7%)	0,51
Гиперлипидемия (ХС ЛНП ≥2,5 ммоль/л), n (%)	34 (35,4%)	33 (34,7%)	29 (32,95%)	0,46
СД 2 типа, n (%)	16 (16,7%)	19 (20%)	13 (14,8%)	0,63
ИМТ, кг/м ²	28,7±4,4	29,7±4,6	28,9±4,1	0,85
Курение, n (%)	41 (42,7%)	44 (46,3%)	44 (50%)	0,76
Ранее перенесенное коронарное стентирование, n (%)	37 (32,3%)	40 (42,1%)	31 (35,2%)	0,23
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (1,04%)	1 (1,05%)	2 (2,3%)	0,99

Примечание: возраст и ИМТ представлены как среднее и стандартное отклонение от среднего, остальные параметры представлены как абсолютное значение и процентное отношение к общему числу наблюдений в каждой группе, * — $p < 0,05$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Медикаментозная терапия у пациентов различных групп, включенных в исследование

Лекарственный препарат	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Ацетилсалициловая кислота	96 (100%)	95 (100%)	88 (100%)	>0,05
Блокаторы P2Y ₁₂ рецепторов тромбоцитов	96 (100%)	95 (100%)	88 (100%)	>0,05
Статины	96 (100%)	95 (100%)	88 (100%)	>0,05
Ингибиторы АПФ	73 (75,99%)	68 (71,7%)	78 (89,6%)	>0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	8 (8,9%)	8 (8,5%)	1 (1,04%)	>0,05
Бета-адреноблокаторы	91 (94,8%)	89 (93,7%)	82 (93,2%)	>0,05
Антагонисты кальция	21 (22,2%)	20 (21,2%)	22 (25,3%)	>0,05
Нитраты	41 (42,7%)	43 (46,2%)	28 (31,3%)	>0,05
Диуретики	9 (9,7%)	9 (10,4%)	6 (7,5%)	>0,05
Гипотензивные препараты центрального действия	1 (1,0%)	0	1 (1,1%)	>0,05

Сокращение: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

и дезагрегантную терапию (сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут. и клопидогрела в дозе 75 мг/сут. либо тикагрелора 180 мг/сут.). Дозы статинов, получаемые пациентами каждой из групп на момент включения в исследование, были сопоставимы. По частоте приема различных препаратов группы значимо не отличались (табл. 2).

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена имплантация коронарных стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием. По количеству пораженных коронарных артерий, диаметру и количеству имплантируемых стентов группы пациентов были сопоставимы.

Оценка клинического статуса и ангиографических характеристик через 12 мес. после КС

За обозначенный протоколом исследования период наблюдения 12 мес. случаев смерти, развития

инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения среди включенных в исследование пациентов зарегистрировано не было. У 86 (31%) пациентов (26 в группе 1, 15 — в группе 2, 45 — в группе 3) отмечался рецидив болевого синдрома в грудной клетке, в ходе инструментального обследования проходящая ишемия миокарда была верифицирована у 58 (21%) пациентов: у 19 пациентов из группы 1, 9 — из группы 2 и 30 — из группы 3 ($p < 0,05$).

Повторная КАГ проводилась при наличии у пациента возобновившейся стенокардии, положительном или сомнительном результате пробы на выявление стресс-индуцированной ишемии миокарда. Прогрессирование коронарного атеросклероза определялось как появление нового стеноза ($\geq 50\%$) или усугубление существовавшего ($\geq 30\%$) как минимум на 20% в артерии диаметром ≥ 2 мм. Рестеноз стенти-

Таблица 3

**Ангиографические характеристики пациентов по результатам повторного
эндоваскулярного вмешательства через 12 мес. после индексной реваскуляризации**

Группа	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Контрольная КАГ	30 (31,25%)*	20 (21,05%)*	46 (52,27%)*	<0,01
Повторная реваскуляризация	8 (8,3%)	6 (6,3%)	13 (14,8%)	0,08
События в коронарных артериях	12 (12,5%)*	12 (12,6%)*	24 (27,3%)*	<0,01
Рестеноз	2 (2,1%)	3 (3,2%)	3 (3,5%)	>0,05
Реваскуляризация в связи с рестенозом	0	0	1	>0,05
Прогрессирование коронарного атеросклероза	10 (10,4%)*	9 (9,5%)*	19 (21,6%)*	<0,05
Реваскуляризация в связи с прогрессированием атеросклероза	7 (7,3%)	6 (6,3%)	11 (12,5%)	>0,05
Сочетание прогрессирования атеросклероза и рестеноза	2 (2,1%)	-	2	>0,05
Реваскуляризация в связи с сочетанием рестеноза и прогрессирования атеросклероза	1	-	1	>0,05

Примечание: данные представлены как число пациентов и процентное отношение к общему количеству пациентов в группе, * — $p < 0,05$.

Сокращение: КАГ — коронароангиография.

Таблица 4

**Показатели липидного спектра в различные сроки после вмешательства
у пациентов, включенных в исследование**

Показатель	Группа	Время после вмешательства				
		Перед КАГ	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Общий ХС, ммоль/л	1	3,9 [3,3;4,8]	3,6 [3,1;4,2]*	3,8 [3,2;4,2]*	3,6 [3,3;4,1]*	3,8 [3,3;4,4]*
	2	3,8 [3,2;4,3]	3,6 [3,1;4,3]*	3,7 [3,0;4,3]	3,7 [3,3;4,4]	3,5 [3,2;4,03]*
	3	4,3 [3,4;4,8]	-	-	-	4,1 [3,4;4,9]
ХС ЛНП, ммоль/л	1	2,13 [1,78;2,72]	1,97 [1,63;2,32]*	2,06 [1,67;2,39]*	1,90 [1,61;2,21]*	2,10 [1,71;2,62]*
	2	2,16 [1,58;2,44]	1,93 [1,74;2,45]*	1,89 [1,63;2,36]*	1,80 [1,6;2,20]*	1,72 [1,60;2,11]*
	3	2,19 [1,54;3,03]	-	-	-	2,3 [1,5;2,7]
ХС ЛВП, ммоль/л	1	1,11 [0,91;1,15]	1,12 [0,92;1,20]	1,15 [0,98;1,34]*	1,17 [1,06;1,34]*	1,23 [1,17;1,42]*
	2	1,12 [0,91;1,17]	1,11 [0,91;1,36]	1,12 [0,92;1,35]	1,14 [0,95;1,38]	1,18 [1,12;1,41]*
	3	1,1 [0,9;1,2]	-	-	-	1,1 [0,9;1,2]
ТГ, ммоль/л	1	1,4 [1,0;1,8]	1,2 [0,9;1,5]*	1,1 [0,8;1,5]*	1,2 [0,9;1,6]*	1,3 [0,9;1,8]*
	2	1,2 [1,0;1,7]	1,3 [0,9;1,6]	1,1 [0,9;1,8]	1,1 [0,9;1,7]	1,4 [0,9;1,6]
	3	1,4 [1,1;2,1]	-	-	-	1,4 [1,1;1,7]

Примечание: данные представлены как медиана и интерквартильный размах, * — $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

рованного сегмента определялся как возникновение повторного стенозирования на 50% и более в стентированном сегменте, либо в прилегающих участках сосуда на протяжении 5 мм проксимальнее или дистальнее. Контрольная КАГ была проведена 96 пациентам (34,4% от общего числа больных, включенных в исследование).

Вновь возникшее значимое стенозирование коронарных артерий было отмечено у 50 пациентов (18% больных, включенных в исследование, и 52% больных, подвергшихся повторной КАГ). У 8 (2,9%) пациентов выявлен рестеноз, у 38 (13,6%) — прогрессирование коронарного атеросклероза и у 4 (1,4%) — сочетание рестеноза и прогрессирования коронарного атеросклероза. Повторная реваскуляризация была выполнена у 27 пациентов

(10% больных, включенных в исследование, и 27% больных, подвергшихся повторной КАГ). У 25 из них выполнено повторное КС, двое подверглись операции шунтирования коронарных артерий. Изолированный рестеноз стал причиной повторного вмешательства у 1 пациента (3,7% от всех повторных вмешательств), прогрессирование атеросклероза — у 24 (88,9%), сочетание рестеноза с прогрессированием коронарного атеросклероза — у 2 (7,4%) пациентов. Таким образом, прогрессирование коронарного атеросклероза отмечалось у включенных в исследование пациентов чаще, чем развитие рестеноза ($p < 0,05$), и чаще служило причиной повторной реваскуляризации ($p < 0,05$) (табл. 3).

Как следует из таблицы, у пациентов группы 3 чаще, чем в других группах ($p < 0,05$) проводилась конт-

рольная ангиография, что связано с более частым появлением загрудинных болей и более частым выявлением ишемии миокарда среди пациентов данной группы, а также чаще ($p < 0,05$) выявлялось прогрессирование коронарного атеросклероза.

Анализ лабораторных показателей

Динамика содержания липидов в крови пациентов в различные сроки после эндоваскулярного вмешательства представлена в таблице 4.

Исходно группы пациентов не различались по содержанию в крови общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ. У пациентов групп 1 и 2 в ходе наблюдения отмечено значимое снижение в крови уровней общего ХС и ХС ЛНП, начиная с 1-го мес. после эндоваскулярного лечения, сохранявшееся вплоть до 12-го мес. наблюдения включительно. В группе 3 статистически значимых изменений общего ХС и ХС ЛНП через 12 мес. в сравнении с исходным уровнем отмечено не было. Снижение уровня ТГ в группе 1 отмечалось на всем протяжении наблюдения, начиная с 1-го мес. наблюдения. В группах 2 и 3 статистически значимых изменений содержания ТГ в крови не отмечено.

Значимой динамики в содержании вЧСРБ как между группами, так и внутри каждой группы в сравнении с исходными уровнями выявлено не было. Значимых различий концентрации вЧСРБ у пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза и у пациентов без такового через 12 мес. после вмешательства отмечено не было: 1,5 [1,1;4,3] мг/л vs 1,5 [0,7;2,9] мг/л, $p = 0,52$.

Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют о том, что телемедицинское наблюдение пациентов с ИБС способствует улучшению контроля ФР сердечно-сосудистых заболеваний, приверженности пациентов к лечению, а также улучшению клинических исходов [7, 8]. В одном из исследований, включившем 335 человек после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства, было показано, что в группе телемедицинского наблюдения частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть и внеплановую коронарную реваскуляризацию, составила 1,5%, тогда как в группе контроля 8,9% [9].

В исследование Blasko A, et al., посвященное возможностям дистанционного наблюдения за пациентами, было включено 203 пациента после перенесенного инфаркта миокарда. По истечении 12 мес. наблюдения контроль ФР в группе телемедицинского контроля оказался лучше: так, целевых уровней АД в указанной группе достигли 62,1% лиц, тогда как в группе контроля — 42,9%, целевых уровней гликированного гемоглобина — 86,4% и 54,2%, соответственно. Также отмечалась положительная динамика в отношении индекса массы тела: в группе дистан-

ционного наблюдения он уменьшился на 0,77 кг/м², в группе контроля — увеличился на 0,29 кг/м². Статистически значимых различий в уровне ЛНП и статусе курения отмечено не было [10].

В метаанализе, включившем 11 исследований и посвященном оценке ФР пациентов с ИБС, продемонстрировано, что телемедицинское наблюдение приводит к улучшению физической активности, улучшению контроля АД и ЛНП [11]. По данным Vernooij JWP, et al. интегральный показатель риска по Фрамингемской шкале в группе дистанционного наблюдения через 1 год уменьшился на 14% в сравнении с группой контроля [12]. В метаанализе, включившем 6773 пациентов, было показано, что дистанционное ведение пациентов с ИБС приводит к уменьшению окружности талии, уровня общего ХС и ТГ, улучшает приверженность к лечению и физическую активность, а также приводит к небольшому, но значимому снижению АД и отказу от курения [13].

Существуют также данные, свидетельствующие о том, что при дистанционном ведении с использованием обучающих методик по физической активности улучшается толерантность к физическим нагрузкам, что отражается в увеличении пикового потребления кислорода по данным кардиореспираторного нагрузочного тестирования [14]. В ряде исследований показано, что дистанционный мониторинг сопоставим с очными визитами в отношении толерантности к нагрузкам, уровня АД, липидного профиля и качества жизни, поэтому может иметь преимущество в случае маломобильных пациентов и при недоступности очной кардиологической помощи [15]. Тем не менее, несмотря на описанные преимущества телемедицинского мониторинга за пациентами, в крупных работах продемонстрировано, что статистически значимого влияния на смертность они не оказывают [16, 17].

Телемедицинские технологии являются эффективной альтернативой не только с позиции работников сферы здравоохранения, но и с точки зрения пациентов. Согласно Polinski J, et al., ~94% респондентов, опрошенных по поводу удовлетворенности телемедицинской помощью, отметили “значительную удовлетворенность”. Треть опрошенных пациентов предпочитала телемедицинские технологии традиционному личному визиту к врачу [18].

В нашем исследовании также было показано, что дистанционное ведение пациентов с ИБС, перенесших КС, является сопоставимым по эффективности с очными визитами как в плане контроля ФР ИБС, так и в плане прогрессирования коронарного атеросклероза. Оценить влияние телемедицинского наблюдения на отсроченную смертность и сердечно-сосудистые события в исследовании было невозможно, поскольку за период наблюдения летальных ис-

ходов, случаев инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения не было отмечено.

Заключение

Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий, нуждаются в динамическом наблюдении кардиологом. Альтернативой непосредственному наблюдению может служить дистанционное мониторирование кардиологом для пациентов, проживающих в регионах с недостаточным коли-

чеством специалистов узкого профиля, в т.ч. кардиологов. Дистанционное наблюдение показало свою эффективность в отношении контроля показателей липидного спектра в крови и снижения вероятности прогрессирования коронарного атеросклероза.

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

Литература/References

- Alekyan BG, Grigor'yan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Endovaskulyarnaya Khirurgiya* (Russian Journal of Endovascular Surgery). 2018;2(5):93-240. (In Russ.) Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стафёров А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5(2):93-240.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1937-46. doi:10.1056/NEJMoa1505532.
- Kruse CS, Krowski N, Rodriguez B, Tran L, Vela J, Brooks M. Telehealth and patient satisfaction: a systematic review and narrative analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016242. doi:10.1136/bmjopen-2017-016242.
- Wildevuur SE, Simonse LWL. Information and communication technology-enabled person-centered care for the "big five" chronic conditions: scoping review. *J Med Internet Res*. 2015;17(3):e77. doi:10.2196/jmir.3687.
- Speyer R, Denman D, Wilkes-Gillan S, et al. Effects of telehealth by allied health professionals and nurses in rural and remote areas: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(3):225-35. doi:10.2340/16501977-2297.
- Brouwers RWM, van Exel HJ, van Hal JMC, et al. Cardiac telerehabilitation as an alternative to centre-based cardiac rehabilitation. *Neth Heart J*. 2020;28(9):443-51. doi:10.1007/s12471-020-01432-y.
- Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, et al. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2015;17(2):e52. doi:10.2196/jmir.3951.
- Johnston N, Bodegard J, Jerström S, et al. Effects of interactive patient smartphone support app on drug adherence and lifestyle changes in myocardial infarction patients: A randomized study. *Am Heart J*. 2016;178:85-94. doi:10.1016/j.ahj.2016.05.005.
- Ma J, Ge C, Shi Y, et al. Chinese Home-Based Cardiac Rehabilitation Model Delivered by Smartphone Interaction Improves Clinical Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:731557. doi:10.3389/fcvm.2021.731557.
- Blasco A, Carmona M, Fernández-Lozano I, et al. Evaluation of a telemedicine service for the secondary prevention of coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(1):25-31. doi:10.1097/HCR.0b013e3182343aa7.
- Rawstorn JC, Gant N, Direito A, et al. Telehealth exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2016;102(15):1183-92. doi:10.1136/heartjnl-2015-308966.
- Vernooij JW, Kaasjager HA, van der Graaf Y, et al. Internet based vascular risk factor management for patients with clinically manifest vascular disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e3750. doi:10.1136/bmj.e3750.
- Turan Kavradim S, Özer Z, Boz İ. Effectiveness of telehealth interventions as a part of secondary prevention in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Caring Sci*. 2020;34(3):585-603. doi:10.1111/scs.12785.
- Skobel E, Knackstedt C, Martinez-Romero A, et al. Internet-based training of coronary artery patients: the Heart Cycle Trial. *Heart Vessels*. 2017;32(4):408-18. doi:10.1007/s00380-016-0897-8.
- Wu C, Li Y, Chen J. Hybrid versus traditional cardiac rehabilitation models: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2018;76(12):1717-24. doi:10.5603/KP.a2018.0175.
- Huang K, Liu W, He D, et al. Telehealth interventions versus center-based cardiac rehabilitation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):959-71. doi:10.1177/2047487314561168.
- Devi R, Singh SJ, Powell J, et al. Internet-based interventions for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD009386. doi:10.1002/14651858.CD009386.pub2.
- Polinski JM, Barker T, Gagliano N, et al. Patients' Satisfaction with and Preference for Telehealth Visits. *J Gen Intern Med*. 2016;31(3):269-75. doi:10.1007/s11606-015-3489-x.

ПРЕДУКТАЛ® ОД

Триметазидин 80 мг

24ч

ДЕЙСТВУЕТ
В МИТОХОНДРИЯХ
КАРДИОМИОЦИТОВ

// СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ
частоты приступов стенокардии^{1,2}

// УВЕЛИЧИВАЕТ
переносимость физической нагрузки^{1,2}

// СОХРАНЯЕТ
уровень АТФ в клетке¹

ЛЕЧИТ СТЕНОКАРДИЮ ТАМ, ГДЕ ОНА ВОЗНИКАЕТ

Предуктал ОД показан в качестве длительной терапии стабильной стенокардии.

СОСТАВ*. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*. Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. Беременность и период грудного вскармливания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*. Применение препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ***. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнение работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Часто: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астеня. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неустойчивость походки**, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит, ПЕРЕДОЗИРОВКА*. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛП-003410.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Предуктал® ОД. 2. Glezer M., CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study. Adv Ther. 2018;35:1103-1113. doi: 10.1007/s12325-018-0674-4.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин

Тюрина А. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Цель. Оценить взаимосвязь между ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) с различными показателями липидного спектра.

Материал и методы. В продольное исследование с ретроспективным сбором данных были включены 166 мужчин в возрасте 57±9 лет с ИБС, которая дебютировала до 55 лет. Контрольную группу составили 62 мужчины (60±8 лет), не имевшие ИБС и стенозирующего атеросклероза в коронарном и периферических бассейнах. Для всех больных группы исследования были собраны данные о показателях липидного спектра: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (ХС нЛВП), и концентрация липопротеида(а) (Лп(а)) на момент манифестации ИБС; пациентам контрольной группы — на первом визите в Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова. Соответствующие показатели были измерены в плазме крови в момент включения в исследование у всех пациентов. Дополнительно был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{корр}), учитывающего холестерин, входящий в состав частицы Лп(а). Диагноз гиперхолестеринемии выставлялся при исходно выявленном уровне ОХС >5 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л и/или холестерина, ХС нЛВП >3,8 ммоль/л, гиперлипопротеидемии(а) (гиперЛп(а)) — при уровне Лп(а) >30 мг/дл.

Результаты. Нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались в группе пациентов с ранней ИБС по сравнению с контрольной группой. Концентрация Лп(а) ≥30 мг/дл наряду с повышенными уровнями ХС нЛВП или ХС ЛНП_{корр} ассоциировались с ранним развитием ИБС вне зависимости от наследственности и курения в общей когорте обследованных мужчин. Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировал, что любые формы нарушения липидного обмена ассоциировались с увеличением риска развития ранней ИБС. Кроме того, пациенты с изолированно повышенной концентрацией Лп(а) доживали до манифестации ИБС на 8 лет раньше — 47 vs 55 лет, $p < 0,02$. Вероятность ранней ИБС была максимальной при сочетании повышенного уровня ХС нЛВП и гиперЛп(а) — коэффициент рисков 2,91 (95% ДИ 1,96–4,33), $p < 0,0001$.

Заключение. ГиперЛп(а) является независимым фактором раннего развития ИБС даже на фоне нормолипидемии, что подтверждает необходимость рутинного измерения Лп(а) в клинической практике.

Ключевые слова: липопротеид(а), ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Тюрина А. В.* — аспирант отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тмоян Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

alex.tyurina.cardio@yandex.ru

гиперЛп(а) — гиперлипопротеидемия(а), ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС нЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Рукопись получена 13.05.2022

Рецензия получена 16.05.2022

Принята к публикации 29.05.2022



Для цитирования: Тюрина А. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н. Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5058. doi:10.15829/1560-4071-2022-5058. EDN NEIUGG

Association of various lipid parameters with premature coronary artery disease in men

Tyurina A. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Aim. To assess the relationship between premature coronary artery disease (CAD) and various lipid parameters.

Material and methods. This retrospective longitudinal study included 166 men aged 57±9 years with coronary CAD with onset before age of 55. The control group consisted of 62 men (60±8 years old) who did not have CAD and peripheral arterial disease. In all patients, data on following lipid profile parameters were collected: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) and lipoprotein(a) (Lp(a)) at the time of CAD onset, while in control group patients — at the first visit to the A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology. These indicators were measured in blood plasma at the time

of enrollment in all patients. In addition, the concentration of LDL-C corrected for Lp(a)-cholesterol (LDL-Ccorr) was calculated. Hypercholesterolemia was diagnosed with an initial level of TC >5 mmol/l, or LDL-C ≥3,0 mmol/l, or non-HDL-C ≥3,8 mmol/l, while hyperlipoproteinemia(a) (HLP(a)) — at the level of Lp(a) ≥30 mg/dl.

Results. Lipid metabolism disorders were significantly more common in patients with premature CAD compared to the control group. Lp(a) concentration ≥30 mg/dl, along with elevated levels of non-HDL-C or LDL-Ccorr, were associated with premature CAD, regardless of heredity and smoking, in the general cohort of examined men. Kaplan-Meier survival analysis showed that any type of lipid metabolism disorder was associated with an increased risk of premature CAD.

In addition, patients with isolated elevated Lp(a) concentrations lived to the CAD onset 8 years earlier — 47 vs 55 years, $p < 0,02$. The probability of premature CAD was maximum when the elevated level of non-HDL-C and HLP(a) was combined (hazard ratio, 2,91 (95% CI 1,96-4,33), $p < 0,0001$).

Conclusion. HLP(a) is an independent factor of premature CAD, even with normolipidemia, which confirms the need for routine measurement of Lp(a) in clinical practice.

Keywords: lipoprotein(a), coronary artery disease, hyperlipidemia.

Relationships and Activities: none.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Tyurina A. V.* ORCID: 0000-0003-3505-2487, Afanas'eva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Tmoyan N. A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Razova O. A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: alex.tyurina.cardio@yandex.ru

Received: 13.05.2022 **Revision Received:** 16.05.2022 **Accepted:** 29.05.2022

For citation: Tyurina A. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. Association of various lipid parameters with premature coronary artery disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5058. doi:10.15829/1560-4071-2022-5058. EDN NEIUGG

Согласно “липидной гипотезе”, нарушение липидного обмена является фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Недооценка значимости дислипидемии на популяционном и индивидуальном уровне приводит впоследствии к крайне высокому уровню сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Раннее развитие ИБС может быть связано с различными факторами риска и, скорее всего, с сочетанием нескольких факторов, но участие липопротеидов в развитии атеросклероза является неоспоримым фактом. В настоящее время в мире проблемам диагностики и лечения различных форм дислипидемии уделяется большое внимание, однако становится очевидно, что ставшего рутинным определения таких показателей, как общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), недостаточно. Повышенная концентрация липопротеида(а) (Лп(а)) или гиперлипипропротеидемия(а) (гиперЛп(а)) связана с развитием атеротромбогенного атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-6]. Кроме того, все более очевидна необходимость оценивать вклад концентрации Лп(а) при постановке диагноза семейной гиперхолестеринемии [7]. Выяснение значимости различных липидных показателей, отражающих разные формы нарушений липидного обмена, в развитии ССЗ является важной клинико-биологической задачей. Цель исследования — оценить взаимосвязь между ранней манифестацией ИБС и исходными рутинными и новыми показателями липидного спектра.

Материал и методы

В продольное исследование с ретроспективным сбором данных были включены 228 мужчин в возрасте 58 ± 9 лет, наблюдавшихся в ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, из них основную группу составили 166 пациентов, имевших в анамнезе раннюю (до 55 лет) манифестацию ИБС [8]. Критериями включения были вы-

явленный стенозирующий ($\geq 50\%$) атеросклероз одной или нескольких коронарных артерий по данным первичной коронарной ангиографии; верифицированная ишемия миокарда или наличие в анамнезе данных о реваскуляризации миокарда или перенесённом инфаркте миокарда, подтвержденном документально. Контрольную группу составили 62 мужчины, не имевшие ИБС, что было определено как отсутствие стенозирующего атеросклероза по данным коронарной ангиографии или преходящей ишемии миокарда при нагрузочном тестировании. Из исследования исключались следующие категории лиц: пациенты с хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-EPI), злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, носители вируса иммунодефицита человека, гепатита В и С.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о правах человека. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, протокол № 251 от 25.11.2019г. Перед включением в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам исходно измеряли липиды крови, уровень Лп(а) методом твердофазного иммуноферментного анализа [9]. Ретроспективно для всех больных группы ИБС были собраны данные о показателях липидного спектра и концентрации Лп(а) на момент манифестации ИБС, пациентам контрольной группы — на первом визите в нашу клинику. Медиана периода наблюдения за пациентами основной группы составила 11,5 лет, контрольной — 5 лет (рис. 1).

ХС ЛНП был рассчитан по формуле Мартина-Хопкинса, уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{корр}), учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Dahlen: $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$ [10].

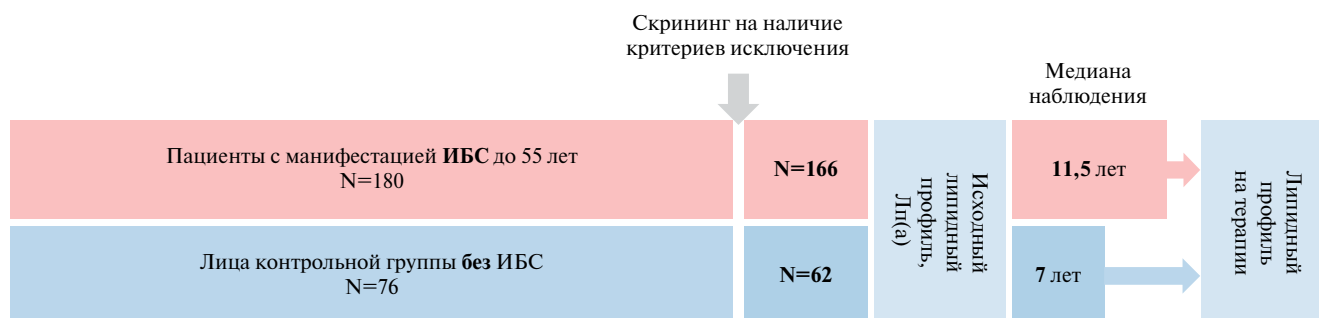


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопропротеид(а).

Таблица 1

Общая характеристика мужчин, включенных в исследование

Показатель	Группа ранней ИБС N=166	Контрольная группа N=62	p
Возраст, лет	57,6±8,9	60,4±8,6	0,8
Возраст манифестации ИБС	45,8±6,4	-	
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±5,3	29,1±4,6	0,2
Ожирение	81 (48,8)	25 (40,3)	0,3
Гипертоническая болезнь	140 (84,3)	38 (61,3)	<0,001
Курение	117 (70,5)	34 (54,8)	<0,05
Наследственность	51 (30,7)	14 (22,6)	0,2
Сахарный диабет 2 типа	49 (29,5)	9 (14,5)	0,02
Нестенозирующий атеросклероз сонных артерий	156 (94,0)	36 (58,1)	<0,0001
Атеросклероз артерий нижних конечностей	46 (27,7)	0	<0,0001
Терапия статинами	152 (91,6)	17 (27,4)	<0,0001
Антитромботическая терапия	129 (77,7)	8 (12,9)	<0,0001
Мультифокальный атеросклероз	66 (39,8)	0	<0,0001

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Показатели липидного спектра

Концентрация липидов (ммоль/л)	Ранняя ИБС (N=166)		Контрольная группа (N=62)	
	Исходно	При включении	Исходно	При включении
ОХС	5,72 [4,9-7,2]*	4,0 [3,9-4,3]*	5,17 [4,6-6,2]	5,0 [4,7-5,6]
Триглицериды	1,5 [1,4-1,6]	1,5 [1,3-1,6]	1,5 [1,3-1,7]	1,5 [1,3-1,8]
ХС ЛВП	1,07 [1,0-1,1]*	1,1 [1,0-1,13]*	1,2 [1,1-1,4]	1,21 [1,1-1,36]
ХС ЛНП	3,9 [3,6-4,3]*	2,3 [2,13-2,50]	3,2 [2,6-4,0]	2,9 [2,6-3,3]
ХС ЛНП _{корр}	3,5 [3,3-3,8]*	1,84 [1,7-2,0]*	3,0 [2,7-3,4]	2,8 [2,5-3,3]
ХС неЛВП	4,7 [4,3-5,0]*	2,94 [2,7-3,2]*	3,9 [3,6-4,3]	3,6 [3,2-4,0]
Лп(а), мг/дл	33,5 [10,6-81,0]*	34 [11,0-81,0]*	12 [8,0-17,0]	12,4 [8,2-17,0]

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде медианы [интерквартильный интервал] — для показателей, не имеющих нормального распределения.

* — p<0,001 относительно контрольной группы в каждый из двух визитов.

Сокращения: Лп(а) — липопропротеид(а), ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Показатель холестерина всех атерогенных классов липопротеидов, включая ремнанты липопротеидов (ХС неЛВП), рассчитывали по формуле: ХС неЛВП = ОХС — ХС ЛВП.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [11], диагноз гиперхолестери-

немии выставлялся при исходно выявленном уровне ОХС >5 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л и/или ХС неЛВП >3,8 ммоль/л, гиперЛп(а) — при уровне Лп(а) ≥30 мг/дл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ

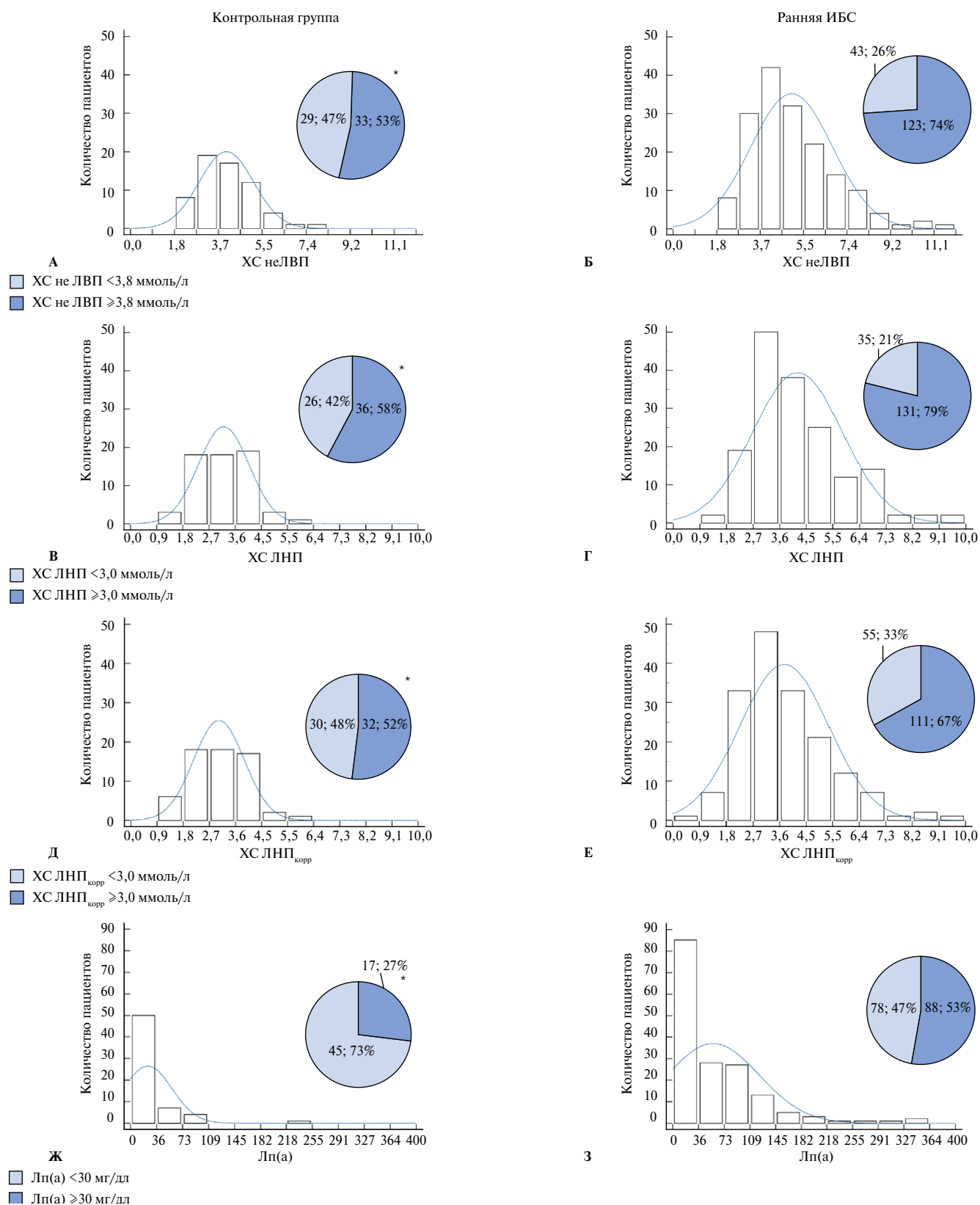


Рис. 2. Гистограмма распределения концентрации липидов и Лп(а), а также доля пациентов с повышенной концентрацией Лп(а), XС ЛНП, XС ЛНП_{корр} и XС неЛВП в контрольной группе (**А, В, Д, Ж**) и группе с ранней ИБС (**Б, Г, Е, З**).

Примечание: * — $p < 0,001$.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), XС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, XС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), XС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

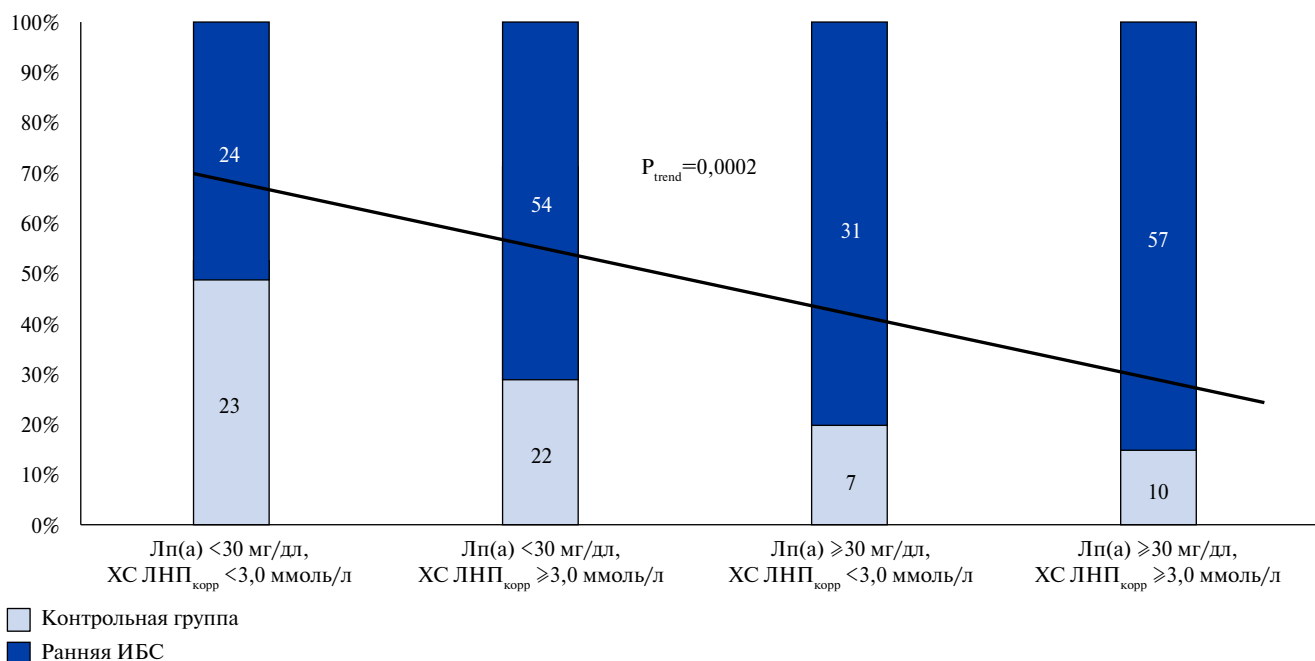


Рис. 3. Доля больных с ранней манифестацией ИБС в зависимости от исходных показателей концентрации Лп(а) и ХС ЛНП_{корр}.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а).

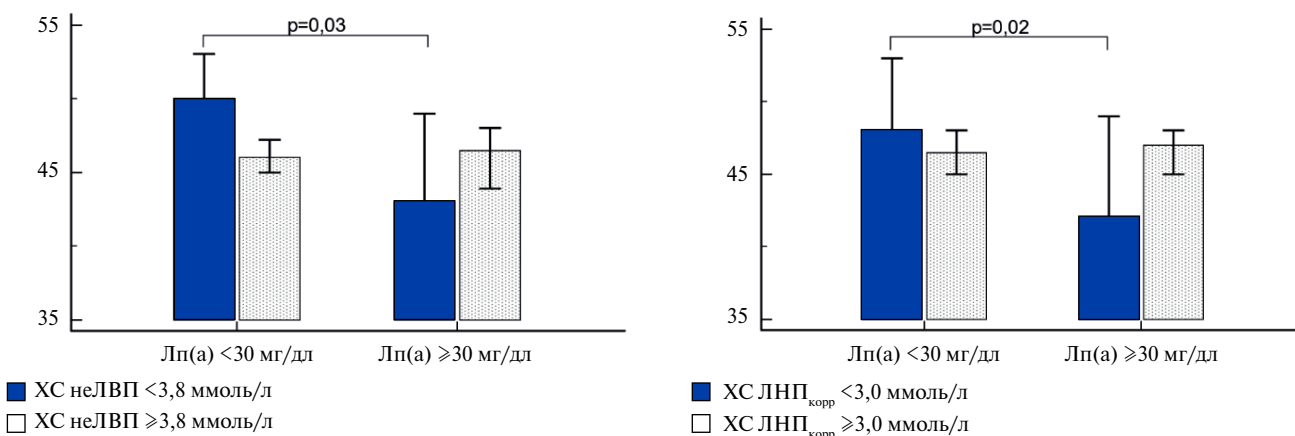


Рис. 4. Возраст манифестации ИБС у больных основной группы в зависимости от концентрации ХС ЛНП_{корр}, ХС неЛВП и Лп(а).

Примечание: данные представлены как медиана и 95% ДИ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

MedCalc 20.106. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Показатели с нормальным распределением представляли как средние значения со стандартными отклонениями ($M \pm SD$), показатели с распределением, отличным от нормального — в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении показателей между группами использовали критерий t Стьюдента или непараметрический критерий U Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частоты данных в группах применяли точный критерий Фишера. При многофак-

торном анализе использовали метод логистической регрессии, где в модель вводили факторы риска, продемонстрировавшие связь с развитием ранней ИБС в однофакторном корреляционном анализе. При создании модели учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Для прогностической оценки липидных факторов, измеренных при первичной госпитализации, рассчитывали коэффициент рисков развития ИБС и доверительный интервал (ДИ). Анализ выживаемости без ИБС осуществлялся с помощью кривых Каплана-Майера.

Таблица 3

**Медиана дожития без ИБС и относительный риск ранней ИБС
в зависимости от концентрации липидов и Лп(а)**

Показатель	Пороговый уровень	Медиана возраста манифестации ИБС (95% ДИ)	Коэффициент рисков (95% ДИ)	p
Общий холестерин	<5 ммоль/л	53 (50-55)	1,57 (1,13-2,17)	0,007
	≥5 ммоль/л	48 (47-50)		
ХС неЛВП	<3,8 ммоль/л	55 (50-56)	1,81 (1,31-2,52)	0,0004
	≥3,8 ммоль/л	48 (47-50)		
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л	53 (49-55)	1,50 (1,08-2,06)	0,01
	≥3,0 ммоль/л	48 (47-50)		
Лп(а)	<3,0 ммоль/л	51 (50-55)	1,81 (1,31-2,49)	0,0003
	≥30 мг/дл	48 (46-49)		
Лп(а) и ХС неЛВП				
Лп(а)	<30 мг/дл	55 (53-55)	1	
ХС неЛВП	<3,8 ммоль/л			
Лп(а)	<30 мг/дл	50 (47-51)	2,30 (1,55-3,41)	<0,0001
ХС неЛВП	≥3,8 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	48 (40-52)	2,70 (1,53-4,76)	<0,0001
ХС неЛВП	<3,8 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	47 (46-49)	2,91 (1,96-4,33)	<0,0001
ХС неЛВП	≥3,8 ммоль/л			
Лп(а) и ХС ЛНП _{корр}				
Лп(а)	<30 мг/дл	55 (53-55)	1	
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л			
Лп(а)	<30 мг/дл	50 (47-51)	1,96 (1,32-2,91)	0,0002
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	47 (41-51)	2,53 (1,54-4,16)	0,0002
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	48 (46-49)	2,63 (1,73-4,01)	0,0002
ХС ЛНП _{корр}	≥3,0 ммоль/л			

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Результаты

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по возрасту, наличию ожирения и отягощенной наследственности. В основной группе было больше пациентов, принимающих статины, страдающих гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа, а также курящих (табл. 1).

Исходная концентрация атерогенных липопротеидов (табл. 2) была достоверно выше у пациентов с ранней манифестацией ИБС. Значимые различия наблюдались и в концентрации Лп(а).

Напротив, в момент включения в исследование у лиц контрольной группы показатели липидного спектра ХС ЛНП_{корр} и ХС неЛВП были выше, чем в группе с ИБС, что связано с низкоинтенсивной гиполипидемической терапией или ее отсутствием ввиду низкого сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Нарушения липидного обмена, такие как гиперЛп(а) и гиперхолестеринемия, выявленные по исходному превышению пороговой концентрации Лп(а) и показате-

лей липидного спектра, достоверно чаще встречались в группе пациентов с ранней ИБС по сравнению с контрольной (рис. 2).

По результатам ROC-анализа показатель ХС неЛВП, отражающий концентрацию холестерина всего спектра атерогенных липопротеидов, имел преимущество в оценке вероятности раннего развития ИБС перед определением ОХС — площадь под кривой (AUC) составила 0,68 (95% ДИ 0,61-0,73) vs 0,63 (95% ДИ 0,56-0,69), соответственно, $\Delta AUC=0,05$, $p<0,005$. Напротив, ХС ЛНП_{корр} (AUC=0,64 (95% ДИ 0,58-0,71)) хуже предсказывал ИБС, чем показатель ХС ЛНП (AUC=0,70 (95% ДИ 0,64-0,76)), $\Delta AUC=0,06$, $p<0,0001$, что свидетельствовало о влиянии Лп(а) на прогностическую значимость показателя ХС ЛНП. Поэтому в дальнейшей работе был использован только показатель ХС ЛНП_{корр}, отражающий содержание в плазме только липопротеидов низкой плотности, но не Лп(а).

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл на-

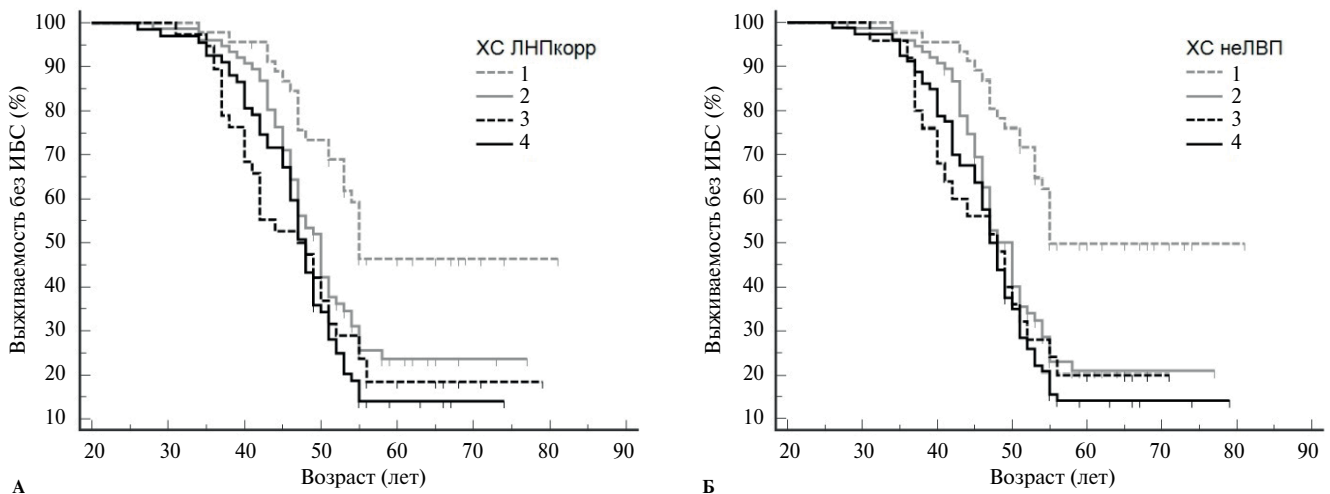


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в группах мужчин в зависимости от исходных показателей концентраций Лп(а) и ХС ЛНП_{корр} (А) или Лп(а) и ХС неЛВП (Б).

Примечание: обозначения: **А** — (1) Лп(а) <30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} <3,0 ммоль/л; (2) Лп(а) <30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} ≥3,0 ммоль/л; (3) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} <3,0 ммоль/л; (4) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} ≥3,0 ммоль/л. **Б** — (1) Лп(а) <30 мг/дл, ХС неЛВП <3,8 ммоль/л; (2) Лп(а) <30 мг/дл, ХС неЛВП ≥3,8 ммоль/л; (3) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС неЛВП <3,8 ммоль/л; (4) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС неЛВП ≥3,8 ммоль/л.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

ряду с повышенными уровнями ХС неЛВП или ХС ЛНП_{корр} ассоциировались с ранним развитием ИБС вне зависимости от наследственности и курения в общей когорте обследованных мужчин, что свидетельствует о независимом влиянии различных форм дислипидемии на раннее возникновение ИБС. Доля пациентов с ИБС в подгруппах, сформированных в зависимости от показателей ХС ЛНП_{корр} и гиперЛп(а), приведена на рис. 3 и также иллюстрирует независимое влияние как повышенной концентрации Лп(а), так и ХС ЛНП_{корр}.

Более раннее развитие ИБС наблюдалось у пациентов с изолированной гиперЛп(а) (рис. 4).

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в общей когорте обследованных пациентов продемонстрировал: если принять коэффициент риска при нормальных уровнях Лп(а), ХС неЛВП и ХС ЛНП_{корр} за единицу, любые формы нарушения липидного обмена ассоциировались с увеличением риска развития ранней ИБС (табл. 3). Кроме того, пациенты с изолированно повышенной концентрацией Лп(а) имели манифестацию ИБС на 8 лет раньше — 47 vs 55 лет.

При этом любое нарушение липидного обмена приводит к достоверному увеличению риска ранней ИБС относительно мужчин, имеющих нормальные показатели Лп(а) и ХС ЛНП_{корр} (рис. 5 А) или ХС неЛВП (рис. 5 Б).

Обсуждение

В нашей работе в рамках продольного исследования с ретроспективным сбором данных мы про-

анализировали влияние различных форм нарушения липидного обмена, оцениваемого по рутинным и новым показателям липидного спектра и концентрации Лп(а) на раннее развитие ИБС у мужчин.

Долгое время основное внимание в профилактике ССЗ было направлено на достижение целевого уровня ХС ЛНП. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что не только ЛНП, но и другие классы аполипопротеинов, такие как липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды промежуточной плотности, ремнанты хиломикрон и Лп(а) также обладают атерогенным потенциалом. В результате многочисленных эпидемиологических исследований и рандомизированных клинических испытаний появились убедительные доказательства непрерывной и независимой причинно-следственной связи повышенного уровня Лп(а) и ССЗ [2]. ГиперЛп(а) ассоциирована с сердечно-сосудистым риском как в группах первичной медико-санитарной помощи [12], так и у пациентов, уже получающих статины [13] или ингибиторы PCSK9 [14] и достигших целевых уровней ХС ЛНП. Метаанализ данных 29 тыс. пациентов продемонстрировал, что на фоне статинов связь между Лп(а) и развитием ССЗ была сильнее, чем на плацебо, что свидетельствует о ведущей роли Лп(а) в остаточном риске сердечно-сосудистых осложнений [13]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, показавшего, что у пациентов с гиперЛп(а) повышенные уровни нерутинных показателей липидного спектра (ХС ЛНП_{корр}, ХС неЛВП) достоверно не увеличивали риск раннего развития ИБС относительно

мужчин с нормальным уровнем Лп(а). Из всех липидов крови наиболее слабой связью с ранним развитием ИБС обладал ОХС, наиболее сильной — ХС неЛВП, т.к. этот показатель наиболее полно отражает концентрацию холестерина, входящего в состав атерогенных классов апоВ100-содержащих липопротеидов, и, соответственно, обладает большей предсказательной способностью в отношении возникновения и развития ССЗ.

Уровень ХС ЛНП, с которым имеют дело в клинической практике, как правило, рассчитывают с использованием различных формул, поэтому, когда мы говорим об уровне “ХС ЛНП”, речь идёт о величине, которая включает в себя не только ХС в составе частицы ЛНП, но и ХС в составе Лп(а). Это, вероятно, не имеет клинического значения у лиц с нормальным уровнем Лп(а) (<30 мг/дл), но у лиц с гиперЛп(а), доля которых достигает 20–30% населения, “ХС ЛНП” может в значительной мере состоять из ХС в составе Лп(а) [15]. Мы также показали достоверное снижение диагностической ценности в отношении раннего развития ИБС показателя ХС ЛНП_{корр}, исключившего из показателя ХС ЛНП холестерин, входящий в состав частицы Лп(а) по сравнению с ХС ЛНП.

Таким образом, в случаях с повышенным содержанием Лп(а) использование стандартных формул расчёта ХС ЛНП будет приводить к его завышенным значениям. Поэтому в таких случаях мы рекомендуем рассчитывать значение ХС ЛНП_{корр}. Наглядно показанная в нашей работе значимость повышенной концентрации Лп(а) на фоне “нормального” уровня рутинно из-

меряемых липидов (изолированная гиперЛп(а)) как независимого фактора раннего развития ИБС в наиболее молодом возрасте подтверждает необходимость измерения Лп(а) в клинической практике.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет следующие ограничения: исследование было продольным, но не проспективным, поэтому пациенты включались по принципу “случай” “контроль”, что может оказывать влияние на полученные результаты. Для исключения влияния пола, как значимого фактора риска ИБС, а также различий в оценке возраста ранней манифестации ИБС в исследование были включены только мужчины. Поскольку средний возраст манифестации ИБС составлял 45,8 лет, пороговые уровни липидов соответствовали рекомендованным для пациентов “низкого риска”.

Заключение

Полученные результаты имеют важное значение для определения целей снижения ХС ЛНП у пациентов с гиперЛп(а) и требуют дальнейшей клинической проверки. Разработка и исследование препаратов, изолированно снижающих Лп(а) [16], позволит подтвердить “гипотезу Лп(а)”, предполагающую, что снижение именно повышенных уровней Лп(а), а не ХС ЛНП имеет клиническое преимущество у пациентов с гиперЛп(а).

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

Литература/References

1. Afshar M, Pilote L, Dufresne L, et al. Lipoprotein(a) Interactions With Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Other Cardiovascular Risk Factors in Premature Acute Coronary Syndrome (ACS). *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(4). doi:10.1161/jaha.115.003012.
2. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
3. Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;269:29-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011.
4. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.
5. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2021;11(1):15660. doi:10.1038/s41598-021-95141-0.
6. Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezhov MV, et al. Lipoprotein(a), Immunity, and Inflammation in Polyvascular Atherosclerotic Disease. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2021;8(2),11. doi:10.3390/jcdd8020011.
7. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Elevated Lipoprotein(a) Level Influences Familial Hypercholesterolemia Diagnosis. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2022;10(1). doi:10.3390/diseases10010006.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
9. Afanasyeva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. Enzyme immunoassay method for determining lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопропротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
10. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoproteins among populations. *Lipoprotein (a) Academic press*. 1990:151-73.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2019;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
12. Stefanutti C, Morozzi C. HyperLp(a) lipoproteinaemia: unmet need of diagnosis and treatment? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2016;14(5):408-12. doi:10.2450/2016.0027-16.
13. Willert P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10155):1311-20. doi:10.1016/s0140-6736(18)31652-0.
14. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-92. doi:10.1161/circulationaha.118.037184.
15. Tyurina AV, Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Isolated hyperlipoproteinemia(a) as a factor determining the early development of cardiovascular diseases in two twin brothers. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;3(44):53-5. (In Russ.) Тюрина А.В., Афанасьева О.И., Ехов М.В., Покровский С.Н. Изолированная гиперлиппротеидемия(а) как фактор, определяющий раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний у двух братьев-близнецов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;3(44):53-5. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0006.
16. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(3):244-55. doi:10.1056/NEJMoa1905239.

Окислительно-антиоксидантные изменения в крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения

Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнёва Е. М., Шрамко В. С., Садовский Е. В., Стрюкова Е. В., Рагино Ю. И.

Цель. Исследовать окислительно-антиоксидантный профиль крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне абдоминального ожирения (АО).

Материал и методы. В исследование было включено 169 человек. Основную группу составили 47 с диагнозом ранняя (до 45 лет) ИБС (по эпидемиологическим критериям "Определенная ИБС"), из них 22 человека с АО и 25 человек без АО. В контрольную группу было включено 122 без ИБС, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и индексу массы тела. Среди них с АО 67 человек и без АО 55 человек. У всех обследованных в крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), МДА-модифицированных окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-пероксидазы 1 и общей антиоксидантной способности (ОАК) крови. Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0.

Результаты. ОАК крови была ниже в 2,3 раза у лиц с ИБС, чем в группе лиц без ИБС, и составила 1,58 ммоль тролокса. Уровень в крови СОД в группе лиц с ИБС был в 1,16 раза выше, чем в группе лиц без ИБС. Относительный шанс наличия ранней ИБС был связан со снижением ОАК ($B=-2,855$; $\text{Exp}(B)=0,058$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,008-0,392; $p=0,004$) и с повышенным уровнем СОД ($B=0,105$; $\text{Exp}(B)=1,076$; 95% ДИ 1,031-1,196; $p=0,006$), независимо от пола, возраста, факторов риска.

Заключение. Таким образом, из изученных нами окислительно-антиоксидантных показателей только повышенный уровень СОД и сниженная ОАК крови могут являться потенциальными биомаркерами для выявления ранней ИБС у людей до 45 лет.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, окислительно-антиоксидантный профиль крови, ранняя ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия.

Полонская Я. В.* — с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-

3538-0280, Каштанова Е. В. — зав. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Стахнёва Е. М. — с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-6540, Шрамко В. С. — н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Садовский Е. В. — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-7350-534X, Стрюкова Е. В. — н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Рагино Ю. И. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yana-polonskaya@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГТП — глутатион пероксидаза, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА-окЛНП — малоновый диальдегид окисленных ЛНП, ОАК — общая антиоксидантная способность, ОБ — окружность бёдер, ОТ — окружность талии, СОД — супероксиддисмутаза, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 12.05.2022

Рецензия получена 01.06.2022

Принята к публикации 06.06.2022



Для цитирования: Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнёва Е. М., Шрамко В. С., Садовский Е. В., Стрюкова Е. В., Рагино Ю. И. Окислительно-антиоксидантные изменения в крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5055. doi:10.15829/1560-4071-2022-5055. EDN LTVYIK

Oxidative and antioxidant changes in blood of young people with premature coronary artery disease and abdominal obesity

Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Stakhneva E. M., Shramko V. S., Sadovsky E. V., Stryukova E. V., Ragino Yu. I.

Aim. To study the oxidative and antioxidant blood profile in young people with premature coronary artery disease (CAD) and abdominal obesity (AO).

Material and methods. The study included 169 people. The main group consisted of 47 patients diagnosed with premature (<45 years of age) CAD, while 22 of them with AO and 25 without AO. The control group included 122 people without CAD, comparable with the main group in sex, age and body mass index. Among them, there are 67 people with AO and 55 people without AO. In all examined patients, the blood levels of total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, MDA-modified oxidized high-density lipoprotein, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase 1, and whole blood total antioxidant capacity (TAC) were determined. Statistical processing was carried out in the SPSS 13.0 program.

Results. The blood TAC was 2,3 times lower in persons with CAD than in those without CAD, and amounted to 1,58 mmol of trolox. The blood level of SOD in patients with CAD was 1,16 times higher than in the group of people without CAD. The relative odds of premature CAD were associated with decreased TAC ($B=-2,855$; $\text{Exp}(B)=0,058$; 95% confidence interval (CI) 0,008-0,392; $p=0,004$) and increased level of SOD ($B=0,105$; $\text{Exp}(B)=1,076$; 95% CI 1,031-1,196; $p=0,006$), regardless of sex, age, risk factors.

Conclusion. Thus, an increased SOD and reduced TAC can be potential biomarkers for premature CAD in people under 45 years of age.

Keywords: abdominal obesity, oxidative and antioxidant blood profile, premature coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:

yana-polonskaya@yandex.ru

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Received: 12.05.2022 **Revision Received:** 01.06.2022 **Accepted:** 06.06.2022

Polonskaya Ya. V.* ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Stakhneva E. M. ORCID: 0000-0003-0484-6540, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Sadovsky E. V. ORCID: 0000-0001-7350-534X, Stryukova E. V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

For citation: Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Stakhneva E. M., Shramko V. S., Sadovsky E. V., Stryukova E. V., Ragino Yu. I. Oxidative and antioxidant changes in blood of young people with premature coronary artery disease and abdominal obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5055. doi:10.15829/1560-4071-2022-5055. EDN LTYVIK

По данным Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС), причиной которой является атеросклероз, стоит на одном из первых мест в десятке основных причин смерти в мире, на нее приходится 31% от общего числа летальных исходов¹. Несмотря на значительные успехи в улучшении диагностики и терапии ИБС, рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза среди молодых людей неуклонно растет во всем мире [1]. Это обусловлено главным образом ростом факторов риска (ФР) ССЗ. Одним из таких ФР является избыточная масса тела, особенно абдоминальное ожирение (АО) [2, 3]. Известно, что наличие АО в молодом возрасте ускоряет развитие атеросклероза коронарных артерий. Сочетание АО с другими ФР ССЗ, такими как артериальная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия, может способствовать прогрессированию ССЗ. Практически все изучающие эти факторы исследования на сегодняшний день проводятся у пациентов с ИБС старше 45 лет. Патологические процессы, лежащие в основе влияния ожирения на прогрессирование и тяжесть ССЗ, развившихся в возрасте до 45 лет, недостаточно изучены. Учитывая влияние ожирения на здоровье человека в целом и ИБС в частности и то, что ранняя диагностика позволяет вовремя провести профилактику и эффективное лечение столь распространенного заболевания, целью нашей работы было исследовать окислительно-антиоксидантный профиль крови у молодых людей с ранней ИБС, в т.ч. на фоне АО, для выявления потенциальных биомаркеров, которые позволят диагностировать раннюю ИБС.

Материал и методы

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей города Новосибирска 25-44 лет, сформированной в период 2016-2017 гг в НИИТМ — филиал ИЦиГ СО РАН. В рамках популяционного скрининга было обследовано 1457 человек, заполнивших информированное согласие, забран биологический материал, создана база данных. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИТМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

В рамках скрининга всем обследованным лицам проводились анкетирование с использованием комплекса валидированных анкет, включая кардиологический опросник Роуза; антропометрия, включающая измерение роста, веса, окружности талии и бедер (ОТ и ОБ) с последующим расчетом соотношения ОТ/ОБ, индекса массы тела (ИМТ) и индекса висцерального ожирения (ИВО); сбор анамнестических данных; функциональные обследования, включая запись электрокардиографии (ЭКГ) с расшифровкой по Миннесотскому коду, ультразвуковое исследование и др. Диагноз ИБС (по эпидемиологическим критериям — “Определенная ИБС”) ставился при наличии следующих критериев: перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ) (ЭКГ), стенокардия напряжения (опросник Роуза), ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма и проводимости (ЭКГ). АО регистрировали при ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Показатель ИМТ рассчитан по формуле ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Измерение артериального давления (АД) проводилось трёхкратно. АГ регистрировали при уровнях систолического АД ≥130 мм рт.ст. и/или диастолического ≥85 мм рт.ст.

В настоящее исследование было включено 169 человек. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Основную группу составили 47 человек (43,7% мужчин; 56,3% женщин) с диагнозом ИБС, из них 22 человека с АО и 25 без АО. В контрольную группу

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатели	Пациенты без ИБС Q 50% (25%;75%) N=122	Пациенты с ИБС Q 50% (25%;75%) N=47	p
Возраст, лет	37 (32; 42)	39 (32; 43)	>0,05
САД, мм рт.ст.	76 (66; 82)	70 (65; 82)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	78,7 (71,5; 85,0)	78 (70,0; 85,7)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	25,0 (22,3; 28,5)	25,0 (22,2; 28,4)	>0,05
ЧСС, уд./мин	76 (66; 82)	70 (65; 82)	>0,05
АГ (%)	5,1	16,7	<0,01

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

¹ World Health Organization. Cardiovascular Disease. 2019. Available online: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (accessed on 5 March 2019).

Таблица 2

Антропометрические показатели, характеризующие количество жировой ткани Q 50% (25%; 75%)

Показатель	Пациенты без ИБС (n=122)		Пациенты с ранней ИБС (n=47)	
	Без АО (n=55) подгруппа 1	С АО (n=67) подгруппа 2	Без АО (n=25) подгруппа 3	С АО (n=22) подгруппа 4
ОТ, см	76,0 (70,1; 81,6)	94,8 (86,0; 101,0)	78,0 (67,1; 81,9)	95,0 (84,4; 99,0)
ОБ, см	98,0 (92,2; 101,4)	106,9 (102,2; 113,0)	97,0 (91,3; 99,4)	107,3 (103,0; 113,0)
ИМТ, кг/м ²	22,9 (21,1; 25,2)	28,4 (25,4; 31,4)	22,5 (20,2; 24,5)	28,4 (26,0; 32,7)
VAI (%)	3,6	19,1	4,2	21,7

Примечание: * — VAI (%), индекс висцерального ожирения, количество пациентов с VAI выше рекомендованных значений (%).

Сокращения: АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бёдер, ОТ — окружность талии.

Таблица 3

Уровни исследованных биомолекул между подгруппами лиц с наличием и отсутствием АО

Показатели Q 50% [25%; 75%]	Ранняя ИБС (-)		Ранняя ИБС (+)		p			
	Без АО (1)	С АО (2)	Без АО (3)	С АО (4)	1-2	1-3	3-4	2-4
ОАС, ммоль тролокса	3,6 [2,0; 4,9]	3,18 [1,8; 4,8]	1,43 [1,2; 1,8]	1,34 [1,2; 1,7]	0,65	0,00	0,47	0,00
ГТП 1, нг/мл	0,88 [0,1; 3,2]	2,0 [1,0; 5,9]	1,6 [0,7; 4,1]	2,6 [0,3; 3,9]	0,04	0,24	0,56	0,72
СОД, нг/мл	185,3 [166,2; 205,3]	189,4 [163,8; 200,9]	230,7 [218,4; 245,5]	196,8 [189,8; 212,5]	0,99	0,00	0,00	0,01
МДА-окЛНП, мкг/мл	2,3 [0,8; 4,7]	1,95 [0,5; 4,8]	1,3 [0,6; 5,8]	0,99 [0,5; 5,4]	0,41	0,75	0,54	0,81
ХС, ммоль/л	4,87 [4,3; 5,3]	4,9 [4,5; 5,7]	4,66 [4,2; 5,3]	5,43 [4,9; 5,9]	0,20	0,49	0,00	0,05
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,2]	0,99 [0,8; 1,5]	0,77 [0,5; 1,0]	1,00 [0,7; 1,8]	0,00	0,29	0,03	0,89
ХС ЛВП, мг/дл	1,42 [1,2; 1,7]	1,26 [1,1; 1,5]	1,26 [1,1; 1,5]	1,22 [1,0; 1,6]	0,00	0,04	0,97	0,93

Сокращения: АО — абдоминальное ожирение, ГТП 1 — глутатион-пероксидаза 1, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МДА-окЛНП — малоновый диальдегид окисленных ЛНП, ОАС — общая антиоксидантная способность, СОД — супероксиддисмутаза, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

было включено 122 (44,8% мужчин; 55,2% женщин) без ИБС, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и ИМТ. Среди них с АО было 67 и без АО 55 человек.

На основе антропометрических измерений и липидного профиля крови у всех лиц, включенных в исследование, был рассчитан ИВО (табл. 2), увеличение которого в значительной степени ассоциировано с повышением кардиоваскулярного риска. Расчет ИВО проводился по формуле:

Мужчины: $ИВО(VAI) = ОТ / (39,68 + 1,88 \times ИМТ) \times (ТГ / 1,03) \times (1,31 / ХС \text{ ЛВП})$,

Женщины: $ИВО(VAI) = ОТ / (36,58 + 1,89 \times ИМТ) \times (ТГ / 0,81) \times (1,52 / ХС \text{ ЛВП})$.

Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает: <30 лет — 2,52; 30-42 лет — 2,23; 42-52 года — 1,92; 52-66 лет — 1,93; >66 лет — 2,00² [4].

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина (ХС),

триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов “ThermoFisher Scientific” (Финляндия) на биохимическом анализаторе “KonelabPrime 30i” (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Анализ концентраций в крови малонового диальдегида окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (МДА-окЛНП), супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-пероксидазы 1 (ГТП1) и общей антиоксидантной способности (ОАС) проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscam (ThermoFisher Scientific, Финляндия) с использованием тест-систем ELISA (Immundiagnostik, Bender Medsystems, Biomedica).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0. Количественные признаки представлены в виде медиан (Me) с интерквартильным размахом (Q25%-Q75%). Группы сравнивались по Манну-Уитни, с применением критерия χ^2 . Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках государственного задания “Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов

² Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines) Saint Petersburg, 2017. (In Russ.) Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) Санкт-Петербург, 2017. https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf.

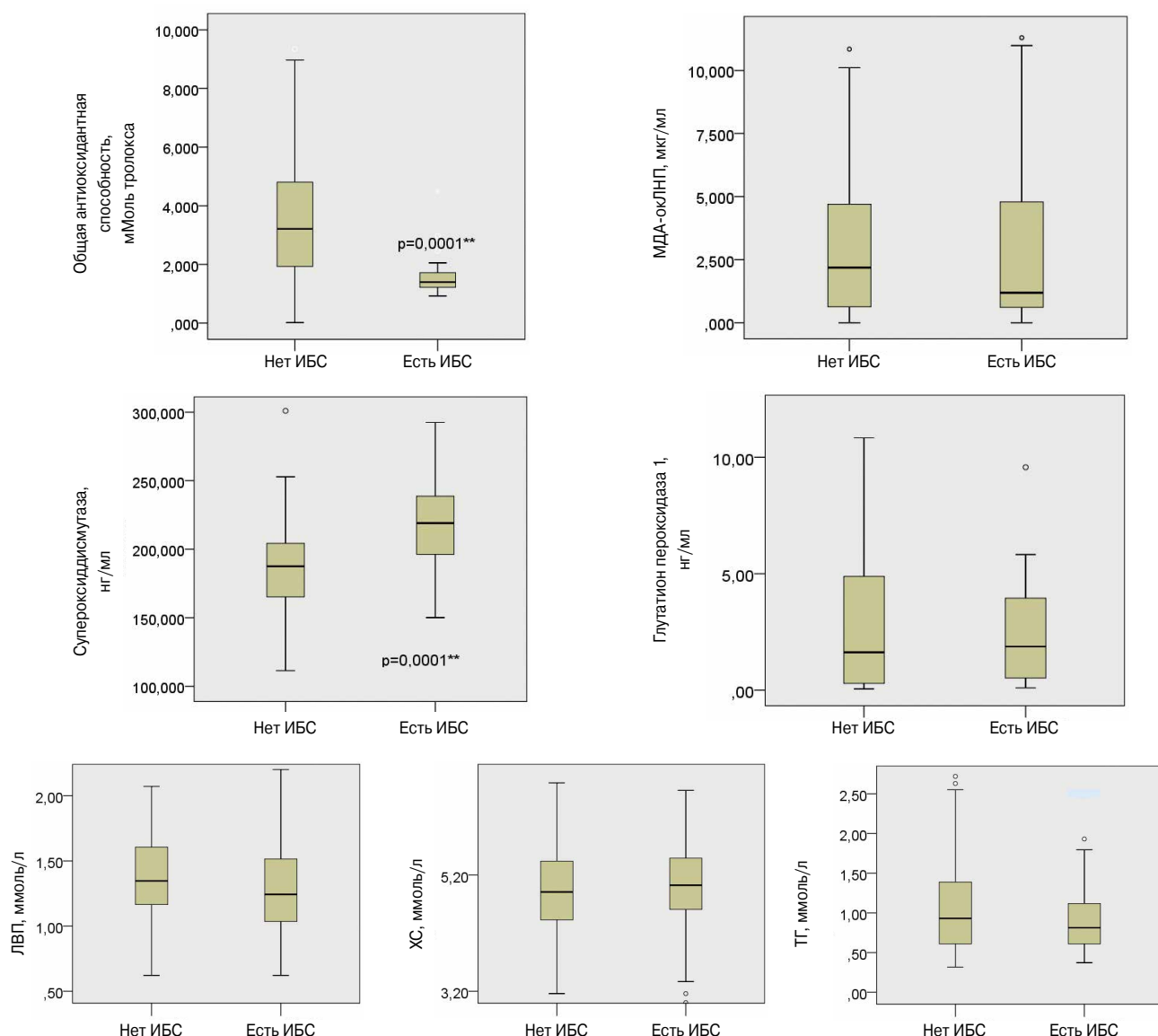


Рис. 1. Уровень изучаемых биомолекул в группах пациентов с ИБС и без ИБС.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МДА-окЛНП — малоновый диальдегид окисленных ЛНП, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094-5.

Результаты

В результате проведенного исследования нами были выявлены изменения концентраций в крови изучаемых показателей у молодых людей с ранней ИБС, которые представлены на рисунке 1. Статистически значимая разница между группами лиц с ИБС и без ИБС получена для уровней в крови СОД ($p < 0,0001$) и ОАС ($p < 0,0001$). ОАС крови была ниже в 2,3 раза в группе лиц с ИБС, чем в группе лиц без ИБС, и составила 1,58 мМоль тролокса. Уровень в крови СОД в группе лиц с ИБС был в 1,16 раза выше, чем в группе лиц без ИБС. Эти данные

свидетельствует о значимости этих двух показателей для выявления ранней ИБС. Также отмечена тенденция (статистически не достигшая значимости) к более низким показателям в крови ХС ЛВП и МДА-окЛНП у лиц с ранней ИБС. Другие исследованные биомолекулы не показали ассоциации с наличием ранней ИБС.

Если рассматривать уровни изучаемых биомолекул в зависимости от наличия АО (табл. 3), то между подгруппами с АО и без него статистически значимой разницы не было обнаружено ни для МДА-окЛНП, ни для ОАС. Разница между подгруппами для ОАС крови была обусловлена наличием или отсутствием ИБС (у лиц с ИБС на фоне АО этот показатель был наиболее низким — 1,34 мМоль тролок-

са. На изменение ГТП1 влияло наличие АО — у лиц с АО этот показатель был более, чем в 2 раза выше. Кроме того, мы отметили аналогичную явную тенденцию (статистически не достигшую значимости) у лиц с ранней ИБС на фоне АО — этот показатель также был выше, что указывает на связь ГТП1 с АО.

Также связь с АО показал уровень ТГ, он был статистически значимо выше в подгруппах с АО. Если рассматривать уровень общего ХС, то он был значимо выше в подгруппе “с ИБС и АО” по сравнению с остальными подгруппами и, например, был на 10% выше, чем в подгруппе без ИБС, но с ожирением. Уровень ХС ЛВП был на 13% выше у пациентов без АО и без ИБС по сравнению с другими подгруппами.

Был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной был взят риск наличия ранней ИБС, в качестве независимых — изучаемые биомолекулы, а также пол, возраст, ИМТ, АГ, липиды крови. Относительный шанс наличия ранней ИБС был связан со снижением ОАС крови ($B=-2,855$; $\text{Exp}(B)=0,058$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,008-0,392; $p=0,004$) и с повышенным уровнем СОД ($B=0,105$; $\text{Exp}(B)=1,076$; 95% ДИ 1,031-1,196; $p=0,006$).

Обсуждение

Патогенез ССЗ атеросклеротического генеза является многофакторным и включает окислительный стресс, отложение липидов, образование тромба, дегградацию матрикса и воспаление. Окислительный стресс и нарушение баланса между синтезом и уничтожением активных метаболитов кислорода являются важнейшими ФР развития и прогрессирования атеросклероза. Поэтому несомненный интерес представляет изучение состояния антиоксидантной системы у пациентов с ИБС. ОАС крови имеет решающее значение для защиты стенок кровеносных сосудов от окислительного повреждения. В нашем исследовании ОАС крови оказалась ниже в подгруппе лиц с ранней ИБС, что говорит о нарушении баланса про- и антиоксидантов. Наши результаты согласуются с результатами других авторов, полученными у пациентов с ИБС более старшего возраста [5].

СОД играет важную роль в защите организма от повреждающего действия радикалов кислорода, она является наиболее активным антиоксидантным ферментом в миокарде и превращает анион-радикал супероксид в перекись водорода. В нашем исследовании мы получили, что уровень СОД выше у пациентов с ранней ИБС. Такие же результаты были получены Буко И. В. и др. [6]. В работе Котовой Ю. А. и др. показатели активности СОД были ниже у больных с ИБС и сопутствующим ожирением [7]. Такое отличие от наших результатов может быть вызвано тем, что в работе Котовой Ю. А. в исследование были взяты пациенты более старшего возраста (средний

возраст $61,8 \pm 8,1$ лет) и изучалась активность СОД, а не ее уровень в крови. Повышение уровня СОД у более молодых пациентов с ИБС может быть связано с более высоким уровнем компенсаторных процессов в молодом возрасте, в то время как в более старшем возрасте на первое место может выходить нарушение их функциональности.

Глутатион пероксидаза — оксидоредуктаза, которая присутствует во всех клетках, включая эндотелий, разлагает перекись водорода и гидропероксиды. Недостаток ГТП усиливает атерогенез. Установлена связь между активностью ГТП и развитием ССЗ. В метаанализе Steyn M, et al. показана обратная зависимость между ИБС и активностью СОД и ГТП. Было показано, что активность ГТП определяется полом и висцеральным ожирением в популяции и может играть защитную роль в снижении риска ССЗ [8]. Pang P, et al. показали, что дефицит ГТП способствует развитию ССЗ [9]. В нашем исследовании уровень ГТП не отличался от контрольной группы у пациентов с ранней ИБС, но оказался выше у пациентов с АО как в группе контроля, так и в группе с ИБС, что указывает на высокий уровень окислительных процессов у пациентов с АО.

Нарушение про- и антиоксидантной систем способствует развитию дислипидемии. Поэтому несомненный интерес представляет комплексное изучение состояния антиоксидантной системы и липидного профиля у пациентов с ИБС.

Установлено, что окисленные ЛНП связаны со всеми стадиями атеросклероза и являются одним из ФР развития ССЗ. Lopus-Virella MF, et al. показали, что высокий исходный уровень окисленных частиц ЛНП связан с высоким риском развития ССЗ на ранних стадиях развития заболевания, до появления других клинических признаков. Такие же выводы о связи окисленных ЛНП с ССЗ сделали Gao S, et al. [10, 11]. В нашем случае не было выявлено значимой разницы между уровнями МДА-окЛНП у пациентов с ИБС и без ИБС. Вероятнее всего, это напрямую связано с активным гормонально/антиоксидантным статусом молодых людей до 45 лет.

Полученные нами данные относительно повышенного уровня ТГ у людей с АО ($p<0,05$) подтверждаются другими исследованиями. Так, в работе Балановой Ю. А. и др. отмечена тесная связь между ожирением и повышенными уровнями ТГ [12].

Ограничения исследования. Данное исследование является пилотным и ограничено небольшой выборкой пациентов с ИБС. В дальнейшее исследование будет включена группа с верифицированным коронарным атеросклерозом, что позволит более полно представить изменения антиоксидантного статуса у молодых людей с ИБС на фоне АО для ранней диагностики и профилактики заболевания.

Заключение

Таким образом, из изученных нами окислительно-антиоксидантных показателей только повышенный уровень СОД и сниженная ОАС крови могут являться потенциальными биомаркерами для выявления ранней ИБС у людей до 45 лет. В целом исследования в этой области позволят создавать аналитические модели, позволяющие путем определения

ряда биомолекул выявлять среди трудоспособного населения пациентов с риском развития ИБС в молодом возрасте, для дальнейшего проведения профилактических мероприятий.

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

Литература/References

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
2. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2012;365:1876. doi:10.1056/NEJMoa1010112.
3. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:369. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016.
4. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011;183(10). doi:10.1186/1476-511X-10-183.
5. Dontsov AV. Metabolic syndrome as a factor of additional cardiovascular risk in ischemic heart disease. *Russian Medical Journal*. 2016;22(3):120-4. (In Russ.) Донцов А.В. Метаболический синдром как фактор дополнительного сердечно-сосудистого риска при ишемической болезни сердца. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(3):120-4. doi:10.18821/0869-2106-2016-22-3-120-124.
6. Buko IV, Kanunnikova N, Graye Ali Abdalla Kadum. Indicators of oxidative stress in the blood of patients with coronary heart disease and type II diabetes mellitus. Actual problems of biochemistry. Collection of conference materials. Grodno: GrAMU, 2019:64-8. (In Russ.) Буко И.В., Канунникова Н., Грайе Али Абдалла Кадум. Показатели окислительного стресса в крови пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом второго типа. Актуальные проблемы биохимии: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию создания каф. биол. химии ГрГМУ, Гродно, 31 мая 2019 г. Гродно: ГрГМУ, 2019:64-8. EDN ILZMRX.
7. Kotova YuA, Zuykova AA. Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with coronary heart disease and concomitant obesity. *Bulletin of New Medical Technologies*. 2021;28(2):25-8. (In Russ.) Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(2):25-8. doi:10.24412/1609-2163-2021-2-25-28.
8. Steyn M, Zitouni K, Kelly FJ, et al. Sex differences in glutathione peroxidase activity and central obesity in patients with type 2 diabetes at high risk of cardio-renal disease. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(12):629. doi:10.3390/antiox8120629.
9. Pang P, Abbott M, Abdi M, et al. Pre-clinical model of severe glutathione peroxidase-3 deficiency and chronic kidney disease results in coronary artery thrombosis and depressed left ventricular function. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;33(6):923-34. doi:10.1093/ndt/gfx304.
10. Lopes-Virella MF, Bebu I, Hunt KJ, et al. DCCT/EDIC Research Group. Immune complexes and the risk of CVD in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2019;68(9):1853-60. doi:10.2337/db19-0358.
11. Gao S, Zhao D, Wang M, et al. Association between circulating oxidized LDL and atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Can. J. Cardiol*. 2017;33(12):1624-32. doi:10.1016/j.cjca.2017.07.015.
12. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;6(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.

Концентрация липопротеида(а) и содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ишемической болезни сердца в анамнезе

Филатова А. Ю., Афанасьева О. И., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Тюрина А. В., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Цель. Проанализировать связь показателей липидного спектра крови, включая уровень липопротеида(а) (Лп(а)), субпопуляционного состава циркулирующих CD4+ Т-лимфоцитов с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В ретроспективное одномоментное исследование было включено 76 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет. Пациенты были разделены на группы: ИБС (58 [54;64] лет, n=56) с манифестацией заболевания до 55 лет и контрольную (62 [57;66] лет, n=20) без ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий. Статины принимали 51 (91%) и 9 (45%) пациентов в основной и контрольной группе, соответственно. В образцах сыворотки и плазмы были определены показатели липидного спектра и концентрация (Лп(а)). Фенотипирование клеток проводили методом прямой иммунофлуоресценции в культуре мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из крови; для определения цитокинов клетки активировали *in vitro* в присутствии блокатора внутриклеточного транспорта секреторных белков. Флуоресценцию клеток определяли с помощью цитофлуориметрии в потоке.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, частоте артериальной гипертензии и сахарного диабета. Концентрация Лп(а) в крови была выше в группе с ИБС по сравнению с контрольной (49 [10;102] мг/дл vs 12 [4;32] мг/дл, $p<0,05$). Содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) также было выше в группе ИБС (19 [15;24]% vs 13 [11;22]% от Тх17, $p=0,05$). Согласно данным логистического регрессионного анализа повышенная концентрация Лп(а) (≥ 30 мг/дл) и относительное количество Тх17/1 ($>14\%$ от Тх17) независимо друг от друга, уровня холестерина атерогенных липопротеидов, классических факторов риска и приема статинов ассоциировались с преждевременным развитием ИБС в общей группе пациентов с отношением шансов (ОШ) 4,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-20,2) и 10,9 (2,1-56,7), $p<0,05$, соответственно. Сочетание концентрации Лп(а) >30 мг/дл и Тх17/1 $>14\%$ многократно увеличивало шансы ранней манифестации ИБС (ОШ 28,0, 95% ДИ 4,31-181,75, $p=0,0005$).

Заключение. Впервые показано, что повышенная концентрация Лп(а) на фоне увеличенного содержания Тх17/1 связана с преждевременным развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ранней манифестацией ИБС у мужчин.

Ключевые слова: липопротеид(а), атеросклероз, воспаление, Тх1, Тх17, Тх17/1.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР № 121031300186-2 "Атерогенные липопротеиды и их комплексы с биологически-активными компонентами плазмы крови при прогрессировании атеросклероза" (формирование групп пациентов, определение концентрации Лп(а), липидного спектра) и при поддержке гранта РНФ № 22-25-00051 "Вклад нейтрофильных гранулоцитов в прогрессирование атеросклероза;

участие атерогенных липопротеидов в активации клеток" (определение показателей клеточного иммунитета).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Филатова А. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Арефьева Т. И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тюрина А. В. — аспирант отдела проблем атеросклероза ИКК, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ежов М. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела проблем атеросклероза, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена ИКК, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anastasia.m088@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИНФ — интерферон, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Трег — регуляторные Т-клетки, Тх — Т-хелперы, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС нелВП — холестерин всех фракций атерогенных липопротеидов.

Рукопись получена 05.05.2022

Рецензия получена 10.05.2022

Принята к публикации 10.05.2022



Для цитирования: Филатова А. Ю., Афанасьева О. И., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Тюрина А. В., Ежов М. В., Покровский С. Н. Концентрация липопротеида(а) и содержание интерферон γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ишемической болезни сердца в анамнезе. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5046. doi:10.15829/1560-4071-2022-5046. EDN YRUXGQ

Lipoprotein(a) concentration and the blood content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) in males with premature coronary artery disease

Filatova A. Yu., Afanas'eva O. I., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Tyurina A. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Aim. To analyze the relationship of blood lipid profile parameters, including the level of lipoprotein(a) (Lp(a)), and the content of circulating CD4+ T-lymphocytes with premature coronary artery disease (CAD).

Material and methods. This retrospective cross-sectional study included 76 men aged 40 to 79 years. Patients were divided into following groups: main

group — patients with CAD (58 [54;64] years, n=56) onset before the age of 55; control group — patients (62 [57;66] years, n=20) without CAD and obstructive CAD and peripheral arterial disease. Statins were taken by 51 (91%) and 9 (45%) patients in the main and control groups, respectively. In serum and plasma samples, lipid spectrum parameters and Lp(a) concentration were determined.

Cellular phenotyping was performed by direct immunofluorescence in a culture of mononuclear leukocytes isolated from blood. To determine cytokines, cells were *in vitro* activated with inhibitor of intracellular transport of secretory proteins. Cell fluorescence was determined using flow cytometry.

Results. Patients of both groups were comparable in age, body mass index, prevalence of hypertension and diabetes. Blood Lp(a) concentrations were higher in the CAD group than in the control group (49 [10;102] mg/dL vs 12 [4;32] mg/dL, $p<0,05$). The content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) was also higher in the CAD group (19 [15;24] vs 13 [11;22], % of Th17, $p=0,05$). Logistic regression revealed that elevated Lp(a) levels (≥ 30 mg/dL) and relative amounts of Th17/1 ($>14\%$ of Th17) independently of each other, atherogenic lipoprotein cholesterol levels, classical risk factors, and statin use were associated with premature CAD in the general group of patients with odds ratio (OR) of 4,6 (95% confidence interval (CI), 1,1-20,2) and 10,9 (2,1-56,7), $p<0,05$, respectively. The combination of Lp(a) >30 mg/dL and Th17/1 over 14% significantly increased the risk of premature CAD (OR, 28,0, 95% CI, 4,31-181,75, $p=0,0005$).

Conclusion. We have shown for the first time that an increased Lp(a) concentration with an increased Th17/1 content is associated with the premature CAD in men.

Keywords: lipoprotein(a), atherosclerosis, inflammation, Th1, Th17, Th17/1.

Relationships and Activities. The study was carried out within the research project № 121031300186-2 "Atherogenic lipoproteins and their complexes with bioactive plasma compounds in the progression of atherosclerosis" (patient group

formation, determination of Lp(a) concentration, lipid profile) and with the support of the Russian Science Foundation grant № 22-25-00051 "The contribution of neutrophilic granulocytes to the progression of atherosclerosis; participation of atherogenic lipoproteins in cell activation" (determination of cellular immunity characteristics).

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu. * ORCID: 0000-0001-8911-1628, Afanas'eva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Tyurina A. V. ORCID: 0000-0003-3505-2487, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author:
anastasia.m088@yandex.ru

Received: 05.05.2022 **Revision Received:** 10.05.2022 **Accepted:** 10.05.2022

For citation: Filatova A. Yu., Afanas'eva O. I., Arefieva T. I., Klesareva E. A., Tyurina A. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. Lipoprotein(a) concentration and the blood content of INF γ -producing T-helpers 17 (Th17/1) in males with premature coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5046. doi:10.15829/1560-4071-2022-5046. EDN YRUXGQ

Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание артерий, развивающееся вследствие инфильтрации атерогенными липопротеидами субэндотелиального слоя сосудистой стенки, и является причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий.

Нарушения липидного обмена или дислипидемии являются основной причиной развития атеросклероза. Повышенный уровень в кровотоке липопротеида(a) (Лп(a)) встречается примерно у 20% населения и ассоциирован с атеросклеротическими ССЗ и остаточным риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. Гиперлипидемия(a) вносит непосредственный вклад в погрешность измерений параметров липидного профиля и является частой причиной ошибочной постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии [2]. Нарушения липидного спектра крови могут сопровождаться изменениями в составе циркулирующих иммунных клеток. Так, у больных с гиперлипидемией(a) и стенозирующим трехсосудистым поражением коронарных артерий было показано увеличение содержания в крови провоспалительных CD16 $^{+}$ моноцитов [3].

Согласно современным представлениям, атеросклероз является следствием хронического воспалительного процесса, индуцированного накоплением атерогенных липопротеидов в артериальной стенке и активацией иммунных клеток. Различные популяции CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитов играют неоднозначную роль в атерогенезе. Т-хелперы 1 типа (Th1) продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон

(ИНФ) γ , фактор некроза опухоли, лимфотоксин, интерлейкины -2, -12, -18) и т.о. способствуют прогрессированию атеросклероза [4]. Регуляторные Т-клетки (Трег) подавляют избыточный иммунораспалительный ответ, их протективная роль при ССЗ подтверждена многочисленными исследованиями [5]. В последние годы активное внимание уделяется изучению вклада Т-хелперов (Th) 17 в патогенез атеросклероза. Продуцируемый ими интерлейкин-17 способен активировать клетки неспецифического иммунитета [6], прежде всего, нейтрофильные гранулоциты. Ранее нами была показана взаимосвязь повышенного количества Th17 и увеличение соотношения Th17/Трег у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий [7-9]. Субпопуляция ИНФ γ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Th17/1) обладает наиболее выраженным провоспалительным потенциалом, т.к. дополнительно продуцируемый ими ИНФ γ является мощным активатором моноцитов/макрофагов [6]. Доказан вклад Th17/1 в патогенез аутоиммунных заболеваний [10-12]; при атеросклерозе данная популяция не изучалась.

В настоящем исследовании мы проанализировали взаимосвязь раннего развития ИБС с концентрацией Лп(a), показателями липидного спектра и содержанием субпопуляций Т-лимфоцитов с про- и противовоспалительными свойствами.

Материал и методы

В ретроспективное одномоментное исследование было включено 76 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет, наблюдавшихся или обратившихся в НМИЦК

им. акад. Е. И. Чазова. Группу исследования составили пациенты со стенозирующим коронарным атеросклерозом и преждевременной (до 55 лет) манифестацией ИБС в анамнезе (n=56). В данную группу включались пациенты при соблюдении следующих условий: выявленное по данным первичной коронарной ангиографии стенозирование в одной или нескольких коронарных артериях $\geq 50\%$, верифицированная при нагрузочном тестировании ишемия миокарда или наличие в анамнезе данных о реваскуляризации миокарда или перенесённом инфаркте миокарда, подтвержденного документально. Контрольную группу составили пациенты без ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий (n=20).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова” Минздрава России (протокол № 251 от 25.11.2019). Все включенные пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: острый коронарный синдром, инфекционно-воспалительные заболевания в предшествующие 3 мес.; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; системные заболевания соединительной ткани; хроническая болезнь почек IV или V стадии; выраженная дисфункция щитовидной железы (тиреотропный гормон в 2 раза ниже нижней границы нормы или в 2 раза выше верхней границы нормы); острый гепатит, цирроз печени; терапия, влияющая на уровень Лп(а) (аферез, никотиновая кислота, ингибиторы PCSK9, глюкокортикоиды, половые гормоны).

На момент включения в исследование все пациенты получали рекомендованную для больных атеросклерозом терапию: бета-блокаторы, аспирин/клопидогрел, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны).

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных антител к антигенам CD45, CD3, CD4, Foxp3, INF γ , IL17 и наборов для фиксации/пермеабилзации клеток, в соответствии с инструкциями производителей (“Thermo Fisher Scientific”, “R&DSsystems”, “BD Immunocytometry Systems”, США). Мононуклеарные лейкоциты получали путем центрифугирования образцов крови в градиенте плотности фиколл-верографин (1,077 г/см³) и активировали в культуре в присутствии форболмиристатацетата, иономицина и брэфельдина А (“Sigma-Aldrich”, США). Клетки последовательно окрашивали антителами к поверхностным и внутриклеточным белкам после фиксации

и пермеабилзации. Связывание антител оценивали методом проточной цитометрии на приборах FACS Calibur и FACS Canto (“BD Immunocytometry Systems”, США). Лимфоциты выделяли по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Определялись следующие показатели клеточного иммунитета: количество Т-лимфоцитов, хелперных CD3+CD4+ Т-лимфоцитов, CD4+INF γ + Tx1, CD4+Foxp3+ регуляторных Т-клеток, CD4+IL17+ Tx17, CD4+IL17+INF γ + Tx17/1.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли в сыворотке крови всех пациентов ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect C-8000 (Abbott, США). Концентрацию холестерина всех фракций атерогенных липопротеидов (ХС неЛВП) рассчитывали по формуле $\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Мартина-Хопкинса: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС неЛВП} - \text{ТГ}/f$, где f — коэффициент соотношения ТГ/ХС ЛОНП. При расчете концентрации ХС ЛНП, скорректированного по уровню ХС, входящего в состав Лп(а), использовали модификацию Далена $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - \text{Лп(а)} \times 0,3/38,7$. В сыворотке крови всех пациентов измеряли концентрацию Лп(а) методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека.

Статистический анализ данных. Ввиду небольшого объема выборки и отсутствия нормального распределения для большинства исследованных показателей применяли непараметрические методы анализа. Данные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи исследуемых параметров использовали метод Спирмена. Пороговые значения Лп(а) и показателей клеточного иммунитета в отношении предсказания ранней манифестации ИБС, определение их чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Логистический регрессионный анализ выполняли для выявления взаимосвязи между изучаемыми показателями с ранней манифестацией ИБС. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту,

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ранней манифестацией ИБС
в анамнезе и пациентов без ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий**

Показатель	ИБС (n=56)	Без ИБС и стенозирующего атеросклероза (n=20)	p
Возраст, лет	58,0 [54,0;64,0]	62,4 [57,0;66,5]	0,094
Возраст манифестации ИБС, лет	46,5 [40,0;51,0]	0 [0;0]	<0,01
Прием статинов	51 (91)	9 (45)	<0,01
Статус курения	33 (59)	10 (50)	0,500
Артериальная гипертензия	48 (86)	16 (80)	0,547
Постинфарктный кардиосклероз	44 (78)	0 (0)	<0,01
Количество пораженных коронарных артерий:			
Отсутствие значимого стенозирования	1	20	<0,01
1	6	0	
2	11	0	
3 и многососудистое	38	0	
Максимальная выраженность стенозирования ОСА, %	10 [0;30]	0 [0;0]	0,066
Максимальная выраженность стенозирования бифуркации ОСА, %	30 [25;40]	25 [0;35]	0,068
Максимальная выраженность стенозирования ВСА, %	30 [20;45]	15 [0;25]	0,004
Сахарный диабет	20 (36)	4 (20)	0,194
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0 [26,0;33,0]	27,5 [25,5;31,0]	0,211
Глюкоза, мМ	5,5 [4,9;6,3]	4,8 [4,6;5,6]	0,026
Лп(а), мг/дл	49 [10;102]	12,0 [4,3;32,1]	0,004
ОХС, мМ	4,1 [3,3;4,7]	5,0 [3,8;5,9]	0,029
Триглицериды, мМ	1,6 [1,0;2,5]	1,5 [1,0;2,3]	0,836
ХС ЛВП, мМ	1,0 [0,9;1,2]	1,3 [1,0;1,5]	0,016
ХС ЛНП, мМ	2,2 [1,7;2,8]	2,4 [1,8;3,6]	0,112
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	1,7 [1,3;2,3]	2,2 [1,7;3,6]	0,008
ХС нЛВП, ммоль/л	3,0 [2,3;3,6]	3,6 [2,4;4,4]	0,108
Лейкоциты, млн/мл	7,8 [6,6;9,2]	7,1 [5,4;9,0]	0,304
Лимфоциты, %	27,6 [23,0;33,7]	27,0 [22,5;35,8]	0,696
CD3+CD4+ Т-клетки (10 ³ /мл)	1013,7 [784,7;1297,8]	1174,6 [838,1;1541,7]	0,161
Foxp3+ Трег (10 ³ /мл)	71,2 [56,7;91,2]	70,2 [50,3;86,6]	0,677
Tx1 (10 ³ /мл)	182,7 [113,8;276,9]	224,5 [157,8;320,5]	0,185
Tx17 (10 ³ /мл)	11,8 [8,3;19,0]	12,5 [7,5;17,0]	0,716
Tx17/1 (% от Tx17)	19,4 [15,6;24,5]	13,4 [11,7;22,0]	0,049

Примечание: данные представлены как медиана [25-й;75-й перцентиль] или n (%).

Сокращения: ВСА — восходящая сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопропротеид(а), ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, Трег — регуляторные Т-клетки, Tx — Т-хелперы, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС нЛВП — холестерин всех фракций атерогенных липопротеидов.

индексу массы тела, наличию у них артериальной гипертензии и сахарного диабета. Пациенты с преждевременной манифестацией ИБС в анамнезе чаще принимали статины. Концентрация глюкозы в крови у пациентов данной группы была выше, а содержание ОХС, ХС ЛВП и ХС ЛНПкорр ниже, по сравнению с контролем. Медиана концентрации Лп(а) в группе мужчин с преждевременным развитием ИБС в анамнезе четырехкратно превышала этот показатель в контрольной группе.

Относительное содержание Tx17/1 было выше в группе ИБС по сравнению с контролем. По другим исследованным иммунологическим параметрам, ко-

личество CD3+CD4+ Т-хелперов, Tx1, Tx17 и Трег, группы не различались.

Концентрация Лп(а) >35 мг/дл с чувствительностью 61% и специфичностью 80%, также как и содержание Tx17/1 >14% от Tx17 с чувствительностью 80% и специфичностью 55%, ассоциировались с ранней манифестацией ИБС в анамнезе согласно результатам проведенного ROC-анализа (рис. 1). Согласно последним евразийским рекомендациям 2020г концентрация Лп(а) 30 мг/дл принята за границу нормы у больных высокого и очень высокого риска. Концентрация Лп(а) ≥30 мг/дл ассоциировалась с наличием ранней ИБС в анамнезе с чувстви-

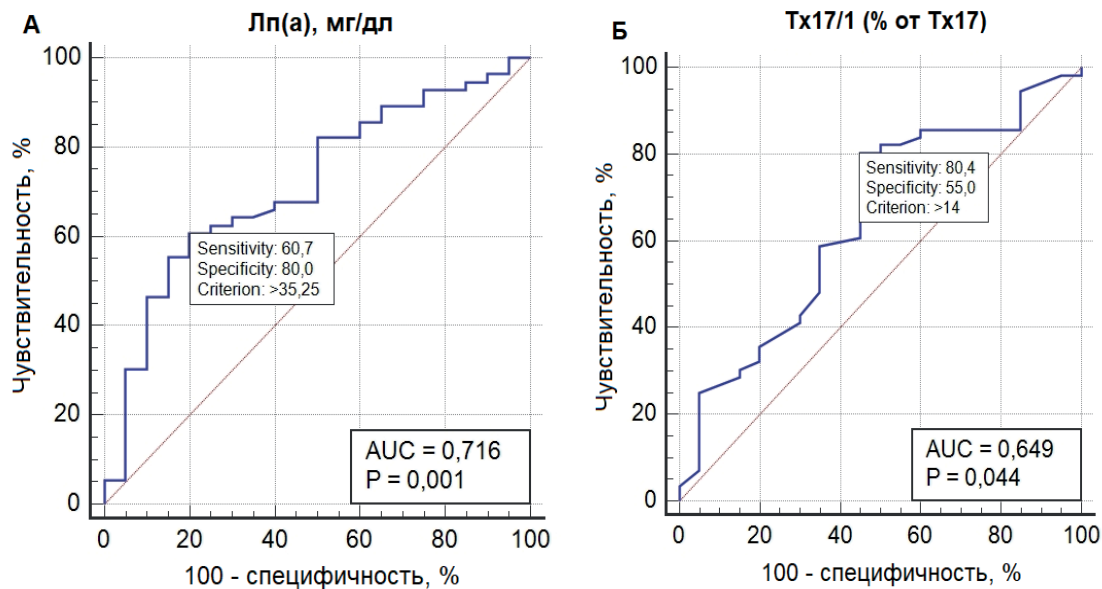


Рис. 1. Анализ кривых операционных характеристик связи концентрации Лп(а) (А) и Тх17/1 (Б) с ранней манифестацией ИБС в анамнезе.

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), Тх — Т-хелперы.

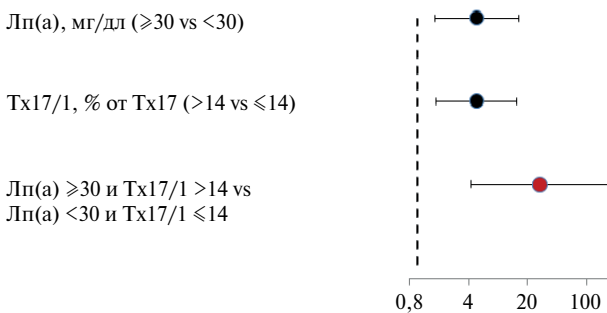


Рис. 2. ОШ преждевременной манифестации ИБС для пациентов с различными уровнями Лп(а) и Тх17/1, а также их комбинации.

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), Тх — Т-хелперы.

тельностью 61% и специфичностью 75% и была использована при дальнейшем анализе.

У пациентов с концентрацией холестерина атерогенных липопротеидов ниже медианы, — ХС ЛНПкорр <2 ммоль/л и ХС неЛВП <3,2 ммоль/л, — количество Тх17/1 ассоциировалось с наличием ранней манифестации ИБС в анамнезе ($r=0,33$ $p=0,03$ и $r=0,41$, $p=0,01$, соответственно), в то время как у пациентов с уровнем ХС ЛНПкорр >2 ммоль/л или ХС неЛВП >3 ммоль/л данная взаимосвязь была менее выраженной и статистически не значимой ($r=0,21$, $p=0,24$ и $r=0,11$, $p=0,11$, соответственно).

Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл (отношение шансов (ОШ) 5,0 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,59-15,75, $p=0,006$), также как относительное содержание Тх17/1 >14% (ОШ 5,0 при 95% ДИ 1,66-15,02, $p=0,004$) ассоциируется с наличием преждевременной манифестации ИБС в анамнезе в об-

щей когорте пациентов. Сочетание повышенной концентрации Лп(а) на фоне повышенного содержания Тх17/1 ассоциировалось с многократным увеличением шансов преждевременной манифестации ИБС в анамнезе (ОШ 28,0 при 95% ДИ 4,31-181,75, $p=0,0005$) (рис. 2).

Увеличение концентрации Лп(а) на 10 мг/дл и содержания Тх17/1 (% от Тх17) на 1% в крови ассоциировалось с возрастанием шансов наличия в анамнезе преждевременного развития атеросклероза на 19% (ОШ 1,19 (95% ДИ 1,01-1,39) и на 13% (ОШ 1,13 (95% ДИ 1,03-1,24), соответственно, вне зависимости от возраста и уровня ХС неЛВП. При проведении логистического регрессионного анализа с введением в модель возраста, наличия у пациентов артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, приема статинов, и ХС неЛВП, повышенная концентрация Лп(а) (≥ 30 мг/дл) и содержание Тх17/1 (>14% от Тх17) оставались независимыми факторами, ассоциированными со значимым повышением шансов ранней манифестации ИБС в анамнезе (ОШ 4,6 (95% ДИ 1,1-20,2) и 10,9 (2,1-56,7), $p<0,05$, соответственно), площадь под кривой составила 0,93, что свидетельствовало об очень хорошем качестве модели.

Обсуждение

В одномоментном ретроспективном исследовании мы изучили взаимосвязь повышенной концентрации Лп(а), нерутинных показателей липидного спектра, таких как ХС неЛВП и ХС ЛНПкорр, а также различных субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов с преждевременным развитием ИБС в анамнезе. Для исключения возможного влияния половых различий

на проанализированные показатели в настоящее исследование включались только мужчины. В опытную группу были включены пациенты с преждевременной манифестацией ИБС в анамнезе, в контрольную — сопоставимые по возрасту пациенты без ИБС и стенозирующего атеросклероза в коронарных и периферических артериях.

У пациентов с преждевременным развитием ИБС в анамнезе концентрация ОХС была ниже, а концентрация глюкозы выше (при сопоставимости групп по частоте встречаемости сахарного диабета II типа). Выявленные различия между группами, по-видимому, обусловлены неодинаковой частотой приема статинов [13]. У мужчин с ранней ИБС в анамнезе нами была обнаружена тенденция к снижению уровня циркулирующих Тх1, что может быть обусловлено противовоспалительным эффектом статинов, связанным с подавлением пролиферации эффекторных лимфоцитов [14].

Мы обнаружили более высокий уровень ИНФγ-продуцирующих лимфоцитов среди Тх17 в группе пациентов с ранней манифестацией ИБС, данный показатель обладал высокой чувствительностью и умеренной специфичностью. Следует отметить, что обнаруженная нами взаимосвязь содержания Тх17/1 с ранним развитием ИБС проявлялась преимущественно у больных на фоне уровня ХС ЛНП_{корр} <2 ммоль/л и ХС неЛВП <3,2 ммоль/л. Описанные закономерности совпадают с ранее представленными нами данными о наибольшем вкладе Тх17 и Трег/Тх17 в прогрессирование атеросклероза сонных артерий на фоне снижения уровня ХС ЛНП ниже медианы 3,5 ммоль/л [8].

Субпопуляция Т-клеток, способных к синтезу свойственных для Тх17 и Тх1 цитокинов, была описана недавно и сразу привлекла внимание исследователей как потенциальный триггер иммунных реакций при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Тх17/1, как и Тх17 и Тх1, обнаружены в спинномозговой жидкости пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом, выявлено расширение этих популяций лимфоцитов в периферической крови пациентов с иммунной тромбоцитопенией [10, 12]. В легочных лаважах пациентов с саркоидозом продемонстрировано увеличение относительного количества Тх17/1, при этом различий в содержании Тх17 и Тх1 не было выявлено [11]. Можно предположить, что Тх17/1 обладают особыми свойствами по сравнению с другими популяциями эффекторных Т-клеток.

Повышенный уровень Лп(а) является фактором риска (ФР) развития атеросклеротических ССЗ. Согласно нашим результатам, концентрация Лп(а) была значительно выше в группе мужчин с преждевременным развитием ИБС в анамнезе независимо от других ФР, что согласуется с имеющимися литературными данными [15]. Несмотря на много-

численные исследования, механизм высокой атерогенности Лп(а) не до конца понятен, а его влияние как на показатель ХС ЛНП, так и на риски развития ССЗ, недооценивается не только в России, но и за рубежом. Полученные нами результаты наглядно показывают, что Лп(а) является независимым ФР раннего развития ИБС, и подтверждает необходимость измерения концентрации Лп(а) у каждого пациента хотя бы один раз для оценки жизненного риска, как это было сформулировано в последних Российских рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов и Национального общества по изучению атеросклероза для “диагностики и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” 2020г. Потенцирующая взаимосвязь между Лп(а) и минорными субпопуляциями Т-клеток была обнаружена нами ранее — сочетание даже незначительно повышенной концентрации Лп(а) >12,8 мг/дл и Тх17 >11,4 тыс./мл значительно увеличивало шансы тяжелого поражения коронарных артерий [16]. Результаты данной работы свидетельствуют о независимом и потенцирующем друг друга влиянии на преждевременное развитие ИБС сдвигов в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов и концентрации Лп(а), вне зависимости от концентрации других атерогенных липопротеидов, оцениваемых по ХС неЛВП.

Несмотря на накопление знаний о механизмах развития атеросклероза и расширение возможностей терапии, стабилизировать состояние пациентов удается далеко не всегда. Остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых осложнений остается достаточно высоким, несмотря на достижение целевых показателей известных ФР. В силу особенности своей структуры Лп(а) может реализовывать свою “провоспалительную” составляющую через воздействие на иммунные клетки, включая лимфоциты, моноциты и нейтрофилы, а также эндотелиальные клетки, инициируя или поддерживая воспалительный процесс в стенке сосуда. Исследование таких “дополнительных” патогенетических механизмов атеросклероза, связывающих различные формы нарушений липидного обмена и иммунные механизмы, является перспективной задачей современных клинических исследований.

Ограничения исследования. Среди ограничений данного исследования можно выделить малое количество пациентов; несопоставимость пациентов по частоте приема статинов как препаратов с доказанными иммунотропными свойствами, что могло повлиять на представленные в данной работе параметры.

Заключение

Впервые показано, что повышенная концентрация Лп(а) на фоне увеличенного содержания Тх17/1

связана с преждевременным развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ранней манифестацией ИБС у мужчин.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР № 121031300186-2 “Атерогенные липопротеиды и их комплексы с биологически-активными компонентами плазмы

крови при прогрессировании атеросклероза” (формирование групп пациентов, определение концентрации Лп(а), липидного спектра) и при поддержке гранта РНФ № 22-25-00051 “Вклад нейтрофильных гранулоцитов в прогрессирование атеросклероза; участие атерогенных липопротеидов в активации клеток” (определение показателей клеточного иммунитета).

Литература/References

1. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлиппротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.
2. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Elevated lipoprotein(a) level influences familial hypercholesterolemia diagnosis. *Diseases*. 2022;10:6. doi:10.3390/diseases10010006.
3. Afanasieva OI, Filatova AY, Arefieva TI, et al. The association of lipoprotein(a) and circulating monocyte subsets with severe coronary atherosclerosis. *JCDD*. 2021;8:6. doi:10.3390/jcdd8060063.
4. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:387-401. doi:10.1038/s41569-020-0352-5.
5. Kuan R, Agrawal DK, Thankam FG. Treg cells in atherosclerosis. *Mol Biol Rep*. 2021;48:4897-910. doi:10.1007/s11033-021-06483-x.
6. Moser T, Akgun K, Proschmann U, et al. The role of Th17 cells in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102647. doi:10.1016/j.autrev.2020.102647.
7. Potekhina AV, Pylaeva EA, Provatorov SI, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238:17-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088.
8. Filatova AY, Pylaeva EA, Potekhina AV, et al. Subpopulation composition of CD4+ T-lymphocytes as factor contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. *Kardiologiya*. 2017;57(4):64-71. (In Russ.) Филатова А.Ю., Пылаева Е.А., Потехина А.В. и др. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов CD4+ как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. *Кардиология*. 2017;57:64-71. doi:10.18565/cardio.2017.4.64-71.
9. Filatova AY, Pylaeva EA, Ruleva NY, et al. The severity of internal carotid artery stenosis is associated with the circulating Th17 level. *Heliyon*. 2020;6:e03856. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03856.
10. Li J, Hua M, Hu X, et al. Dexamethasone suppresses the Th17/1 cell polarization in the CD4+ T cells from patients with primary immune thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2020;190:26-34. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.004.
11. Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, et al. IFN γ -producing T-helper 17 cells are increased in sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1281-91. doi:10.1164/rccm.201507-1499OC.
12. van Langelaar J, van der Vuurst de Vries RM, Janssen M, et al. T helper 17 cells associate with multiple sclerosis disease activity: perspectives for early intervention. *Brain*. 2018;141:1334-49. doi:10.1093/brain/awy069.
13. Yandrapalli S, Malik A, Guber K, et al. Statins and the potential for higher diabetes mellitus risk. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:825-30. doi:10.1080/17512433.2019.1659133.
14. Filatova AY, Potekhina AV, Ruleva NY, et al. The influence of atorvastatin and rosuvastatin in atherosclerosis on the parameters of cellular immunity and *in vitro* leukocyte analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):59-64. (In Russ.) Филатова А.Ю., Потехина А.В., Рулева Н.Ю. и др. Влияние аторвастатина и розувастатина у пациентов с атеросклерозом на показатели клеточного иммунитета и на активацию лейкоцитов *in vitro*. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):59-64. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-59-64.
15. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
16. Afanasieva OI, Pylaeva EA, Klesareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T-lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Ter Arkh*. 2016;88:31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А. и др. Липопропротеид(а), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;88:31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.

Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Циванюк М. М.¹, Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Емцева Е. Д.¹, Завалин Г. С.², Шекунова О. И.¹

Цель. Оценить предиктивный потенциал электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) и липидных показателей для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) до проведения инвазивной коронароангиографии (КАГ).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное когортное исследование было включено 525 пациентов с ОКСбпST с медианой возраста 62 года, которым выполнялась инвазивная КАГ. Было выделено 2 группы, первую из которых составил 351 (67%) больной с ОПКА (стеноз $\geq 50\%$), а вторую — 174 (33%) без ОПКА ($< 50\%$). Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали по 40 показателям. Для обработки и анализа данных использовали методы Манна-Уитни, Фишера, хи-квадрат, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей — многофакторную ЛР (МЛР), стохастический градиентный бустинг (XGBoost) и искусственные нейронные сети (ИНС). Качество моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac).

Результаты. Комплексный анализ показателей ЭКГ, ЭхоКГ и липидного спектра позволил выделить факторы, линейно и нелинейно связанные с ОПКА. Методами ЛР были определены их весовые коэффициенты и пороговые значения с наибольшим предиктивным потенциалом. Метрики качества лучшего прогностического алгоритма на основе МЛР составили по AUC — 0,81, Sp и Ac — 0,74, Se — 0,75. Предикторами данной модели были 4 показателя в категориальной форме (фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 42–60%, глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ $< 19\%$, холестерин липопротеидов низкой плотности $> 3,5$ ммоль/л, возраст > 55 лет у мужчин и > 65 лет — у женщин).

Заключение. Прогностическая модель, разработанная на основе МЛР, позволяет с высокой точностью верифицировать ОПКА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ. Модели на основе XGBoost и ИНС обладали меньшей предсказательной ценностью.

Ключевые слова: коронарные артерии, обструктивные поражения, острый коронарный синдром, прогнозирование, модели.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины, Владивосток; ²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, Владивосток, Россия.

Циванюк М. М.* — аспирант школы медицины, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по

научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Емцева Е. Д. — к.ф.-м.н., доцент института математики и компьютерных технологий, ORCID: 0000-0002-9760-5481, Завалин Г. С. — магистрант кафедры математики и моделирования, ORCID: 0000-0003-4519-0242, Шекунова О. И. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-3054-3797.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m_tsivanyuk@list.ru

вч-сТнI — высокочувствительный сердечный тропонин I, ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГФ — индекс глобальной функции, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИЛП — индексированный объем левого предсердия, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНС — искусственные нейронные сети, ИОТ — индекс относительной толщины, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КДИ — индекс конечного диастолического объема, КДО — конечный диастолический объем, КСИ — индекс конечного систолического объема, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛР — логистическая регрессия, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МО — машинное обучение, НПКА — необструктивное поражение коронарных артерий, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, Ac — точность, AUC — площадь под ROC-кривой, Se — чувствительность, Sp — специфичность, XGBoost — стохастический градиентный бустинг.

Рукопись получена 25.04.2022

Рецензия получена 10.05.2022

Принята к публикации 10.05.2022



Для цитирования: Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Емцева Е. Д., Завалин Г. С., Шекунова О. И. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5036. doi:10.15829/1560-4071-2022-5036. EDN NFQUSL

Electrocardiographic, echocardiographic and lipid parameters in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome

Tsivanyuk M. M.¹, Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Yemtseva E. D.¹, Zavalin G. S.², Shekunova O. I.¹

Aim. To assess the predictive potential of electrocardiographic (ECG), echocardiographic, and lipid parameters for predicting obstructive coronary artery disease (oCAD) in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) prior to invasive coronary angiography (CA).

Material and methods. This prospective observational cohort study included 525 patients with NSTEMI-ACS with a median age of 62 years who underwent invasive coronary angiography. Two groups were distinguished, the first of which consisted of 351 (67%) patients with oCAD (stenosis $\geq 50\%$), and the second — 174 (33%)

without oCAD (<50%). Clinical and functional status of patients before CAG was assessed by 40 indicators. Mann-Whitney, Fisher, chi-squared, univariate logistic regression (LR) methods were used for data processing and analysis, while multivariate LR (MLR), gradient boosting (XGBoost) and artificial neural networks (ANN) were used to develop predictive models. The quality of the models was assessed using 4 following metrics: area under the ROC curve (AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp), and accuracy (Ac).

Results. A comprehensive analysis of ECG, echocardiography and lipid profile parameters made it possible to identify factors that had linear and non-linear association with oCAD. LR were used to determine their weight coefficients and threshold values with the highest predictive potential. The quality metrics of the best predictive algorithm based on MLR were 0,81 for AUC, 0,74 for Sp and Ac, and 0,75 for Se. The predictors of this model were 4 categorical parameters (left ventricular (LV) ejection fraction of 42-60%, global LV longitudinal systolic strain <19%, low-density lipoprotein cholesterol >3,5 mmol/l, age >55 years in men and >65 years for women).

Conclusion. The prognostic model developed on the basis of MLR made it possible to verify oCAD with high accuracy in patients with NSTEMI-ACS before invasive CA. Models based on XGBoost and ANN had less predictive value.

Keywords: coronary arteries, obstructive lesions, acute coronary syndrome, prognosis, models.

Relationships and Activities. The work was partially supported by RFBR grants in the framework of scientific projects No. 20-37-90081, No. 19-29-01077.

¹Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok; ²Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok.

Tsivanyuk M.M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K.I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Yemtseva E.D. ORCID: 0000-0002-9760-5481, Zavalin G.S. ORCID: 0000-0003-4519-0242, Shekunova O.I. ORCID: 0000-0003-3054-3797.

*Corresponding author:

m_tsivanyuk@list.ru

Received: 25.04.2022 **Revision Received:** 10.05.2022 **Accepted:** 10.05.2022

For citation: Tsivanyuk M.M., Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Yemtseva E.D., Zavalin G.S., Shekunova O.I. Electrocardiographic, echocardiographic and lipid parameters in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5036. doi:10.15829/1560-4071-2022-5036. EDN NFQUSL

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве стран мира. В половине случаев ИБС дебютирует острым коронарным синдромом (ОКС), который является наиболее частой причиной экстренной госпитализации больных. ОКС может быть клиническим проявлением обострения хронической ИБС или первым признаком поражения коронарных артерий (КА) [1]. В Российской Федерации ежегодно фиксируется >500 тыс. случаев ОКС, из которых доля инфаркта миокарда (ИМ) составляет 36,4%, а нестабильной стенокардии (НС) — 63,6%. Принято выделять две формы ОКС: с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST). В отличие от ОКСпST, морфологическим субстратом которого чаще всего является острая тромботическая окклюзия одной из эпикардиальных артерий, ОКСбпST отличается более широким спектром патофизиологических механизмов, ассоциированных с клиническими вариантами данного синдрома: ИМбпST и НС [1]. В последние годы среди лиц, направляемых на инвазивную коронароангиографию (КАГ), все чаще фиксируются случаи необструктивного поражения КА (НПКА). Так, наличие интактных КА или НПКА имеет место у 40% больных с подозрением на ИБС и у 25% — с ОКСбпST [2]. По данным ряда исследований в Российской Федерации при ежегодном увеличении числа КАГ примерно у 50% пациентов данная процедура не заканчивается реваскуляризацией миокарда, в большинстве случаев из-за отсутствия обструктивного поражения КА (ОПКА) [3]. К одной из причин ОКСбпST у лиц с НПКА относится спазм КА. Другими детерминантами этого синдрома являются микрососудистый спазм, спонтанная диссек-

ция КА, миокардиальные мостики и кардиомиопатия такоубо [4–8]. По данным ряда авторов, эпикардиальный и микрососудистый спазм КА у пациентов с ангинозными болями на фоне интактных КА фиксируется в 57% случаев [9]. По мнению большинства авторов, высокая распространенность НПКА среди больных с ОКС является поводом для совершенствования технологий претестовой диагностики стенокардических поражений КА до проведения инвазивной КАГ, что может ограничить случаи ее необоснованного применения и сократить нерациональные расходы здравоохранения [10]. Методы машинного обучения (МО) все чаще используются в кардиологии в качестве дополнительного инструмента для диагностических и прогностических исследований [11, 12]. Кроме того, их применение необходимо для разработки систем поддержки принятия врачебных решений, востребованных в повседневной клинической практике.

Цель исследования состояла в оценке предиктивного потенциала электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) и липидных показателей для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ.

Материал и методы

В проспективное обсервационное когортное исследование было включено 525 пациентов (329 мужчин и 196 женщин) в возрасте от 30 до 80 лет с медианой 62 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [60; 64], поступивших в 2017–2021 гг в отделение неотложной кардиологии КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1» с ОКСбпST без доказанного некроза миокарда по результатам исследования высокочувствительного сердечного тропо-

нина I (вч-сТнI) на анализаторе RADIOMETER AQT90 FLEX (Дания). Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE. Низкий риск имел место у 163 (31%) больных, средний — у 332 (63%) и высокий — у 30 (6%). Всем пациентам была выполнена инвазивная КАГ на ангиографической системе TOSHIBA iNFX-8000V (Япония). Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю из них вошли 351 (67%) больных, имеющих по результатам КАГ гемодинамически значимое сужение КА ($\geq 50\%$), во 2-ю — 174 (33%) пациента с НПКА ($< 50\%$). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом школы медицины Дальневосточного федерального университета. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Забор венозной крови у пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с последующим исследованием на биохимическом анализаторе Mindray BS-800M (Китай). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности, триглицеридов (ТГ). Индекс инсулинорезистентности (ИИР) определяли по соотношению ТГ/ХС ЛВП, а индекс массы тела — по формуле Кетле.

ЭхоКГ-исследование проводили на аппарате GE Vivid S60 (США) по общепринятой методике. Определяли толщину межжелудочковой перегородки, индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки левого желудочка (ЛЖ) (ЗСЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Выделяли группы с нормальной геометрией сердца (ИММЛЖ ≤ 115 г/м² и ИОТ $< 0,42$), концентрическим ремоделированием (ИММЛЖ ≤ 115 г/м², ИОТ $> 0,42$), концентрической гипертрофией (ИММЛЖ > 115 г/м², ИОТ $> 0,42$) и эксцентрической гипертрофией (ИММЛЖ > 115 г/м² и ИОТ $< 0,42$). Регистрировали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ, объем левого предсердия и их индексированные значения (индекс КДО (КДИ), индекс КСО (КСИ), индексированный объем левого предсердия (ИЛП)). Рассчитывали ударный объем, фракцию выброса (ФВ), индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ [13]. Для определения глобальной продольной систолической деформации (ГПСД) ЛЖ использовали данные апикальной 4-камерной позиции тканевых доплеровских изображений миокарда с помощью программного обеспечения аппарата Vivid S60.

По результатам ЭКГ-исследования оценивали продолжительность интервалов PQ, QT, QRS, амплитуду зубцов R в стандартных отведениях, наличие депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ в 2 и более смежных отведениях, его элевацию $\geq 0,1$ мВ в отведе-

нии aVR, инверсию зубца T в грудных отведениях, наличие двухфазного зубца T с начальной положительной фазой в V₁-V₆. Рассчитывали индексы Соколова-Лайона, Левиса, корнельское произведение. Конечная точка исследования была представлена ОПКА в форме бинарного признака (“отсутствие” или “наличие”). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы математической статистики и МО. Первые из них были представлены тестами Фишера, Манна-Уитни, Хи-квадрат (χ^2) и однофакторной логистической регрессией (ЛР) с расчетом весовых коэффициентов по нормализованной выборке. Вторые — методами МО: многофакторной ЛР (МЛР), стохастическим градиентным бустингом (XGBoost) и искусственными нейронными сетями (ИНС). Статистическая значимость признаков и проверка гипотез подтверждалась значением p-value $< 0,05$. Качество моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), точность (Ac), чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ОПКА, в группах сравнения был проведен анализ 40 факторов. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных — χ^2 . Отношение шансов (ОШ) и их 95% ДИ рассчитывали тестом Фишера. На втором этапе с помощью однофакторных ЛР-моделей определяли весовые коэффициенты отдельных показателей. На третьем этапе на основе ЛР выделяли пороговые значения факторов, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом. Определение прогностически значимых диапазонов осуществляли с шагом тестирования 0,05-0,1 усл. ед. для различных показателей. Критериям отбора соответствовали границы значений факторов, p-value которых имели минимальную, а весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР — максимальную величину. На четвертом этапе с использованием МЛР, XGBoost и ИНС были разработаны прогностические модели ОПКА. Архитектура моделей на основе ИНС включала 3 скрытых слоя с 7-10 нейронами в каждом. Для их построения использовали библиотеки Keras и Tensorflow. Модели были разработаны на обучающей выборке (9/10) пациентов и верифицированы на тестовой (1/10). Анализ данных и разработку моделей выполняли на языках R в среде R-studio и Python. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 19-29-01077 и № 20-37-90081.

Результаты

Межгрупповой анализ 40 факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных,

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных с ОКСбпST (Ме, 95% ДИ)

Показатель	1 группа (ОПКА), n=351	2 группа (НПКА), n=174	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст, лет	62 [61; 64]	62 [59; 64]		0,57
Мужчины, абс. (%)	246 (70%)	83 (48%)	2,5 [1,6; 3,7]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,8 [27,6; 28,7]	28,6 [27,4; 30,0]		0,48
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,5; 5,9]	5,3 [5,1; 5,55]		0,012
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,35; 1,6]	1,3 [1,15; 1,4]		0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,2; 1,25]	1,35 [1,3; 1,4]		<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 [3,4; 3,8]	3,3 [3,0; 3,4]		0,0003
ИИР, усл. ед.	1,2 [1,1; 1,35]	0,9 [0,8; 1,1]		0,0005
Депрессия ST, абс. (%)	91 (26%)	36 (21%)	1,3 [0,8; 2,2]	0,26
Инверсия Т, абс. (%)	109 (31%)	49 (28%)	1,2 [0,76; 1,85]	0,46
Двухфазный Т, абс. (%)	32 (9%)	12 (7%)	1,26 [0,59; 2,87]	0,6
QT, с	0,4 [0,4; 0,4]	0,4 [0,4; 0,4]		1,0
QRS, с	0,1 [0,09; 0,1]	0,09 [0,08; 0,1]		0,84
PQ, с	0,16 [0,16; 0,18]	0,16 [0,16; 0,18]		0,26
Элевация ST _{avR} , абс. (%)	148 (43%)	46 (31%)	1,7 [1,1; 2,6]	0,014
Амплитуда зубца R I, мм	8,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]		0,6
Амплитуда зубца R II, мм	8,8 [8,0; 10,0]	8,0 [7,0; 8,8]		0,07
Амплитуда зубца R III, мм	3,0 [2,6; 4,0]	2,0 [1,8; 2,0]		0,06
Амплитуда зубца R aVL, мм	0,51 [0,47; 0,55]	0,53 [0,47; 0,59]		0,4
Индекс Соколова-Лайона, мм	20,9 [19,0; 23,0]	20 [17,0; 23,8]		0,4
Индекс Левиса, мм	11,9 [11,2; 12,6]	12,2 [11,2; 13,2]		0,4
Корнельское произведение, мс	1991 [1694; 2289]	2007 [1810; 2204]		0,2
УО, мл	71,4 [69,1; 73,7]	67,4 [64,3; 70,5]		0,1
НГ, абс. (%)	161 (46%)	82 (47%)	0,9 [0,6; 1,4]	0,8
КР, абс. (%)	42 (12%)	29 (17%)	0,7 [0,4; 1,2]	0,2
КГ, абс. (%)	74 (21%)	35 (20%)	1,1 [0,7; 1,7]	0,9
ЭГ, абс. (%)	74 (21%)	28 (16%)	1,5 [0,9; 2,5]	0,2
ИГФ ЛЖ, %	24,0 [23,3; 24,6]	25,5 [24,3; 26,7]		0,04
МЖП, мм	11 [10; 11]	10 [10; 11]		0,2
ЗСЛЖ, мм	10 [10; 10]	10 [10; 10]		0,3
ИММЛЖ, г/м ²	115 [112; 119]	106 [102; 112]		0,007
ИОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,42 [0,42; 0,43]	0,43 [0,41; 0,44]		0,8
ИЛП, мл/м ²	25,1 [23,5; 26,1]	26,1 [24,1; 27,7]		0,6
КДР ЛЖ, мм	50 [49; 50]	48 [47; 49]		0,03
КДО ЛЖ, мл	111 [108; 114]	102 [99; 108]		0,02
КСО ЛЖ, мл	40 [36; 42]	36 [33; 39]		0,009
ФВ ЛЖ, %	64 [62; 65]	65 [64; 67]		0,047
ГПСД ЛЖ, %	18,0 [16,3; 18,7]	19,1 [17,2; 20,8]		0,035
КДИ, мл/м ²	56,8 [54,8; 58,5]	51,7 [49,4; 55,9]		0,008
КСИ, мл/м ²	20,6 [18,8; 21,9]	18,2 [16,9; 19,6]		0,008

Примечание: ОШ рассчитывалось только для категориальных признаков.

Сокращения: ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИГФ — индекс глобальной функции, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИЛП — индексированный объем левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины, КГ — концентрическая гипертрофия, КДИ — индекс конечного диастолического объема, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КР — концентрическое ремоделирование, КСИ — индекс конечного систолического объема, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НГ — нормальная геометрия, НПКА — необструктивное поражение коронарных артерий, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОТС — относительная толщина стенок, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

показал наличие статистически значимых различий по 16 из них (табл. 1). При этом максимальный уровень достоверности фиксировался у показателей

половой принадлежности (мужской пол) и ХС ЛВП ($p < 0,0001$). Наибольшие значения ОШ были связаны с мужским полом (ОШ = 2,5). Менее заметная,

Таблица 2

Весовые коэффициенты однофакторных ЛР-моделей для оценки вероятности ОПКА

Показатель	Весовые коэффициенты	P-value
Мужской пол	0,9 [0,5; 1,3]	<0,0001
ОХС	1,9 [0,4; 3,4]	0,013
ТГ	3,8 [0,1; 7,8]	0,056
ХС ЛВП	-3,9 [-6,3; -1,7]	0,0007
ХС ЛНП	2,1 [1,0; 3,3]	0,0003
ИИР	1,6 [0,4; 2,9]	0,01
Элевация ST _{avr}	0,5 [0,1; 0,9]	0,053
ИГФ ЛЖ	-2,59 [-4,82; -0,37]	0,02
ИММЛЖ	1,7 [0,4; 3,2]	0,015
КДР ЛЖ	1,71 [0,35; 3,12]	0,01
КДО ЛЖ	2,32 [0,68; 4,05]	0,007
КСО ЛЖ	3,8 [1,3; 6,5]	0,004
ФВ ЛЖ	-1,45 [-2,81; -0,16]	0,03
ГПСД ЛЖ	2,17 [0,16; 4,31]	0,04
КДИ	2,24 [0,66; 3,91]	0,007
КСИ	3,34 [1,14; 5,81]	0,005

Сокращения: ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ИГФ — индекс глобальной функции, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДИ — индекс конечного диастолического объема, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСИ — индекс конечного систолического объема, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

Диапазон пороговых значений потенциальных предикторов ОПКА на основе однофакторных ЛР-моделей

Пороговые значения	1 группа (ОПКА), n=351	2 группа (НПКА), n=174	ОШ, 95% ДИ	P-value
Возраст, лет	239 (68%)	97 (56%)	1,7 [1,1; 2,5]	0,01
Мужчины ≥55				
Женщины ≥65				
ОХС ≥5,9 ммоль/л	151 (43%)	50 (29%)	2,0 [1,3; 3,0]	0,001
ТГ ≥1,6 ммоль/л	161 (46%)	56 (32%)	1,75 [1,2; 2,6]	0,006
ХС ЛВП ≤1,1 ммоль/л	133 (38%)	35 (20%)	2,4 [1,5; 3,9]	0,0002
ХС ЛНП >3,5 ммоль/л	186 (53%)	61 (35%)	2,1 [1,4; 3,1]	0,0004
ИИР ≥1,5 усл. ед.	137 (39%)	47 (27%)	1,75 [1,15; 2,7]	0,009
ИММЛЖ, г/м ²	193 (55%)	73 (42%)	1,7 [1,1; 2,5]	0,009
Мужчины ≥115				
Женщины ≥105				
КДО ЛЖ, мл	197 (56%)	71 (41%)	1,8 [1,2; 2,7]	0,002
Мужчины ≥110				
Женщины ≥104				
КСО ЛЖ, мл	67 (19%)	16 (9%)	2,3 [1,2; 4,3]	0,008
Мужчины ≥58				
Женщины ≥51				
КДР ЛЖ ≥54, мм	84 (24%)	23 (13%)	2,1 [1,2; 3,6]	0,007
Женщины и мужчины				
ФВ ЛЖ 42-60, %	119 (34%)	37 (21%)	1,8 [1,1; 2,8]	0,01
ГПСД ЛЖ <19, %	246 (70%)	87 (50%)	2,3 [1,1; 4,9]	0,027
КДИ ≥76, мл/м ²	56 (16%)	12 (7%)	2,5 [1,2; 5,2]	0,007
КСИ ≥31,2, мл/м ²	53 (15%)	10 (6%)	2,6 [1,3; 5,6]	0,01
ИГФ ЛЖ <27, %	74%	64%	1,6 [1,0; 2,4]	0,03

Сокращения: ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ДИ — доверительный интервал, ИГФ — индекс глобальной функции, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДИ — индекс конечного диастолического объема, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСИ — индекс конечного систолического объема, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, НПКА — неструктивное поражение коронарных артерий, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 4

Оценка точности прогностических моделей для претестовой верификации ОПКА

№	Предикторы	MLP				XGBoost				ИНС			
		Ac	Se	AUC	Sp	Ac	Se	AUC	Sp	Ac	Se	AUC	Sp
1	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП*	0,70	0,71	0,78	0,69	0,71	0,69	0,80	0,75	0,62	0,62	0,74	0,62
2	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КСО ЛЖ*	0,69	0,69	0,78	0,70	0,69	0,67	0,81	0,76	0,66	0,65	0,75	0,68
3	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + возраст*	0,74	0,75	0,81	0,74	0,72	0,72	0,80	0,74	0,69	0,69	0,79	0,70
4	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КДР ЛЖ*	0,68	0,71	0,77	0,67	0,68	0,65	0,81	0,79	0,70	0,72	0,79	0,69
5	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + ТГ*	0,67	0,68	0,77	0,67	0,68	0,67	0,80	0,73	0,64	0,65	0,80	0,64
6	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + ИИР*	0,68	0,69	0,78	0,67	0,68	0,66	0,81	0,73	0,64	0,61	0,79	0,74
7	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + ИГФ*	0,70	0,71	0,77	0,68	0,65	0,62	0,78	0,77	0,64	0,66	0,73	0,62
8	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + возраст* + ИГФ*	0,73	0,74	0,80	0,72	0,72	0,72	0,80	0,74	0,72	0,72	0,78	0,73
9	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КДР ЛЖ* + ИИР*	0,67	0,69	0,76	0,65	0,68	0,66	0,81	0,72	0,65	0,65	0,77	0,68
10	ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КДР ЛЖ* + ИГФ*	0,68	0,70	0,76	0,67	0,69	0,69	0,79	0,72	0,65	0,67	0,73	0,61

Примечание: * — обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ИГФ — индекс глобальной функции, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИНС — искусственные нейронные сети, КДР — конечный диастолический размер, КСИ — индекс конечного систолического объема, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, MLP — многофакторная логистическая регрессия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, Ac — accuracy (точность), AUC — площадь под ROC кривой, Se — sensitivity (чувствительность), Sp — specificity (специфичность), XGBoost — стохастический градиентный бустинг.

но статически значимая вероятность ОПКА ассоциировалась с элевацией ST_{aVR} (ОШ = 1,7; $p=0,014$). По данным предварительного анализа возраст, индекс массы тела, наличие депрессии сегмента ST, отрицательного или двухфазного зубца T, продолжительность QRS, QT и PQ, амплитуда зубца R в I стандартном отведении, ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки и ЗСЛЖ, ИОТ ЗСЛЖ, типы ремоделирования миокарда, ИЛП не имели линейных взаимосвязей с ОПКА и не влияли на вероятность его развития.

На втором этапе исследования были разработаны однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов, позволяющих оценить степень влияния ранее отобранных показателей на результирующую переменную. В процессе анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 14 факторов (табл. 2). Их наибольшие значения ассоциировались с уровнем ХС ЛВП (-3,9; $p=0,0007$), КСО (3,8; $p=0,004$) и КСИ (3,34; $p=0,005$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню значимости были показатели ИГФ (-2,59), КДО (2,32), КДИ (2,24), ГПСД ЛЖ (2,17), ХС ЛНП (2,1), ОХС (1,9), КДР (1,71), ИММЛЖ (1,7), ИИР (1,6), ФВ ЛЖ (-1,45), мужской пол (0,9). При этом весовые коэффициенты таких факторов, как ТГ и элевация ST_{aVR} , были статистически недостоверными. В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение вероятности ОПКА при наличии этих признаков или повышении их уровня. Напротив, отрицательные значения весовых коэффициентов ХС

ЛВП и ФВ ЛЖ свидетельствуют о возрастании риска ОПКА при снижении уровня данных показателей.

На третьем этапе исследования с помощью однофакторной ЛР среди анализируемых показателей выделяли пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (табл. 3). Для реализации этой задачи показатели в непрерывной форме были преобразованы в категориальную. Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны у мужчин (≥ 55 лет) и у женщин (≥ 65 лет), принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА (ОШ = 1,7, $p=0,01$). У мужчин с КСО ЛЖ ≥ 58 мл и у женщин — ≥ 51 мл вероятность обнаружения стенозирующего поражения КА возрастала более чем в 2 раза ($p=0,008$). Увеличение КДР ЛЖ ≥ 54 мм также повышало вероятность ОПКА вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых (ОШ = 2,1, $p=0,007$). При КДИ ≥ 76 мл/м² риск ОПКА возрастал в 2,5 раза ($p=0,007$), а при КСИ $\geq 31,2$ мл/м² — в 2,6 раза ($p=0,01$). Сопоставимые шансы наличия ОПКА ассоциировались с нарушением липидного обмена, проявляющимся снижением уровня ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л (ОШ = 2,4, $p=0,0002$) и увеличением концентрации ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л (ОШ = 2,1, $p=0,0004$), ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л (ОШ = 2,0, $p=0,001$), ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л (ОШ = 1,75, $p=0,006$). Аналогичные значения ОШ соотносились с ИИР $\geq 1,5$ усл. ед. (ОШ = 1,75, $p=0,009$). Риск ОПКА повышался при снижении ГПСД ЛЖ $\leq 19\%$ (ОШ = 2,3, $p=0,027$) и увеличении ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 105 г/м² — у женщин (ОШ = 1,7, $p=0,009$).

На четвертом этапе исследования на основе методов MLP, XGBoost и ИНС были разработаны про-

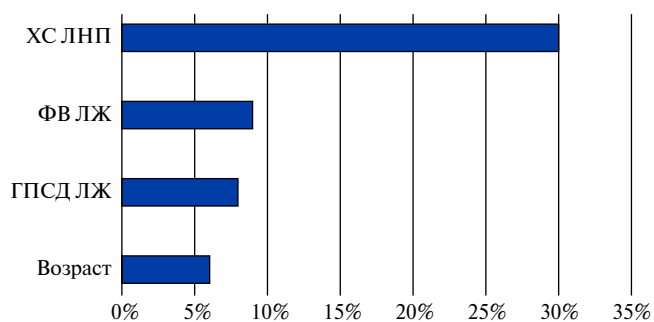


Рис. 1. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки, (%).

Сокращения: ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

гностические модели для оценки вероятности ОПКА до выполнения инвазивной КАГ (табл. 4). При построении моделей применяли алгоритм отбора лучших подмножеств (Best Subset Selection), который позволил выделить комбинацию потенциальных предикторов ОПКА с наилучшим прогностическим потенциалом. Она включала 3 показателя в категориальной форме (ФВ ЛЖ 42–60%, ГПСД ЛЖ $\leq 19\%$ и ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л), которые использовались в качестве базовых предикторов во всех разработанных моделях. Пошаговое включение в их структуру других факторов приводило к увеличению или снижению только отдельных метрик качества. Их максимальный подъем фиксировался в модели МЛР (3) при комбинации 4 категориальных признаков: ФВ ЛЖ, ГПСД ЛЖ, ХС ЛНП и возраста > 55 лет для мужчин и > 65 лет — для женщин. Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC — 0,81, Ac — 0,74, Se — 0,75 и Sp — 0,74. Несколько меньший уровень критериев качества фиксировался в моделях (8) на основе МЛР (AUC — 0,80, Ac — 0,73; Se — 0,74; Sp — 0,72) и XGBoost (AUC — 0,80, Ac — 0,72; Se — 0,72; Sp — 0,74), структура которых дополнялась фактором ИГФ ЛЖ. Модели с использованием комбинаций других потенциальных предикторов обладали меньшей прогностической точностью.

Степень влияния различных предикторов на результирующую точку исследования определяли путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры лучшей модели и ее повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения критерия AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора (рис. 1). Так, при исключении из структуры модели показателя ХС ЛНП ее точность по метрике AUC снижалась на 30%. Удаление фактора ФВ ЛЖ ограничивало точность модели на 9%, а последовательное исключение признаков гендерной принадлежности и ГПСД ЛЖ сокращало уровень AUC на 6% и 8%, соответственно. Таким образом, наибольший вклад в прогностиче-

скую точность претестовой верификации ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л.

Обсуждение

В последние годы в структуре госпитализаций в отделения неотложной кардиологии отмечается увеличение доли больных с ОКСбпST, большинство (63,6%) из которых приходится на НС. На госпитальном этапе трансформация НС в ИМ фиксируется у 8% пациентов, в течение года — у 14%, а на горизонте наблюдения в 6 лет у больных с низким и средним риском по шкале GRACE ИМ развивался в 15–18,6% случаев [14]. В нашем исследовании у всех больных с ОКСбпST диагноз ИМ был исключен по результатам определения вч-сТнI при поступлении в стационар и в динамике госпитального наблюдения, что указывало на клиническую картину НС. По данным инвазивной КАГ у 67% обследованных имели место ОПКА, а у 33% — НПКА. Различия в анатомическом статусе КА у обследованного нами контингента подтверждают известные представления о многофакторности патофизиологических механизмов ИБС и свидетельствуют о необходимости совершенствования диагностических технологий, позволяющих верифицировать патогенетические варианты ОКСбпST у конкретных пациентов. К ним относят инвазивные тесты для оценки резерва коронарного кровотока, микроциркуляторного сопротивления, вазоспастической активности КА и др. [4, 5, 15, 16]. Вместе с тем в настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы неинвазивного разграничения ОПКА и НПКА, что снижает эффективность претестовой диагностики клинических фенотипов ИБС, в т.ч. ОКСбпST [15]. В представленной работе предпринята попытка прогнозирования выраженности атеросклеротического ремоделирования КА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ. Для реализации этой задачи был проведен многоступенчатый анализ предиктивного потенциала электрокардиографических, эхокардиографических и липидных показателей у больных с ОПКА и НПКА. Для разработки прогностических моделей ОПКА были использованы современные алгоритмы МО, включающие элементы объяснимого искусственного интеллекта, позволяющие дать клиническую интерпретацию результатов моделирования. К последним относился этап выделения пороговых значений анализируемых факторов, отклонение от которых увеличивает их предиктивную ценность для определения вероятности ОПКА. На первом шаге исследования для подтверждения гипотезы о возможном неравенстве клинико-функциональных показателей у больных с ОПКА и НПКА были использованы методы математической статистики, применение которых демонстрировало достоверность отличий только у 16 из 40 входных признаков. При расчете весовых коэффициентов однофакторных мо-

делей ЛР предиктивный потенциал сохранялся у 14 из них.

При сопоставлении ЭКГ-показателей в группах сравнения было установлено, что большинство из них не имеют статистически значимых различий. Исключение составил признак элевации сегмента ST_{AVR}, который встречался чаще у больных с ОПКА, чем с НПКА (43% vs 31%; ОШ = 1,7, $p=0,014$). Однако дальнейший анализ не подтвердил прогностическую значимость этого фактора (табл. 1, 2). Таким образом, несмотря на ключевое значение ЭКГ в диагностике ОКС, в нашей работе ни один из ее показателей, включая индикаторы гипертрофии ЛЖ, не обладал достаточной прогностической ценностью для претестовой верификации ОПКА.

Известно, что морфофункциональный статус миокарда у больных ИБС часто ассоциируется с изменением объемных и линейных показателей ЛЖ. Перенесенный ИМ, преходящая или хроническая ишемия миокарда приводят к его ремоделированию, появлению зон гипокинезии даже при сохраненной ФВ. В нашем исследовании частота выявления лиц с нормальной геометрией сердца и различными типами его ремоделирования при ОПКА и НПКА не имела существенных различий. При этом ИММЛЖ в непрерывной и категориальной ($>115 \text{ г/м}^2$ — у мужчин и $>105 \text{ г/м}^2$ — у женщин) формах повышал вероятность ОПКА в 1,7 раза ($p=0,009$) (табл. 3). Клиническое значение гипертрофии миокарда ЛЖ у больных с ОКСбпСТ ассоциируется с ограничением резерва коронарного кровотока на фоне сокращения количества микрососудов на единицу ткани миокарда и увеличением интракардиального сосудистого сопротивления, что ухудшает прогноз заболевания. Кроме того, у больных с ОПКА по сравнению с пациентами без стенотических поражений КА имело место увеличение объемных и линейных показателей ЛЖ на фоне сохраненной, но достоверно меньшей ФВ (табл. 1). Прогностический потенциал этих факторов существенно возрастал при их отклонении от установленных в ходе исследования пороговых значений. В ряде работ доказана предиктивная ценность объемных и линейных показателей для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с ИМ или коронарным шунтированием [17]. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные об их применении в качестве предикторов ОПКА при ОКСбпСТ. В нашем исследовании предиктивным потенциалом обладали показатели КСО ЛЖ (модель 2) и КДР ЛЖ (модели 4, 9, 10). Эти модели были разработаны методом XGBoost, а их прогностическая точность по метрике AUC варьировала от 0,79 до 0,81.

ИГФ ЛЖ является интегральным показателем ремоделирования ЛЖ и независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений ИБС [13].

Показано, в частности, что ИГФ ЛЖ $<22,6\%$ ассоциировался с неблагоприятными исходами ОКС. В нашем исследовании ИГФ ЛЖ $<27\%$ являлся предиктором ОПКА и входил в структуру моделей 7, 8, 10 на основе XGBoost (AUC 0,78, 0,80, 0,79, соответственно). К наиболее чувствительным маркерам дисфункции миокарда ЛЖ относят ГПСД, измеренную с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ. В ряде исследований ГПСД ЛЖ была признана информативным индикатором ОПКА [18–20]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению ОКСбпСТ (2020) [7] у пациентов с подозрением на ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ претестовую верификацию ОПКА предлагается дополнить определением ГПСД ЛЖ. В работе Schroeder J, et al. [19] ГПСД ЛЖ $<18,8\%$ демонстрировала высокую точность (AUC — 0,82), Se (86%) и Sp (73%) для прогнозирования ОПКА. В другом исследовании медианное значение ГПСД ЛЖ у больных ИБС с ОПКА составило 16,5% [15,8; 17,3], а с НПКА — 19,7% [18,8; 20,7] (ОШ = 8,5, AUC — 0,81) [20]. В нашем исследовании показатель ГПСД ЛЖ на всех этапах отбора предикторов обладал статистической и прогностической значимостью и вошел в лучшую прогнозную модель ОПКА с пороговым значением $<19\%$ (ОШ = 2,3; $p=0,027$; AUC — 0,81). Данная модель (3) была разработана на основе МЛР. При этом модели XGBoost и ИНС, включающие этот предиктор, обладали меньшей прогностической точностью (AUC 0,80 и 0,79, соответственно).

Дисбаланс липидного спектра с повышенной концентрацией ХС ЛНП и снижением уровня ХС ЛВП имеет доказанные причинно-следственные связи с атеросклеротическим ремоделированием КА. В недавно опубликованной работе индикаторы атерогенной дислипидемии демонстрировали высокий предиктивный потенциал в алгоритмах претестовой верификации ОПКА [21]. В настоящем исследовании прогностическая ценность липидных показателей для определения степени атеросклеротической нагруженности КА подтвердилась (табл. 1–3). При этом только ХС ЛНП проявлял свой предиктивный потенциал во всех разработанных моделях и вошел в лучшую из них (модель 3 на основе МЛР, табл. 4). Доминирующее влияние этого признака на прогноз ОПКА подтверждалось результатами анализа предиктивной ценности отдельных факторов и их сопряженностью с конечной точкой исследования (рис. 1). Одним из ведущих патогенетических факторов атеросклеротического ремоделирования КА является инсулинорезистентность, к суррогатным маркерам которой относят отношение ТГ/ХС ЛВП $>1,32$ усл. ед. [21]. В нашем исследовании ИИР $>1,5$ усл. ед. демонстрировал значимый предиктивный потенциал в отношении ОПКА в моделях 6 и 9 (AUC — 0,81), разработанных методом XGBoost. Вместе с тем дру-

гие метрики качества (Ac, Sp, Se) этих моделей были ниже, чем в модели (3) на основе МЛР.

Ограничения исследования могут быть связаны с недостаточным объемом выборки, ограниченным спектром анализируемых факторов и методов МО.

Заключение

Результаты исследования показали, что прогностические алгоритмы для претестовой верификации ОПКА у больных с ОКСбпST, разработанные на основе многоступенчатого анализа предиктивного потенциала ЭКГ, ЭхоКГ, липидных показателей и использования современных методов МО (МЛР, XGBoost и ИНС), обладают различной предсказательной ценностью. Модель на основе МЛР, в структуру

которой входили предикторы ХС ЛНП $>3,5$ ммоль/л, ГПСД ЛЖ $<19\%$, ФВ ЛЖ 42-60%, возраст >55 лет у мужчин и >65 лет у женщин, имеет лучшее соотношение метрик качества (AUC — 0,81, Ac и Sp — 0,74, Se — 0,75), чем другие модели. Перспективы внедрения результатов прогностических исследований в клиническую практику связаны с применением методов объяснимого искусственного интеллекта и разработкой интерпретируемых моделей МО. В настоящем исследовании осуществлена попытка реализации данного подхода.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

Литература/References

- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Sucato V, Testa G, Puglisi S, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. J Cardiol. 2021;77(5):444-51. doi:10.1016/j.jjcc.2021.01.001.
- Sumin AN. Role of clinical evaluation in the identification of coronary obstructive disorders in patients with stable coronary artery disease. Part I. Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):95-100. (In Russ.) Сумин А.Н. Место клинической оценки в выявлении обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2019;(5):95-100. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-95-100.
- Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, et al. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. Cardiovasc Interv and Ther. 2021;36(1):39-51. doi:10.1007/s12928-020-00720-z.
- Geltser BI, Tsivanyuk MM, Kotelnikov VN, Karpov RS. Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):99-105. (In Russ.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):99-105. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2391.
- Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, et al. Clinical Features and Prognosis of Patients With Coronary Spasm-Induced Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Journal of the American Heart Association. 2014;3(3):e000795-e000795. doi:10.1161/jaha.114.000795.
- Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Pal S, Broker M, Wagner H, et al. Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy: A Review of Its Pathophysiology, Manifestations, and Factors That Affect Prognosis. Cardiol Rev. 2021;29(4):205-9. doi:10.1097/CRD.0000000000000309.
- Matta A, Bouisset F, Lhermusier T, et al. Coronary Artery Spasm: New Insights. Journal of Interventional Cardiology. 2020; Article ID 5894586: 1-10. doi:10.1155/2020/5894586.
- Geltser BI, Tsivanyuk 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 претестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3802. doi:10.15829/1560-4071-2020-3802.
- Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(23):2668-79. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
- Quesada JA, Lopez-Pineda A, Gil-Guillen VF, et al. Machine learning to predict cardiovascular risk. International Journal of Clinical Practice. 2019;00:e13389. doi:10.1111/ijcp.13389.
- Kapustina AYU, Minushkina LO, Alekhin MN, et al. Left ventricular global function index as a predictor of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Kardiologia. 2021;61(8):23-31. (In Russ.) Капустина А.Ю., Минушкина Л.О., Алехин М.Н. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2021;61(8):23-31. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1508.
- Berns SA, Schmidt EA, Klimenkova AV, et al. Using the GRACE Score to Assess Long-term Risk in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Doctor.Ru. 2019;(2):12-8. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Клименкова А.В. и др. Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Доктор.Ру. 2019;(2):12-8. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-12-18.
- Sumin AN. Is the problem of intact coronary arteries still or is it close to solving? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2):4139. (In Russ.) Сумин А.Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):4139. doi:10.15829/1560-4071-2021-4139.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Saushkin VV, Zavadovskiy KV. Assessment of Accuracy in Calculating Hemodynamic Parameters and Left Ventricular Mass According to ECG-Synchronized Myocardial Perfusion Scintigraphic Data: Comparison with Cardiac Multislice Computed Tomography. Journal of radiology and nuclear medicine. 2019;100(3):152-60. (In Russ.) Саушкин В.В., Завадовский К.В. Оценка точности вычисления показателей гемодинамики и массы миокарда левого желудочка по данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда: сравнение с многосрезовой компьютерной томографией сердца. Вестник рентгенологии и радиологии. 2019;100(3):152-60. doi:10.20862/0042-4676-2019-100-3-152-160.
- Moustafa S, Elrabat K, Swailem F, et al. The correlation between speckle tracking echocardiography and coronary artery disease in patients with suspected stable angina pectoris. Indian Heart Journal. 2018;70(3):379-86. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.220.
- Schroeder J, Hamada S, Gründlinger N, et al. Myocardial deformation by strain echocardiography identifies patients with acute coronary syndrome and non-diagnostic ECG presenting in a chest pain unit: a prospective study of diagnostic accuracy. Clinical Research in Cardiology. 2015;105(3):248-56. doi:10.1007/s00392-015-0916-2.
- Liou K, Negishi K, Ho S, et al. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(8):724-35.e4. doi:10.1016/j.echo.2016.03.002.
- Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, et al. Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4494. (In Russ.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. и др. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4494. doi:10.15829/1560-4071-2021-4494.

Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации

Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Борцова М. А.

Цель. Оценить изменение активности эргорефлекса (ЭРФ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне сниженной систолической функции левого желудочка в исследовании эффективности курса физических тренировок (ФТ), режим которых рассчитывали по оригинальной методике, по сравнению с ФТ, режим которых рассчитывали традиционно.

Материал и методы. Одноцентровое открытое исследование 297 пациентов с ХСН III функционального класса (ФК). Больных распределяли в две группы: основную (ОГ), пациентам которой интенсивность ФТ рассчитывали на основании определения лактатного порога (ЛП); и группу сравнения (ГС), пациентам которой расчет интенсивности нагрузки осуществляли согласно существующим рекомендациям, на основании 60% VO_{2peak} . Выполнен анализ 1) активности ЭРФ, 2) связи ЭРФ с толерантностью к физической нагрузке (ТФН), рутинными маркерами системного воспаления, клиническими проявлениями ХСН, 3) ТФН на основании оценки поглощения кислорода на пике ФН (VO_{2peak}).

Результаты. Увеличение скорости ходьбы на уровне ЛП после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 94% (210 человек) ОГ. В ГС через 3 мес. режим ФТ пересчитывали по 60% VO_{2peak} , увеличение скорости ходьбы на этом уровне после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 70% больных ГС (35 человек). Выраженность ХСН уменьшилась в обеих группах, но динамика была более явной в ОГ, где II ФК достигли 75% пациентов (в ГС — 44%, $p=0,003$). В ОГ в большей степени, чем в ГС, увеличилась ТФН. Активность ЭРФ (по ΔV_E) снизилась на $\geq 15\%$ у 230 (97%) больных ОГ и у 31 (63%) больного ГС. После завершения периода ФТ, когда у части пациентов ФК ХСН снизился до II (NYHA), была выявлена прямая ассоциация величины ЭРФ (по ΔV_E) с большей выраженностью ХСН ($r=-0,57$, $p=0,01$) и связи между снижением активности ЭРФ (по ΔV_E), повышением показателей VO_{2LTP} ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), снижением содержания моноцитов ($r=0,63$, $p=0,01$).

Заключение. У пациентов с ХСН III ФК, находящихся в стабильном состоянии и получающих максимально возможную болезнь-модифицирующую терапию, активность ЭРФ повышена и связана с ФК, ТФН, активностью системного воспаления. В ходе физической реабилитации уменьшение активности ЭРФ сопровождается снижением ФК, повышением ТФН, более выраженным на фоне персонализированных аэробных тренировок, режим которых рассчитывали с помощью определения ЛП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эргорефлекс, физическая реабилитация, лактатный порог, биологические резервы адаптации к физической нагрузке.

Отношения и деятельность. Исследование было поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в работе над статьей Галагудза М. М. и Михайлову Е. Н.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лелявина Т. А.* — к.м.н., в.н.с., доцент кафедры патологической физиологии, НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М. Ю. — д.м.н., г.н.с., профессор кафедры факультетской терапии, НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Галенко В. Л. — м.н.с., НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-9694-7850.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lelyavina_ta@almazovcentre.ru

ГС — группа сравнения, ДАД — диастолическое артериальное давление, КРТ — кардиореспираторный тест, ЛП — лактатный порог, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — основная группа, СН — сердечная недостаточность, ТФН — толерантность к физическим нагрузкам, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФТ — физические тренировки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭРФ — эргорефлекс, BR — дыхательный резерв, VO_2 — объем поглощенного кислорода, VO_{2peak} — пиковый объем кислорода, VC_{O_2} — объем выделенной углекислоты, V_E — объем минутной вентиляции, V_E/VC_{O_2} — вентиляторный эквивалент по углекислому газу.

Рукопись получена 12.03.2022

Рецензия получена 04.05.2022

Принята к публикации 20.05.2022



Для цитирования: Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Борцова М. А. Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4937. doi:10.15829/1560-4071-2022-4937. EDN XYZQNW

Role of ergoreflex activity in the pathogenesis of heart failure. The effectiveness of physical rehabilitation

Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Bortsova M. A.

Aim. To assess the change in ergoreflex activity in heart failure patients with reduced left ventricular systolic function in the study of the effectiveness of physical training (PT) with original regimen, compared with PT with conventionally estimated regimen.

Material and methods. Single-center open-label study of 297 patients with class III HF. The patients were divided into two groups: main group (MG) — patients, in whom the PT intensity was estimated based on lactate threshold (LT); comparison group (CG), in whom the PT intensity was estimated based on 60% VO_{2peak} . We analyzed ergoreflex activity, the relationship of ergoreflex with exercise tolerance

(ET), routine systemic inflammation markers, clinical manifestations of HF, and ET based on VO_{2peak} .

Results. An increase in gait velocity at the LT level after 3 months of PT was registered in 94% ($n=210$) of the MG patients. After 3 months, the PT regimen was recalculated according to 60% VO_{2peak} ; an increase in gait velocity at this level after 3 months of PT was registered in 70% of CG patients ($n=35$). The severity of HF decreased in both groups, but the dynamics was more pronounced in the MG, where class II was achieved by 75% of patients (in CG — 44%, $p=0,003$). In the MG, to a greater extent than in the CG, the ET increased. Ergoreflex activity

(according to ΔV_E) decreased by $\geq 15\%$ in 230 (97%) MG patients and in 31 (63%) patients with CG. After the completion of the PT period, when in some patients the HF severity decreased to class II, we revealed a direct association of the ergoreflex value (according to ΔV_E) with a greater severity of HF ($r=-0,57$, $p=0,01$) and the relationship between the decrease in ergoreflex activity (according to ΔV_E), an increase in VO_{2LT} ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), a decrease in monocyte count ($r=0,63$, $p=0,01$).

Conclusion. In stable patients with class III HF receiving the proper disease-modifying therapy, ergoreflex activity is increased and is associated with functional class, ET, and systemic inflammation activity. In the course of physical rehabilitation, a decrease in ergoreflex activity is accompanied by a decrease in functional class, an increase in EF, which is more pronounced with personalized aerobic exercise using LT regimen assessment.

Keywords: heart failure, ergoreflex, physical rehabilitation, lactate threshold, physical activity adaptation reserves.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-800).

Acknowledgments. The authors are grateful to Galagudz M. M. and Mikhailov E. N. for help in preparing the article.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lelyavina T. A. * ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Galenko V. L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850.

*Corresponding author:

lelyavina_ta@almazovcentre.ru

Received: 12.03.2022 **Revision Received:** 04.05.2022 **Accepted:** 20.05.2022

For citation: Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Bortsova M. A. Role of ergoreflex activity in the pathogenesis of heart failure. The effectiveness of physical rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4937. doi:10.15829/1560-4071-2022-4937. EDN XYZQNW

Терапевтические стратегии, разработанные на основе нейрогормональной модели патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН), привели к улучшению выживаемости пациентов, имеющих низкую и промежуточную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), тем не менее летальность у таких больных остается высокой и составляет 65% в течение 10 лет [1, 2]. Одним из мало изученных направлений у больных ХСН является модуляция активности вегетативной нервной системы, при этом часть подходов связана со стимуляцией парасимпатического звена, часть — с подавлением симпатической активности. Многие из этих методов находятся на этапе разработки, а крупномасштабные рандомизированные исследования их эффективности не проводились.

Одним из компонентов вегетативного дисбаланса при сердечной недостаточности (СН) является активированный эргорефлекс (ЭРф), связывающий миопатию при СН и прогрессирование заболевания. Вследствие хронической активации ЭРф, несмотря на ингибирующее действие бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нейрогуморальная активация у больных ХСН остается постоянно повышенной [3], поэтому поиск немедикаментозных способов модуляции ЭРф у больных ХСН представляется актуальной задачей. Однако неясно, зависит ли активность ЭРф у больных ХСН от режима физической реабилитации.

Цель исследования: оценить изменение активности ЭРф у больных с ХСН на фоне сниженной систолической функции ЛЖ в исследовании эффективности курса физических тренировок (ФТ), режим которых рассчитывали по оригинальной методике, по сравнению с тренировками, режим которых рассчитывали традиционно.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Одноцентровое открытое исследование, в котором приняли участие 297 больных ХСН III функционального класса (ФК) (212 мужчин). Все пациенты соответствовали критериям включения и подписали информированное согласие.

Расчет требуемого объема выборки для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 при сравнении двух групп производили по таблице по величине d/SD , где d — предварительная оценка величины эффекта (наименьшая разность в средних, которая клинически значима), SD — принятое стандартное отклонение наблюдений, одинаковое в каждой из 2 групп. Расчет требуемого объема выборки выполнили на основании предполагаемых изменений пиковый объем кислорода (VO_{2peak}), ожидаемых на фоне физической реабилитации. Подставив эти данные в таблицу (0,656), получили реальный суммарный объем выборки с учетом выбывания для 2 групп исследования — 98 больных.

Пациентов распределяли методом конвертов 1:4 в две группы: основную (ОГ), пациентам которой интенсивность ФТ рассчитывали на основании определения лактатного порога (ЛП) [2]; и группу сравнения (ГС), пациентам которой расчет интенсивности физической нагрузки (ФН) осуществляли согласно существующим рекомендациям, на основании 60% VO_{2peak} [3, 4]. В результате в ОГ вошло 237 больных, в ГС — 60 больных.

Выполнен анализ 1) активности ЭРф, 2) связи ЭРф с толерантностью к ФН (ТФН), рутинными маркерами системного воспаления, клиническими проявлениями СН, 3) ТФН на основании оценки поглощения кислорода на пике ФН (VO_{2peak}).

Критерии включения: наличие ХСН III ФК, установленной >6 мес. до включения [1], указание в анамнезе на ишемическую болезнь сердца или дилатационную кардиомиопатию в качестве причины ХСН, возраст больных 18-65 лет, индекс массы тела — 19-28 кг/м² — данный диапазон обусловлен необходимостью исключить больных с кахексией и ожирением; стабильное клиническое состояние >2 нед., ФВ ЛЖ <45%, максимально переносимая пациентом болезнь-модифицирующая терапия СН, наблюдение в центре компетенции СН, способность выполнить кардиореспираторный тест (КРТ).

Критерии невключения: перенесенные <6 нед. инфаркт миокарда и тромбоэмболии легочной артерии, и <6 мес. — аортокоронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения; хроническая обструктивная болезнь легких — GOLD 3-4; сахарный диабет; поражение мышц иной этиологии, кроме ХСН; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, содержание гемоглобина в крови <121 г/л у женщин и <131 г/л у мужчин; наличие активного воспаления, инфекции; состояние после оперативного вмешательства, острая воспалительная реакция, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания суставов.

Нагрузочный тест. КРТ (аппаратура “Охусон Pro” — Jeger, Германия) выполняли на беговой дорожке GE Medical Systems Information Technologies по оригинальному, унифицированному для определения ЛП рамп-протоколу, состоящему из 49 ступеней длительностью 15 сек каждая. В режиме анализа дыхательного цикла “breath by breath” с автоматическим усреднением данных за 10 сек оценивали: объем минутной вентиляции (V_E), дыхательный резерв (BR), вентиляторный эквивалент по углекислому газу (V_E/V_{CO_2}), объем поглощенного кислорода (VO_2) [5].

Исследование ЭРф выполняли методом постнагрузочной региональной циркуляторной окклюзии по стандартизованной методике Pierpoli M, 1996 [6]. Оценивали диастолическое артериальное давление (ДАД), объем выделенной углекислоты (V_{CO_2}), V_E .

Исследование содержания лактата венозной крови в покое и при ФН. Перед проведением КРТ исследуемым устанавливался катетер в локтевую вену. Заборы крови осуществляли исходно и каждую минуту во время выполнения ФН. Содержание лактата венозной крови оценивали на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, США) с помощью наборов картриджей CG4. ЛП фиксировали в момент начала увеличения содержания лактата в крови.

Определение биологического резерва адаптации к ФН. Физиологические этапы включения компенсаторных механизмов при ФН были оценены методом, описанным ранее [7], по изменению уровня

лактата и pH венозной крови, изменению VO_2 , V_{CO_2} и их соотношения ($RER=V_{CO_2}/VO_2$), V_E , V_E/V_{CO_2} .

Расчет режима тренировочной ходьбы. Пациентам ОГ устанавливали скорость тренировочной ходьбы на уровне 95% от скорости, достигнутой на уровне ЛП [2, 8], и в течение 12 нед. они ежедневно 60 мин ходили с интенсивностью 95% ЛП; после оценки ЛП через 3 мес. интенсивность ходьбы корректировали. Больные ГС, согласно рекомендациям [3, 4], выполняли тренировочную ходьбу 3-5 раз в нед. со скоростью, зарегистрированной на уровне 60% VO_{2peak} . Первые 2 нед. пациенты тренировались под наблюдением кардиолога-специалиста по СН на тредмиле. Затем больные выполняли тренировочную ходьбу в домашних условиях.

Оценка выраженности системного воспаления. Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование крови в соответствии с клиническими стандартами. Забор крови производили между 7.00 и 9.00 утра натощак. Число форменных элементов крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе SISMEX XT-1800. Оценку выраженности системного воспаления выполняли с помощью исследования показателей абсолютного количества форменных элементов белой крови. В качестве маркеров воспалительной реакции оценивали абсолютное количество лейкоцитов и моноцитов, по примеру других исследователей [9, 10].

Статистическая обработка данных. Обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0, различия считали значимыми при уровне значимости $p<0,05$. Категориальные показатели описывались частотами и процентами, для анализа применялись критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполняли проверку нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей. Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычисляли коэффициент корреляции Спирмена, оценивающий меру линейной связи между признаками.

Показатели КРТ наряду с клиническими данными оценивали исходно и через 3 и 9 мес.

Ведение пациентов. Больных включали в исследование при условии стабильного состояния и оптимальной максимально переносимой терапии ХСН. При необходимости корректировались дозы диуретиков. Приверженность к терапии оценивалась лечащим вра-

Таблица 1

Ход исследования

Процедура	Визит	Визит включения	3 мес.	9 мес.
Оценка ФК ХСН, физический статус, текущая терапия		+	+	+
Оценка нежелательных явлений		+	+	+
КРТ, определение биологических резервов адаптации к физической нагрузке		+	+	+
Расчет режима тренировочной ходьбы		+	+	
Оценка ЭРф		+		+
Оценка маркеров системного воспаления		+		+

Сокращения: КРТ — кардиореспираторный тест, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭРф — эргорефлекс.

Таблица 2

Исходные характеристики больных ХСН III ФК

Показатель	Группа	ОГ	ГС	p
Число больных, n		237	60	
Мужчины, n (%)		176 (75)	36 (60)	0,03
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]		55,00 [47; 60]	54,50 [43; 60]	0,99
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]		25,00 [21; 27]	24,80 [21; 26]	0,56
ФВ ЛЖ, %, Me [LQ; UQ]		25,00 [20; 30,5]	26,00 [18; 30]	0,071
NT-proBNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]		2835,00 [1235; 4634]	2428,00 [1039; 4485]	0,051
ИБС + АГ, n (%)		158 (67)	35 (58)	0,312
ДКМП, n (%)		79 (33)	25 (42)	0,12
АГ в анамнезе, n (%)		130 (55)	30 (50)	0,307
ФП, n (%)		29 (12)	6 (10)	0,04
иАПФ/АРА, n (%)		237 (100)	60 (100)	0,25
β-адреноблокаторы, n (%)		237 (100)	60 (100)	0,19
АМКР, n (%)		212 (90)	54 (91)	0,61
Диуретики, n (%)		237 (100)	60 (100)	0,37
СРТ, n (%)		52 (22)	9 (15)	0,014
АКШ, n (%)		73 (30)	19 (28)	0,10

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, ГС — группа сравнения, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — основная группа, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, Me — медиана, LQ — нижний квартиль, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, UQ — верхний квартиль.

чом: если пациент был не привержен, ему предлагали досрочно завершить исследование (табл. 1).

Первичная конечная точка исследования — динамика активности ЭРф (по ΔV_E).

Вторичные конечные точки исследования — динамика выраженности ХСН (ФК NYHA), ТФН (VO_{2peak}).

Критерии ответа на ФТ: снижение активности ЭРф (по ΔV_E) $\geq 15\%$, повышение $VO_{2peak} \geq 10\%$ от исходного уровня.

Результаты

Объем выборки составил 297 больных ХСН (мужчин — 71%; средний возраст 55 [44; 61]): 237 пациентов в ОГ с ФТ по оригинальной методике, основанной на определении ЛП, 60 пациентов в ГС — тренирующихся по традиционному методу.

Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Из 297 больных, исходно включенных в исследование, выбыли 23 человека: 13 больных (5%) — из ОГ, 10 (17%) — из ГС ($p=0,02$); причины: 10 человек — нежелание продолжать ФТ, 5 — трансплантация сердца, 6 — госпитализация по причинам, не связанным с ХСН, 2 — госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Из всех этих больных 10 человек вышли из исследования по причине отсутствия комплаенса: в ОГ — 3 человека, в ГС — 7. Таким образом, завершили исследование в ОГ — 224 (95%), в ГС — 50 (83%) пациентов.

Исходно пациенты в исследуемых группах не отличались по возрасту, индексу массы тела, ФВ ЛЖ. В ОГ исходно было больше мужчин, больше больных после сердечной ресинхронизирующей терапии.

Таблица 3

Динамика исследованных показателей в зависимости от вида ФТ

Показатель	Группа	ОГ		ГС		p
		Исходно	9 мес.	Исходно	9 мес.	
Толерантность к физической нагрузке						
VO ₂ лп, Ме [LQ; UQ]		8,4 [6,5; 9,9]	10,3 [8,9; 12,5]	8,5 [6,6; 10,1]	9,5 [7,6; 10,7]	p=0,07
VO ₂ peak, Ме [LQ; UQ]		14,4 [11,1; 17,1]	18 [15,9; 24,7]	13,8 [11,6; 16,5]	15,1 [12,2; 17,8]	p=0,1
Активность эргорефлекса						
(ΔДАД1-ΔДАД2), мм рт.ст., Ме [LQ; UQ]		18 [12; 36]	18 [12; 35]	10 [7; 16]	16 [12; 32]	p=0,053
(ΔV _E 1-ΔV _E 2), л/мин, Ме [LQ; UQ]		9 [6,3; 15,7]	3,4 [2; 6]	8,7 [6,5; 15]	7,1 [5,4; 14]	p=0,05
(ΔVCO ₂ 1-ΔVCO ₂ 2), мл/мин/кг, Ме [LQ; UQ]		163 [99; 313]	101 [75; 178]	170 [107; 298]	143 [95; 284]	p=0,2
Маркеры системного воспаления						
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме [LQ; UQ]		8,31 [6,1; 9,67]	6,35 [4,32; 6,98]	8,15 [6,55; 9,53]	8,25 [6,55; 9,98]	p=0,066
Моноциты, 10 ⁹ /л, Ме [LQ; UQ]		0,81 [0,75; 0,93]	0,64 [0,58; 0,76]	0,8 [0,75; 0,92]	0,77 [0,73; 0,87]	p=0,09

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, LQ — нижний квартиль, Ме — медиана, V_E — объем минутной вентиляции, VO₂лп — объем кислорода, поглощенного на уровне лактатного порога, VO₂peak — пиковый объем кислорода, VCO₂ — объем выделенной углекислоты, UQ — верхний квартиль, Δ — динамика исследуемых показателей.

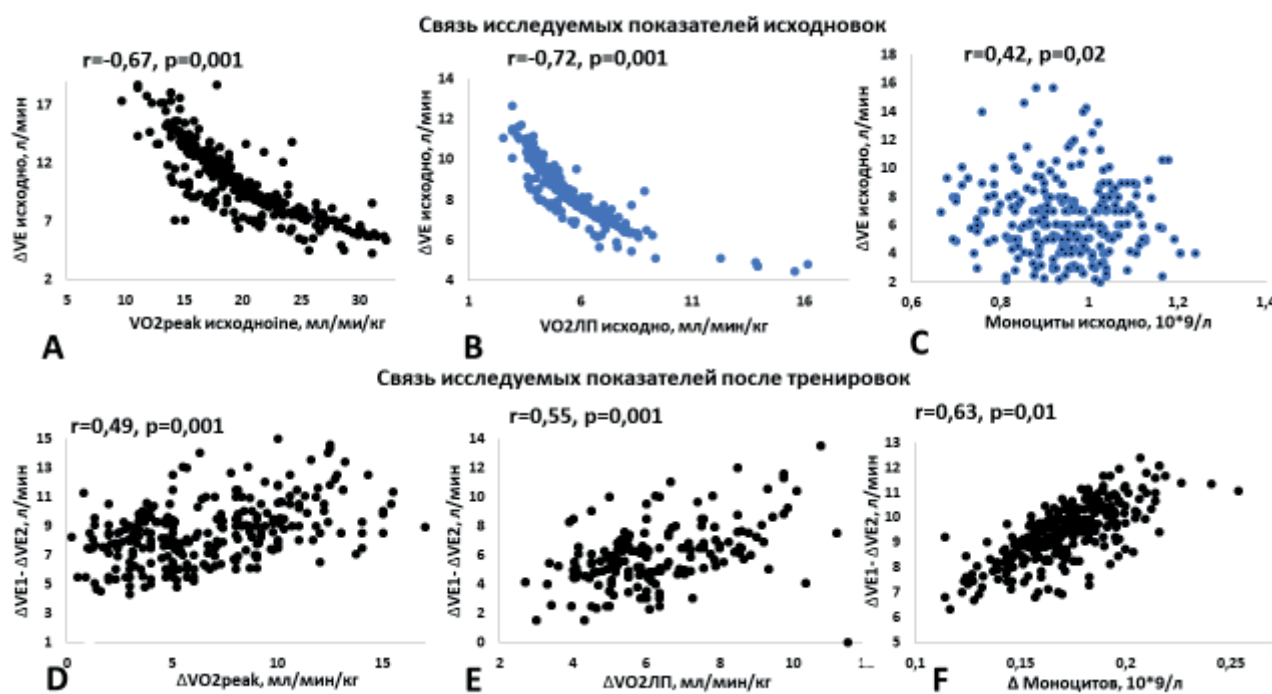


Рис. 1. Связь активности ЭРФ с ТФН и активностью системного воспаления исходно и после курса ФТ. Исходно: **А** — связь активности ЭРФ и VO₂peak; **В** — связь активности ЭРФ и VO₂лп; **С** — связь активности ЭРФ и содержания моноцитов в крови. После тренировок: **Д** — связь активности ЭРФ и VO₂peak; **Е** — связь активности ЭРФ и VO₂лп; **Ф** — связь активности ЭРФ и содержания моноцитов в крови.

Сокращения: ΔV_E — отражает активность эргорефлекса исходно, (ΔV_E1-ΔV_E2) — изменение активности эргорефлекса на фоне тренировок, ΔVO₂peak и ΔVO₂лп — изменение толерантности к физическим нагрузкам на фоне тренировок, Δ моноциты — изменение активности системного воспаления на фоне тренировок.

Увеличение скорости ходьбы на уровне ЛП после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 94% (210 человек) ОГ. В ГС через 3 мес. режим ФТ пересчитывали по 60% VO₂peak, увеличение скорости ходьбы на этом уровне после 3 мес. ФТ зарегистрировано у 70% больных ГС (35 человек).

Результаты ФТ. Выраженность ХСН уменьшилась в обеих группах, но динамика была более явной в ОГ, где II ФК достигли 75% пациентов (в ГС — 44%, p=0,003).

В ОГ в большей степени, чем в ГС, увеличилась ТФН (табл. 3): VO₂лп повысилось на 24% и 15% (p=0,005), соответственно; и VO₂peak — на 45% и на 17%, соответственно (p=0,0017). VO₂peak увеличился на ≥10% у 210 (94%) больных ОГ и у 35 (70%) больных ГС. Активность ЭРФ (по ΔV_E) снизилась на ≥15% у 230 (97%) больных ОГ и у 31 (63%) больного ГС.

В настоящем исследовании прирост VO₂лп в ходе ФТ сопровождался снижением абсолютного ко-

личества моноцитов периферической крови ($r=-0,8$, $p=0,01$).

Связь ЭРф и изучаемых показателей. Исходно по результатам корреляционного анализа выявили значимые прямые связи между: активностью ЭРф (по ΔV_E) и VO_{2peak} ($r=-0,67$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и биологическими резервами адаптации к ФН ($VO_{2ЛП}$) ($r=-0,72$, $p=0,001$), ЭРф (по ΔV_E) и абсолютным количеством моноцитов периферической крови ($r=0,42$, $p=0,02$). Выявлены слабые, но статистически значимые связи активности ЭРф с возрастом и наличием ФП, $r=0,21$, $p=0,03$ и $r=0,34$, $p=0,01$, соответственно. Связи выраженности ЭРф и этиологии ХСН ($r=0,2$, $p=0,05$), пола ($r=0,18$, $p=0,06$), ФВ ЛЖ ($r=0,22$, $p=0,05$) не регистрировали (рис. 1).

После проведения ФТ у больных ОГ показано более выраженное, по сравнению с больными ГС, снижение активности ЭРф (табл. 3), в ОГ: по уровню ДАД — на 40%, по V_E — на 53%, по VCO_2 — на 38%, а в ГС — на 21%, 23% и 15%, соответственно ($p_{V_E}=0,001$, $p_{ДАД}=0,002$, $p_{VCO_2}=0,04$) (табл. 3). После завершения периода ФТ, когда у части пациентов ФК ХСН снизился до II (NYHA), была выявлена прямая ассоциация величины ЭРф (по ΔV_E) с большей выраженностью ХСН ($r=-0,57$, $p=0,01$) и связи между снижением активности ЭРф (по ΔV_E), повышением показателей $VO_{2ЛП}$ ($r=-0,55$, $p=0,001$), VO_{2peak} ($r=0,49$, $p=0,001$), снижением содержания моноцитов ($r=0,63$, $p=0,01$) (табл. 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании показана большая эффективность тренировочной ходьбы, рассчитанной на основании определения ЛП, в отношении активности ЭРф, выраженности ХСН, ТФН и активности системного воспаления.

Объектом нашего исследования были пациенты с выраженной ХСН (III ФК, NYHA), вследствие сниженной систолической функции ЛЖ находящиеся в стабильном состоянии на фоне оптимизированной комплексной терапии. Мы обнаружили статистически значимую связь ЭРф (по ΔV_E) с выраженностью ХСН, поглощением кислорода на пике ФН и на уровне ЛП, а также с маркерами активности системного воспаления, тенденцию к возрастанию ЭРф (по ΔV_E) у больных ХСН более старшего возраста и не выявили связей активности ЭРф с этиологией ХСН, полом исследованных и величиной ФВ ЛЖ.

Некоторые исследователи отметили у больных ХСН связь активности ЭРф с VO_{2peak} и V_E/VCO_2 [6]. В работе Pardaens S, et al. (2014) при исследовании 24 больных СН с низкой ФВ было показано, что ЭРф повышается только у пациентов с декомпенсацией СН [11]. Другими исследователями, напротив, было продемонстрировано, что ЭРф повышен у больных с ХСН как в стабильном состоянии, так и в состоя-

нии декомпенсации [12]. Notarius CF, et al. на 27 стабильных больных ХСН, получающих оптимальную медикаментозную терапию [13], и Toth MJ, et al. [14] в исследовании с участием 10 больных ХСН на оптимальной терапии, сообщали о снижении активности ЭРф на фоне ФТ. У здоровых лиц при выполнении пробы с циркуляторной окклюзией активность ЭРф не повышена [15].

Существует много свидетельств наличия связи выраженности миопатии при СН с активностью системного воспаления [16, 17]. Данные нашего исследования полностью подтверждают наличие такой ассоциации у больных СН на фоне сниженной систолической функции ЛЖ, компенсированной на уровне III ФК: прямые взаимосвязи активности ЭРф с показателями активности системного воспаления, и обратные — с $VO_{2ЛП}$ и VO_{2peak} , являются доказательством тесных патогенетических взаимоотношений между этими паттернами прогрессирования ХСН.

Возможность частичной инволюции как выраженности ЭРф в обеих группах на 15–53%, так и хронического воспаления в ОГ (>20%) выявлена на фоне длительных ФТ. Вероятно, уменьшение активности ЭРф является триггером снижения активности ренин-ангиотензиновой системы, симпатической нервной системы и хронического воспаления.

Выбор того или иного метода тренировок с целью модуляции ЭРф остается открытым вопросом. Мы провели сравнение двух подходов к подбору нагрузки для ФТ. Более выраженная клиническая динамика, наряду с более серьезным улучшением показателей потребления кислорода и более значимой понижающей модуляцией ЭРф были продемонстрированы у пациентов, ФТ которых проводились при учете динамики потребления кислорода на уровне ЛП — $VO_{2ЛП}$ (8). Лактат рассматривается [18] как координатор метаболизма, лимитирующий переносимость ФН вследствие развития усталости, поэтому величину $VO_{2ЛП}$ мы выбрали в качестве основы для расчета режима ФТ в режиме “без утомления”. Такой режим сохраняет приверженность ФТ и позволяет плавно повышать нагрузку. Недавние исследования [18] подтвердили важность выделения порога биологических резервов, основанного на оценке $VO_{2ЛП}$. Персонализированные ФТ, режим которых рассчитывали на основании оценки $VO_{2ЛП}$, способствуют активации экспрессии генов, ответственных за целостность мышечных волокон, в механодетекцию и механотрансдукцию [19], а также сопровождаются регенерацией поперечнополосатой мышечной ткани [20], нормализацией обменных процессов в мышечных волокнах [20].

Значимое воздействие ФТ на активность ЭРф раскрывает еще один механизм позитивного влияния инверсии миопатии на течение СН, которая в хо-

де комплексного воздействия, включающего максимально возможную медикаментозную коррекцию, создает дополнительный положительный эффект в отношении клинической выраженности ХСН и “золотого стандарта” оценки ее тяжести — показателя VO_{2peak} . Изучение и персонификация подходов к модуляции ЭРф может открыть перспективы оптимального контроля нейрогуморальной активности и выраженности хронического воспаления, которые сохраняются даже на фоне современной комплексной терапии у больных ХСН.

Применение методики расчета режима ФТ на основании определения ЛП в клинической практике позволило персонифицированно рассчитать режим ФТ. Использование персонифицированного подхода в расчете режима ФТ обеспечивает предупреждение развития мышечного утомления и возможность назначения более длительных ФТ. Это может способствовать интенсификации процессов аэробного окисления в мышечном волокне, увеличению ТФН.

В настоящем исследовании показано, что активность ЭРф может служить диагностическим маркером выраженности ХСН и терапевтической мишени при ХСН.

Ограничения исследования. Исследованы больные только с ХСН, не страдающие сахарным диабетом,

кахексией или ожирением, в терапии которых не использовали блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы неприлизина и препараты класса селективных ингибиторов почечного натрий-глюкозного ко-транспортера. Для оценки активности системного воспаления анализировали только некоторые маркеры, доступные при рутинном исследовании.

Заключение

1. У пациентов с ХСН III ФК, находящихся в стабильном состоянии и получающих максимально возможную болезнь-модифицирующую терапию, активность ЭРф повышена и связана с ФК СН, ТФН, активностью системного воспаления.

2. В ходе физической реабилитации уменьшение активности ЭРф сопровождается снижением ФК СН, повышением ТФН, более выраженным на фоне персонифицированных аэробных тренировок, режим которых рассчитывали с помощью определения ЛП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в работе над статьей Галагудза М. М. и Михайлову Е. Н.

Отношения и деятельность. Исследование было поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Литература/References

- McDonagh TA, Marco M, Marianna A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2022;42:36:3599-726.
- Giordano A, Biondi-Zoccai G, Finizio F, et al. Characteristics and outcomes of MitraClip in octogenarians: Evidence from 1853 patients in the Giotto registry. *Int J Cardiol*. 2021;S0167-5273(21)01220-1. doi:10.1016/j.ijcard.2021.08.010.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YL, et al. Recommendations for the appointment of physical training in patients with chronic heart failure. *Journal of heart failure*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):41-66.
- Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S3-S11. doi:10.1513/AnnalsATS.201612-997.
- Piepoli M, Clark A, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*. 1996;93:940-52.
- Lelyavina T, Sitnikova M, Beresina A, et al. New Approaches to Marking Stages of Incremental Physical Work by Example of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Journal of US-China Medical Science*. 2014;11:9-13. doi:10.17265/1548-6648/2014.01.002.
- Lelyavina T, Sitnikova M, Galenko V, et al. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy — a prospective randomized study. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;6:2:59-67.
- Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, et al. Prediction of calculated future cardiovascular disease by monocyte count in asymptomatic population. *VascHealthRiskManag*. 2008;V4(1):177-87.
- Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2010;74(7):1384-91. doi:10.1253/circj.CJ-09-0779.
- Pardaens S, Vanderheyden M, Calders P, et al. Activation of the ergoreceptors in cardiac patients with and without heart failure. *J Card Fail*. 2014;20(10):747-54. doi:10.1016/j.cardfail.2014.07.006.
- Ponikowski P, Chua T, Francis D, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(19):2324-30. doi:10.1161/hc4401.098491.
- Notarius C, Millar P, Keir D, et al. Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317:R503-R512. doi:10.1152/ajpregu.00104.2019.
- Toth M, Miller M, Van Buren P, et al. Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels. *J Physiol*. 2012;590:1243-59.
- Aimo A, Saccaro L, Chiara B, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *European Journal of Heart Failure*. 2021;10:1002-9.
- Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu S, et al. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):269-85. doi:10.1038/s41569-019-0315-x.
- Shirazi L, Bissett J, Romeo F, et al. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi:10.1007/s11883-017-0660-3.
- Poole D, Rossiter H, Brooks G. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *Int J Mol Sci*. 2021;599(3):737-67. doi:10.1113/JP279963.
- Lelyavina TA, Galenko VL, Ivanova OA, et al. Clinical Response to Personalized Exercise Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction Accompanied by Skeletal Muscle Histological Alterations. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5514. doi:10.3390/ijms20215514.
- Ivanova OA, Ignatieva EV, Lelyavina TA, et al. Analysis of skeletal muscle transcriptome revealed the effect of physical training on the molecular mechanisms of regulation of growth and metabolism of muscle tissue in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4132. (In Russ.) Иванова О.А., Игнатьева Е.В., Лелявина Т.А. и др. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4132. doi:10.15829/1560-4071-2020-4132.

Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Psychometric Validation of the Russian Coronary Artery Disease Education Questionnaire II (CADE-Q II) in chronic coronary syndrome patients

Laskova A. I.^{1,2}, Ghisi G. L. M.³, Lopatin Yu. M.^{1,2}

Aim. This study sought to translate, cross-culturally adapt, and psychometrically validate the Coronary Artery Disease Education Questionnaire II (CADE-Q II) in Russian.

Material and methods. Independent translations and back-translations of the CADE-Q II were conducted by bilingual health professionals and certified translators, respectively. Experts met to consider cultural relevance of the items to Russian patients. The finalized version was then pilot tested in a group of patients to assess understanding and time to complete the tool. Following these steps, 303 patients with a diagnosis of stable coronary artery disease treated in the Outpatient Cardiology Department between April and November 2021 completed the CADE-Q II. The following psychometric properties were evaluated: confirmatory factor analysis, internal consistency (assessed by Cronbach's alpha), test-retest reliability (ICC), and criterion validity (assessed through the association with CADE-Q II and The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory and SF-36 scores, among other characteristics from the participants including educational level).

Results. After items were translated, revised, culturally adapted and finalized, 30 patients took 30 minutes to complete the CADE-Q II during pilot test and questionnaire was considered understandable by all. Factor analysis (Kaiser-Meyer-Olkin = 0.692 and Bartlett's criterion of Sphericity < 0.05) revealed four factors, all internally consistent and aligned with the original version of the questionnaire. Cronbach's alpha of subscales ranged from 0.61 to 0.88 and ICC was 0.81. Criterion validity was confirmed by significant differences in total CADE-Q II scores by participants' educational level and correlations between CADE-Q II and The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory scores ($r=0.251$, $p<0.05$).

Conclusion. The Russian CADE-Q II presented sufficient validity and reliability for use to assess disease-related knowledge of chronic coronary syndrome patients in Russia.

Keywords: chronic coronary syndromes, self-care, patient education as topic, psychometric validation, questionnaires and scales.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; ³Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Program, Toronto Rehabilitation Institute, University Health Network, Toronto, Canada.

Laskova A. I.* — post-graduate student of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of VolGGMU, cardiologist of the first cardiology department of the Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, ORCID: 0000-0003-4322-8112, Ghisi G. L. M. — Pt PhD, Scientific Associate II, ORCID: 0000-0001-7946-3718, Lopatin Yu. M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of VolGGMU, head of the first cardiology department of the Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, ORCID: 0000-0003-1943-1137.

*Corresponding author: kabargina.a.i@gmail.com

CAD — coronary artery disease, CADE-Q II — the second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire, CCS — chronic coronary syndromes, CR — cardiac rehabilitation, CVDs — cardiovascular diseases, IHD — ischemic heart disease, QOL — quality of life.

Received: 07.05.2022

Revision Received: 15.05.2022

Accepted: 20.05.2022



For citation: Laskova A. I., Ghisi G. L. M., Lopatin Yu. M. Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Psychometric Validation of the Russian Coronary Artery Disease Education Questionnaire II (CADE-Q II) in chronic coronary syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5049. doi:10.15829/1560-4071-2022-5049. EDN ZLEDIP

Перевод, кросс-культурная адаптация и валидация психометрических показателей русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II у пациентов с хроническими коронарными синдромами

Ласкова А. И.^{1,2}, Ghisi G. L. M.³, Лопатин Ю. М.^{1,2}

Цель. Выполнить перевод, кросс-культурную адаптацию и валидацию психометрических показателей русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца (ИБС) The second version of "the Coronary Artery Disease Education Questionnaire" (CADE-Q II) у пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС)

Материал и методы. Независимый и обратный переводы опросника CADE-Q II были выполнены двуязычными медицинскими работниками и сертифицированными переводчиками соответственно. Эксперты провели совещание по рассмотрению культурной значимости пунктов опросника для российских пациентов. Затем, окончательная версия была проверена на группе пациентов. Так, 303 пациента со стабильной ИБС, проходивших амбулаторное лечение в кардиологическом отделении в период с апреля по ноябрь 2021 года, были оценены с помощью CADE-Q II. Проводилась оценка следующих психометрических показателей: подтверждающий факторный анализ, внутренняя согласованность (оцененная с помощью коэффициента надёжности Кронбаха), ретестовая надёжность и критериальная валидность.

Результаты. После окончания перевода, редакции и культурной адаптации, 30 пациентам потребовалось 30 минут, чтобы заполнить CADE-Q II во время пилотного теста. Анкета была понятна всем участникам опроса. Факторный анализ (критерий Кайзера-Мейера-Олкина = 0,692, критерий сферичности Бартлетта < 0,05) выявил четыре фактора, все из которых внутренне непротиворечивы и соответствуют исходной версии опросника. Показатели коэффициента надёжности Кронбаха варьировались от 0,61 до 0,88, а ретестовая надёжность составляла 0,81. Достоверность критерия была подтверждена значительными различиями в сумме баллов CADE-Q II в зависимости от уровня образования участников и корреляцией между баллами CADE-Q II и опросником способности к самопомощи The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory ($r=0.251$, $p<0.05$).

Заключение. Русскоязычная версия CADE-Q II показала достаточную надёжность для оценки уровня знаний о заболеваниях у пациентов с ХКС в России.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, самопомощь, обучение пациентов, психометрическая валидация, опросники и шкалы.

Отношения и деятельность: нет.

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ²Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; ³Программа сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации, Институт реабилитации Торонто, Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Канада.

Ласкова А. И. * ORCID: 0000-0003-4322-8112, Ghisi G. L. M. ORCID: 0000-0001-7946-3718, Лопатин Ю. М. ORCID: 0000-0003-1943-1137.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kabargina.a.i@gmail.com

Рукопись получена 07.05.2022 Рецензия получена 15.05.2022 Принята к публикации 20.05.2022

Для цитирования: Ласкова А. И., Ghisi G. L. M., Лопатин Ю. М. Перевод, кросс-культурная адаптация и валидация психометрических показателей русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II у пациентов с хроническими коронарными синдромами. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5049. doi:10.15829/1560-4071-2022-5049. EDN ZLEDIP

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death worldwide, with more than 16 million deaths per year. This number is estimated to increase to 23.6 million deaths by 2030 [1, 2]. Nevertheless, despite all the preventive measures taken by the state, CVDs also remain the leading cause of death in Russia [3]. Coronary artery disease (CAD) — the most common type of CVDs — is a chronic, progressive, and serious condition, with a dynamic nature conveniently categorized as either acute coronary syndromes or chronic coronary syndromes (CCS) [4].

Cardiac rehabilitation (CR) — a comprehensive outpatient chronic disease management program — can mitigate this burden [5]. Core components of these programs include physical activity, nutritional counseling, lifestyle modification, self-care skills improvement, risk factors controlling, psychosocial counseling, stress management and patient education [2, 6]. The benefits of CR are well established and include increasing their functional capacity, improving quality of life (QOL) [7, 8], reducing hospitalizations, morbidity and mortality [9]. Patient education plays an important part in these programs [10], as it can increase CCS patients' knowledge about their disease and thereby help them to make healthy decisions which can ultimately improve clinical outcomes [11]. Patient education is a life-changing process that is associated with patients' knowledge, healthy behaviors, and attitudes and skills that are necessary to maintain a good level of health¹.

According to the first Global CR survey [12], Russia has 3 CR programs and higher barriers to CR implementation and use, including lack of resources. Although the existing programs in Russia are quite successful in modifying the quality of life of patients with CVDs, there is a need for tools to help identify important outcomes that can guide healthcare providers on how to deliver all CR core components. Given this context and the importance of patients' education, there is a need for a Russian survey to assess patients' knowledge about their condition, which can guide CR programming. Although

there are various tools to measure knowledge [13-16], none of them has been validated in Russia so far. Thus, this study sought to translate and cross-culturally adapt, and psychometrically validate the Coronary Artery Disease Education Questionnaire II (CADE-Q II) in Russian.

Material and methods

Design and Procedure. The was a cross-sectional study. Participants were recruited from Cardiology Department of a clinic in Volgograd, Russia between April and November 2021. Participants were informed about the objectives and methods of the study and those that agree to participate signed an informed consent. Participants then completed the questionnaire on site. This study was approved by the local Ethics Committee.

The CADE-Q II. CADE-Q II questionnaire [16] is used to assess the CAD patients' knowledge about their condition and related factors. The 31-item questionnaire is divided into five areas named medical condition, risk factors, exercise, nutrition and psychosocial risk. Each question has 4 possible answers and a corresponding score to each of them as follows: the "most correct" statement has a comprehensive and correct answer about the question, with a score of 3 points; the "partially correct" statement has a vague but correct answer about the question, with a score of 1 point; the "incorrect" statement has an incorrect answer about the question, with a score of 0 points; and, the "I don't know" statement is also available, with no points when selected. All scores are summed up leading to a final total score with can reach a maximum of 91. Higher score represent higher knowledge. When participants score higher than 68 (i.e. 75% of possible total scores) their knowledge is classified as "sufficient".

Translation and Cultural Adaptation. The translation and cross-cultural adaptation were performed by multiple steps in accordance with ISPOR guidelines [17] as follows: preparation, forward translation and reconciliation, back translation with further reviewing and harmonization, cognitive debriefing and further reviewing of cognitive debriefing results and finalization. In preparation, the original author of CADE-Q II was

¹ Lee MBK. Psycho-social support for patients with cardiovascular disease (CVD): barriers to a cardiac rehabilitation program (CRP). Canada: Simon Fraser University; 2016. <http://summit.sfu.ca/item/16710> (05 May 2022).

Table 1

**Sociodemographic and clinical characteristics of respondents (n=303),
and mean and standard deviation of CADE-Q II scores by these characteristics**

	n (%)	CADE-Q II scores, mean±SD	p*
Sociodemographic Characteristics			
Sex			0.61
Male	180 (59.4%)	43.9±19.4	
Female	123 (40.6%)	45.9±13.5	
Education			0.007
Less than high school	8 (3.0%)	38.0±15.4	
High school	56 (18.0%)	34.2±16.0	
College certificate	127 (42.0%)	42.8±16.0	
Associate Degree	8 (3.0%)	62.5±24.7	
University	104 (34.0%)	52.0±16.2	
Marital Status			0.28
Married	199 (65.7%)	44.9±17.8	
Widowed	75 (24.7%)	41.3±16.4	
Divorced	29 (9.6%)	53.4±13.5	
Occupation			0.308
Retired	233 (77.0%)	45.7±15.2	
Unemployed	15 (5.0%)	26.5±14.1	
Construction worker	15 (5.0%)	46.3±28.1	
Non-construction worker	40 (13.0%)	42.7±24.4	
Disabled	30 (10.0%)	46.5±20.3	
Subjective assessment of family income			0.104
Extremely low	15 (5.0%)	37.8±14.5	
Low	157 (51.8%)	42.9±17.3	
Average	122 (40.2%)	45.9±16.3	
Above Average	5 (1.7%)	44.3±15.6	
High	4 (1.3%)	47.8±14.9	
Clinical Characteristics			
Type of CCS			0.019
1 (Patients with suspected CAD and "stable" angina symptoms)	115 (38%)	37.9±15.3	
2 (Patients with new onset of heart failure or left ventricular dysfunction and suspected CAD)	38 (12.5%)	51.0±16.3	
3 (Asymptomatic and symptomatic patients <1 year after an ACS or recent revascularization)	11 (3.6%)	60.1±11.8	
4 (Patients >1 year after initial angina diagnosis or revascularization)	83 (27.4%)	47.8±16.3	
5 (Patients with angina and suspected vasospastic or microvascular disease)	41 (13.5%)	65.5±17.6	
6 (Asymptomatic patients in whom CAD is detected at screening)	15 (5.0%)	44.7±17.2	
CCS class			0.741
1	22 (7.2%)	50.0±21.7	
2	233 (77.0%)	44.3±17.5	
3	48 (15.8%)	43.9±13.7	
Duration of angina history, years (mean±SD)	7.6±6.1	-	-
History of Myocardial Infarction			0.927
Yes	145 (47.9%)	44.9±18.0	
No	158 (52.1%)	44.6±16.7	
History of PCI			0.575
Yes	84 (27.7%)	46.5±18.7	
No	219 (72.3%)	44.0±16.7	
History of CABG			0.673
Yes	38 (12.5%)	46.9±20.5	
No	265 (87.5%)	44.4±16.8	
Atrial fibrillation			0.863
No	214 (70.6%)	45.1±17.8	
Persistent	36 (11.9%)	45.8±14.2	
Paroxysmal	53 (17.5%)	42.5±17.4	

Note: type of CCS — classifications in accordance with reference [4]. CCS class — classifications in accordance with [4]. * — value of differences between CADE-Q II scores by characteristics.

Abbreviations: ACS — acute coronary syndrome, CABG — coronary artery bypass graft surgery, CAD — coronary artery disease, CCS — chronic coronary syndrome, PCI — percutaneous coronary intervention, SD — standard deviation.

contacted and requested permission for this study. Ethics approval was also obtained. The initial translation from English to Russian was then performed by two doctors independently, both fluent in English and Russian. The resulting two versions of the translation were collectively reviewed and combined into one adapted Russian version. This version was then back translated to English by two professional translators independently. Both were not familiar with the original questionnaire and the objectives of this study. The back translations were again reviewed and combined into a second version. This version was then pilot tested in a group of 30 patients. Time of completion and understanding (via interview). After reviewing results, a final version was then ready for the next step: psychometric validation.

Psychometric Validation. The finalized version was completed by a group of CCS patients attending regular examinations in an Outpatient Cardiology Department to assess psychometric properties. After 1 month of the first completion, all participants have completed the questionnaire again to assess test-retest reliability. Only those that could write and read in Russian were included in the study.

Measures. Sociodemographic (i.e. marital status, educational level, occupation, subjective assessment of family income) and clinical characteristics (diagnosis) were assessed as part of the study. Participants completed the CADE-Q II twice in addition to other questionnaires as part of the validity assessment: the short Form-36 (SF-36) [18] and the Seattle Stable Angina Questionnaire (SAQ) for quality of life [19], the Self-Care of coronary heart disease Inventory (SC-CHDI) for self-care skills [20], and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for anxiety and depression [21].

Data Analysis. Statistical data processing was carried out using IBM SPSS Statistics 23.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), except for confirmatory factor analysis, which was performed using the IBM SPSS Amos 23.0.0 program. The level of significance for all tests was 0.05. Descriptive statistics was used for participant characteristics and scores of all questionnaires.

For the psychometric validation, first factor analysis was performed. The adequacy of the data for factor analysis was tested using the Kaiser-Meyer-Olkin selective adequacy test and the Bartlett Sphericity test. CFA was carried out with model fit testing (standards according to Ullman [22]) and calculation of fit index χ^2 , confidence χ^2 , normalized fit index χ^2/df , GFI fit quality index, comparative fit index CFI, RMS residuals, and SRMR standardized RMS residuals.

To determine internal consistency, Cronbach's α coefficient for the entire questionnaire and separately for each area were calculated. Alpha values greater than 0.70 were considered acceptable. To determine reliability, the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated using the test-retest method.

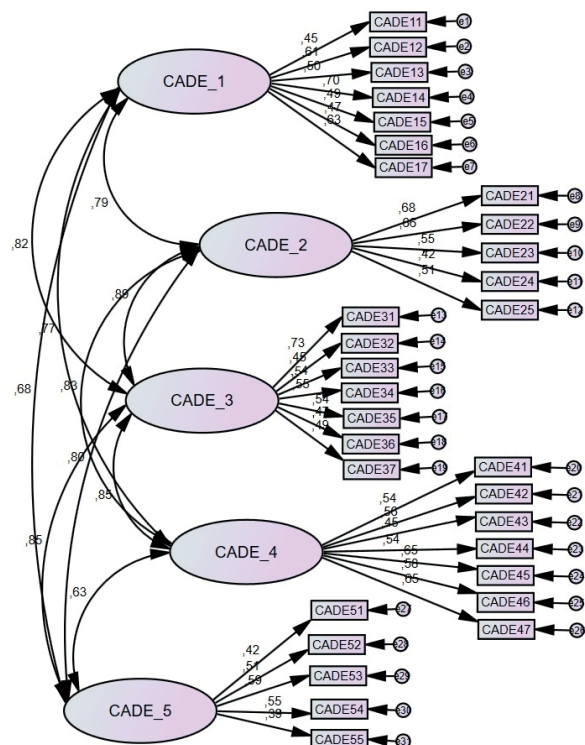


Figure 1. Graphical representation of the standardized factor loading of the questions of the Russian CADE-Q II.

Note: the codes CADE11 to CADE55 represent the questions of the CADE-Q II. CADE_1 to CADE_5 represent the 5 factors extracted in this analysis.

To assess criterion validity, differences in CADE-Q II scores were tested in accordance with participants' sociodemographic characteristics using *t*-tests and ANOVA, as applicable. In addition, Person's correlations were used to explore associations between CADE-Q II total/area scores and scores of other instruments, as applicable. Strength of the relationship (*r*) was classified as weak ($r \leq 0.3$), moderate $0.3 < r \leq 0.8$) and strong ($0.8 < r \leq 1$) [23].

Results

Translation and Cultural Adaptation

All translated and back-translated items from the CADE-Q II were considered applicable to Russian patients. All of the items were considered understandable and remained untouched. At the pilot testing, 30 participants took a mean of 30 minutes to complete the Russian CADE-Q II. All of them identify the questionnaire was clear and easy to understand.

Participant Characteristics

The sample included 303 CCS patients (40.6% female) with a mean age of 65.0 ± 6.4 years old. The sociodemographic and clinical characteristics of the sample is described in Table 1. As shown, participants were more likely to had higher educational level, being married and retired, with a low to average subjective assessment of family income. The study showed a signi-

Areas	Question	Item score (mean±SD)	Area score* (mean±SD)	Cronbach's α per area
Medical condition	1. Coronary Artery Disease is	0.86±1.20	10.50±5.0	0.69
	2. Angina (chest pain of discomfort) occurs	1.96±1.30		
	3. In a person with coronary artery disease, which of the following is a usual description of angina?	2.13±1.20		
	4. A heart attack occurs	1.22±1.40		
	5. The best resources available to help someone understand his/her medications are	1.46±0.90		
	6. Medications such as aspirin (ASA) and clopidogrel are important because	1.26±0.90		
	7. The "statin" medications, such as atorvastatin, rosuvastatin, or simvastatin, have a beneficial effect in the body by	1.54±1.20		
Risk factors	1. The risk factors for heart disease that can be changed are	1.49±1.20	3.34±3.3	0.67
	2. The actions that can be taken to control cholesterol levels include	1.50±1.10		
	3. The actions that can be taken to control blood pressure include	1.16±0.97		
	4. The first step towards controlling a risk factor (such as blood pressure or cholesterol) is	1.18±1.30		
	5. The actions to prevent developing diabetes include	1.0±0.87		
Exercise	1. What are the important parts of an exercise prescription?	1.25±1.38	10.53±5.1	0.67
	2. For a person living with heart disease, it is important to do a cardiovascular warm-up before exercising because	1.26±1.23		
	3. The pulse can be found	1.89±1.12		
	4. Three things that one can do to exercise safely outdoors in the winter are	1.22±1.39		
	5. The benefits of doing resistance training (lift weights or elastic bands) include	1.16±1.34		
	6. If a person gets chest discomfort during a walking exercise session, he or she should	2.27±1.06		
	7. How does a person know if he/she is exercising at the right level?	1.44±1.23		
Nutrition	1. What is the best source of omega 3 fats in food?	2.19±1.29	9.72±4.30	0.61
	2. Trans fat are	1.38±1.36		
	3. What is one good way to add more fiber to your diet	1.83±1.32		
	4. Which of the following foods has the most salt	1.44±1.13		
	5. What combination of foods can help lower blood pressure?	1.67±1.30		
	6. When reading food labels, what should one look at first?	0.94±0.37		
	7. How many servings of fruits and vegetables should adults consume?	0.27±0.52		
Psychosocial risk	1. Which of the below are effective stress management techniques?	1.01±1.17	7.67±4.07	0.69
	2. What stresses have been related to increased risk for heart attacks?	1.93±1.33		
	3. Which of the following describes your best option for reducing your risk from depression	1.96±1.39		
	4. It is important to recognize "sleep apnea" because	1.56±1.34		
	5. "Chronic stress" is defined as	1.20±1.38		
Total		-	44.73±17.22	0.88

Figure 2. Mean and standard deviation CADE-Q II item and area scores and Cronbach's α coefficient per area.

Note: * — maximum scores for areas are the following: medical condition, exercise and nutrition =21; risk factors and psychosocial risk =15.

Abbreviation: SD — standard deviation.

ficant ($p=0.007$) difference in disease-related knowledge levels depending on patient's education and CCS-type. No significant difference was found while comparing sex, marital status, occupation or family income. Given the history of myocardial infarction, previous PCI or CABG showed no difference in knowledge levels.

Psychometric Validation

First, the adequacy of the data for factor analysis was confirmed with a Kaiser-Meyer-Olkin of 0.692 and a significant Bartlett's criterion of Sphericity ($p<0.05$). Confirmatory factor analysis was then carried out according to factors proposed in the original version of the questionnaire [16]. As a result, the final four-factor experimental model showed satisfactory indicators of reliability and compliance with the originally proposed one ($\chi^2=554.71$, $df=421$, $\chi^2/df=1.31$,

$p=0.312$, CFI=0.761, GFI=0.908, RMSEA=0.05, SRMR=0.0797). The standardized factor loadings of the questions in the areas ranged from 0.39 to 0.73 (Figure 1). Factor 1 is related to medical condition items, factor 2 risk factors and exercise, factor 3 nutrition, and factor 4 psychosocial risk.

Cronbach's α coefficient for the entire questionnaire was 0.88 and for each area ranged from 0.6–0.7 (Figure 2), with nutrition questions being the only ones that fell slightly short of the 0.7 threshold. ICC was 0.81 ($p<0.01$).

When evaluating the criterion validity, a moderate positive correlation was found between CADE-Q II total scores and a patient's educational level ($r=0.391$, $p<0.01$). The "self-care confidence scale" of the SC-CHDI also weakly correlated with CADE-Q II total scores ($r=0.251$, $p<0.05$). Significant correlations were also found

between CADE-Q II total scores and the “vital activity” ($r=0.225$, $p<0.05$) and “psychological” ($r=0.308$, $p<0.01$) components of the SF-36.

Table 2 also presents the CADE-Q II scores by item and areas. The area with highest score was exercise and the one with the lowest was risk factors. The question “Coronary Artery Disease is” presented the lowest item score and the question “If a person gets chest discomfort during a walking exercise session, he or she should” presented the highest item score. Overall, more than 60% of respondents were correctly aware of the main manifestations of CAD, as well as ways to relieve its symptoms. However, only 19% of patients correctly answered the question about the importance of taking antiplatelet drugs, and 40% knew the importance of statins. A third of respondents (36%) were aware of modifiable risk factors for CAD and less than half (46%) were aware of ways to reduce blood pressure and cholesterol levels through diet. In addition, only 20% of patients correctly know the recommendations for maintaining physical activity, and 35% of the respondents were able to choose the correct intensity of exercise. In regards to nutrition, over 70% of patients knew how to choose rich in omega acids foods, and almost 80% read the composition of products on packages. Finally, more than half of the respondents (54%) do not know about the concept and dangers of “chronic stress”, as well as methods to reduce it. Overall, only 9% of respondents showed a sufficient overall level of knowledge about coronary artery disease.

Discussion

The aim of this study was to create a Russian questionnaire to assess CCS patients’ knowledge about their condition and related factors. This was done through a rigorous process of translation, cross-cultural adaptation and psychometric validation. Pilot testing of the questionnaire confirmed the usability and applicability of the questionnaire. Factor analysis revealed five factors, aligned with the areas of the questionnaire. All other psychometric properties — internal consistency, reliability and criterion validity — were adequate, which confirmed the validity of the Russian version of the CADE-Q II.

The CADE-Q II has been previously validated into 3 languages — English (original), Portuguese, and Chinese [16, 24, 25]. Psychometric properties were similar in all studies. In all versions, the lowest scores were identified in the risk factors area. In addition, all studies — including this one — identified that question related to psychosocial risk presented many “I don’t know” statements, which highlight the need for more attention to this subject matter.

The analysis of criterion validity was based on a previous study [26], with higher knowledge about the disease associated with higher educational level. These results are consistent with previous studies [16, 24, 27], as well as the validation of the other 3 versions of CADE-Q II [16, 24, 25]. Although weak, the correlation between “self-care confidence” scale of the SC-CHDI and CADE-Q II scores aligns with previous studies that report that knowledge can be associated with better behaviors². Other correlations identified between CADE-Q II scores and SF-36 areas reinforce the need to create educational activities to educate CCS patients and improve their overall quality of life, as identified in studies with other patient populations [28-30].

As previously described, less than 10% of the sample presented a level of education considered sufficient. This result calls our attention for the need to educate this population. Individual-oriented approaches in the treatment of CCS patients, including patient education on self-care skills and setting individual goals for lifestyle modification, has been showed to not only increase disease-related knowledge, but improve heart-health behaviors, and even decrease morbidity and mortality [31-34].

Results of this study should be interpreted with caution. First, generalizability is not confirmed as respondents were recruited from only one center. Results may not be applicable to patients that attend CR programs or those outside of Volgograd. Future studies need to be conducted throughout different geographic regions of the Russian Federation. Second, important psychometric properties (such as construct validity) were not assessed. Third, multiple comparisons were undertaken, which can lead to a Type 1 error. Finally, the extent to which the Russian CADE-Q II can identify changes in knowledge before/after educational programs was not tested and should form the basis of future studies.

In conclusion, results from this multi-step study confirmed that the Russian version of CADE-Q II is a valid tool to measure disease-related knowledge among Russian chronic coronary syndrome patients. This questionnaire will be important to help CR programs identify knowledge levels of their patients and use this information to design educational efforts to address areas in need. It may also be a reliable tool for future evaluation of the effectiveness of educational programs in Russia.

Relationships and Activities: all authors declare no potential conflicts of interest requiring disclosure in this article.

² Kuodytė L. Sergančiųjų išemine širdies liga savirūpos ir žinių. 2019. https://ismuni.lt/cris/bitstream/20.500.12512/101975/1/Kuodyte_Liucija.pdf (05 June 2022).

References

- Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012;2(1):38-49. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.01.02.
- Mendell J, Bates J, Banner-Lukaris D, et al. What Do Patients Talk About? A Qualitative Analysis of Online Chat Sessions with Health Care Specialists During a "Virtual" Cardiac Rehabilitation Program. *Telemed J E Health.* 2019;25(1):71-8. doi:10.1089/tmj.2017.0206.
- Usacheva EV, Nelidova AV, Kulikova OM, Flyanku IP. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Hygiene and Sanitation.* 2021;100(2):159-65. (In Russ.) Усачева Е. В., Нелидова А. В., Куликова О. М., Флянку И. П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария.* 2021;100(2):159-65. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Korzeniowska-Kubacka I, Bilińska M, Piotrowska D, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation on attitude to the therapy, aims in life and professional work in patients after myocardial infarction. *Med Pr.* 2019;70(1):1-7. doi:10.13075/mp.5893.00701.
- Boyde M, Turner C, Thompson DR, Stewart S. Educational interventions for patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Nurs.* 2011;26(4):E27-35. doi:10.1097/JCN.0b013e3181ee5fb2.
- Francis T, Kabboul N, Rac V, et al. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Health-Related Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):352-64. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.013.
- Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, et al. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2018;7(12):514. doi:10.3390/jcm7120514.
- Bertelsen JB, Dehnbarek NT, Refsgaard J, et al. Shared care versus hospital-based cardiac rehabilitation: a cost-utility analysis based on a randomised controlled trial. *Open Heart.* 2018;5(1):e000584. doi:10.1136/openhrt-2016-000584.
- Awad A, Al-Nafisi H. Public knowledge of cardiovascular disease and its risk factors in Kuwait: a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2014;14:1131. doi:10.1186/1471-2458-14-1131.
- Turk-Adawi K, Supervia M, Lopez-Jimenez F, et al. Cardiac Rehabilitation Availability and Density around the Globe. *EClinicalMedicine.* 2019;13:31-45. doi:10.1016/j.eclim.2019.06.007.
- Ghisi GL, Santos RZ, Schweitzer V, et al. Development and validation of the Brazilian Portuguese version of the Cardiac Rehabilitation Barriers Scale. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):344-51. English, Portuguese. doi:10.1590/s0066-782x2012005000025.
- de Melo Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, et al. Healthcare providers' awareness of the information needs of their cardiac rehabilitation patients throughout the program continuum. *Patient Educ Couns.* 2014;95(1):143-50. doi:10.1016/j.pec.2013.12.020.
- Bonin CD, Santos RZ, Ghisi GL, et al. Construction and validation of a questionnaire about heart failure patients' knowledge of their disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):364-73. doi:10.5935/abc.20140032.
- Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, et al. Development and psychometric validation of the second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q II). *Patient Educ Couns.* 2015;98(3):378-83. doi:10.1016/j.pec.2014.11.019.
- Wild D, Grove A, Martin M, et al.; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health.* 2005;8(2):94-104. doi:10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x.
- Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130-9. doi:10.1097/00007632-200012150-00008.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. doi:10.1016/0735-1097(94)00397-9.
- Kabargina AI, Lopatin YM. Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory in patients with chronic coronary syndromes. *Russ J Cardiol.* 2020;25(9):3961. (In Russ.) 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. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(9):3961. doi:10.15829/1560-4071-2020-3961.
- Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):277-83. doi:10.1016/s0163-8343(03)00043-4.
- Ullman JB, Bentler PM. Structural equation modeling. In: Alice F Healy RWP. *Handbook of Psychology, Volume 4: Experimental Psychology.* 2005:661-90. ISBN: 9780471392620.
- Dancey CP, Reidy J. *Statistics without maths for psychology.* Pearson education. 2007. ISBN: 0273726021.
- Santos RZD, Ghisi GLM, Bonin CDB, et al. Validation of the Brazilian Version of CADE-Q II to Assess Knowledge of Coronary Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(1):78-84. doi:10.5935/abc.20180244.
- Chen Z, Geng J, Wang M, et al. The Chinese version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire-II (CADEQ-II): translation and validation. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1587-96. doi:10.2147/PPA.S176639.
- Gazmararian JA, Williams MV, Peel J, Baker DW. Health literacy and knowledge of chronic disease. *Patient Educ Couns.* 2003;51(3):267-75. doi:10.1016/s0738-3991(02)00239-2.
- Marofi Z, Bandari R, Heravi-Karimooi M, et al. Cultural adoption, and validation of the Persian version of the coronary artery disease education questionnaire (CADE-Q): a second-order confirmatory factor analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):345. doi:10.1186/s12872-020-01628-5.
- Miraj SS, Roy RT, Unnikrishnan M, et al. Effect of patient-education on health-related quality of life of diabetic foot ulcer patients in a tertiary care hospital. *Value in Health.* 2015;18(7):A621. doi:10.1016/j.jval.2015.09.2174.
- Leino-Kilpi H, Johansson K, Heikkinen K, et al. Patient education and health-related quality of life: surgical hospital patients as a case in point. *J Nurs Care Qual.* 2005;20(4):307-16; quiz 317-8. doi:10.1097/00001786-200510000-00005.
- Martinez-Miranda P, Casuso-Holgado MJ, Jesús Jiménez-Rejano J. Effect of patient education on quality-of-life, pain and fatigue in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2021;35(12):1722-42. doi:10.1177/02692155211031081.
- Chaves GSS, Lima de Melo Ghisi G, Britto RR, Grace SL. Maintenance of Gains, Morbidity, and Mortality at 1 Year Following Cardiac Rehabilitation in a Middle-Income Country: A Wait-List Control Crossover Trial. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e011228. doi:10.1161/JAHA.118.011228.
- Ghisi GLM, Rouleau F, Ross MK, et al. Effectiveness of an Education Intervention Among Cardiac Rehabilitation Patients in Canada: A Multi-Site Study. *CJC Open.* 2020;2(4):214-21. doi:10.1016/j.cjco.2020.02.008.
- Ghisi GL, Abdallah F, Grace SL, et al. A systematic review of patient education in cardiac patients: do they increase knowledge and promote health behavior change? *Patient Educ Couns.* 2014;95(2):160-74. doi:10.1016/j.pec.2014.01.012.
- Ghisi GLM, Chaves GSS, Ribeiro AL, et al. Comprehensive Cardiac Rehabilitation Effectiveness in a Middle-Income Setting: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(6):399-406. doi:10.1097/HCR.0000000000000512.

Ранние маркеры формирования патологического ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по результатам speckle tracking эхокардиографии

Олейников В. Э.¹, Голубева А. В.¹, Галимская В. А.¹, Бабина А. В.¹, Донецкая Н. А.²

Цель. Поиск ранних предикторов формирования патологического постинфарктного ремоделирования у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ), с помощью метода speckle tracking эхокардиографии (STE).

Материал и методы. В исследовании включено 114 больных ИМнСТ в возрасте 52 (44; 58) года. Проводилась двумерная эхокардиография с анализом стандартных параметров и STE с анализом деформационных и ротационных характеристик миокарда; определение концентрации мозгового натрийуретического пептида, уровень тропонина-I. В качестве конечной точки оценивали развитие патологического постинфарктного ремоделирования в течение 12 мес. наблюдения. В зависимости от исхода выделены 2 группы: с развитием патологического ремоделирования (ПР) — 45 (39,5%), без ПР (БПР) — 69 (60,5%).

Результаты. Раннее ремоделирование выявлено у 24 (53,3%) человек, среднесрочное — у 15 (33,4%) и у 6 (13,3%) — позднее ремоделирование. В группе "ПР" хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наблюдалась у 100% больных, а в группе "БПР" 23 (33,3%) пациента не имели признаков ХСН.

Было установлено, что в раннем периоде инфаркта миокарда каждый из таких показателей, как глобальная продольная деформация (GLS) <11,7%, глобальная циркулярная деформация (GCS) <12,4% и снижение до 7,8° скручивания (Twist), с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует развитие постинфарктной патологической дилатации. Была создана многофакторная логистическая регрессионная модель формирования ПР у больных ИМнСТ, в которую вошли GLS, глобальная радиальная деформация (GRS), индекс конечно-диастолического объема (ИКДО), определенные на 7-9-е сут. ИМнСТ.

Заключение. GLS, GSC, Twist ЛЖ являются независимыми высокочувствительными и специфичными предикторами ПР. Установлены ранние предикторы постинфарктной патологической дилатации: сниженная GLS в сочетании с более высокой GRS и ИКДО ЛЖ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, патологическое ремоделирование левого желудочка, деформационные характеристики миокарда, спекл-трекинг эхокардиография.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90031/19.

ID исследования: NCT02590653.

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

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Голубева А. В. — ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6640-6108, Галимская В. А. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7545-8196, Бабина А. В. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6280-6120, Донецкая Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6423-6889.

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

БПР — без патологического ремоделирования, ДИ — доверительный интервал, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ПР — патологическое ремоделирование, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GRS — глобальная радиальная деформация, STE — спекл-трекинг эхокардиография, Rot bas — базальная ротация, Rot apex — апикальная ротация, Twist — скручивание левого желудочка.

Рукопись получена 11.01.2022

Рецензия получена 19.02.2022

Принята к публикации 28.02.2022



Для цитирования: Олейников В. Э., Голубева А. В., Галимская В. А., Бабина А. В., Донецкая Н. А. Ранние маркеры формирования патологического ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по результатам speckle tracking эхокардиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4837. doi:10.15829/1560-4071-2022-4837. EDN NUUIWP

Early markers of pathological left ventricular remodeling in patients after ST-elevation myocardial infarction according to speckle-tracking echocardiography

Oleinikov V. E.¹, Golubeva A. V.¹, Galimskaya V. A.¹, Babina A. V.¹, Donetskaya N. A.²

Aim. To assess early predictors of pathological remodeling in patients after ST-elevation myocardial infarction (STEMI) using speckle-tracking echocardiography (STE).

Material and methods. The study included 114 STEMI patients aged 52 (44; 58) years. A two-dimensional echocardiography was performed with the analysis of standard parameters and STE with an analysis of strain and rotational characteristics of the myocardium. In addition, brain natriuretic peptide and troponin-I concentration was determined. The development of pathological post-infarction remodeling within 12-month follow-up was assessed as an end point.

Depending on the outcome, 2 groups were formed: group 1 — patients with pathological remodeling (PR), n=45 (39,5%), group 2 — patients without PR, n=69 (60,5%).

Results. Early remodeling was detected in 24 (53,3%) people, mid-term — in 15 (33,4%), and late remodeling — in 6 (13,3%). In the PR group, heart failure (HF) was detected in 100% of patients, while in non-PR group, 23 (33,3%) patients had no signs of HF.

In the early period of myocardial infarction, each of following indicators with high sensitivity and specificity predicts postinfarction pathological dilatation: global

longitudinal strain (GLS) <11,7%, global circular strain (GCS) <12,4%, and a Twist decrease to 7,8°. A multivariate logistic regression model was created for the formation of pathological remodeling in patients with STEMI, which included GLS, global radial deformation (GRS), end-systolic volume index (ESVI), determined on days 7-9 of STEMI.

Conclusion. GLS, GCS, and left ventricular Twist are independent highly sensitive and specific predictors of pathological remodeling. The following early predictors of postinfarction pathological dilatation have been established: reduced GLS in combination with higher GRS and left ventricular ESVI.

Keywords: myocardial infarction, heart failure, pathological left ventricular remodeling, myocardial strain characteristics, speckle-tracking echocardiography.

Relationships and Activities. The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project № 19-315-90031/19.

Trial ID: NCT02590653.

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

Oleinikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Golubeva A. V. ORCID: 0000-0001-6640-6108, Galimskaya V. A. ORCID: 0000-0001-7545-8196, Babina A. V. ORCID: 0000-0001-6280-6120, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889.

*Corresponding author:
v.oleynikov@gmail.com

Received: 11.01.2022 **Revision Received:** 19.02.2022 **Accepted:** 28.02.2022

For citation: Oleinikov V. E., Golubeva A. V., Galimskaya V. A., Babina A. V., Donetskaya N. A. Early markers of pathological left ventricular remodeling in patients after ST-elevation myocardial infarction according to speckle-tracking echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4837. doi:10.15829/1560-4071-2022-4837. EDN NUUIWP

Раннее патологическое ремоделирование (ПР) левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) вызывается воспалительным процессом с координированной активацией генов, ответственных за транскрипцию серии цитокинов и адгезивных молекул [1, 2]. В конечном счете это приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса миокарда и уменьшению мышечных пучков в зоне ИМ [3]. Со временем происходит истончение миокарда и повышение напряжения стенок ЛЖ вследствие увеличения систолической и диастолической нагрузки. Таким образом, ЛЖ меняет свою геометрию и дилатируется. Для ремоделирования характерны усиленный синтез сократительных белков и коллагена, изменение желудочковой реконструкции.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) произвело революцию в лечении пациентов с ИМпST [4]. Однако даже после экстренного ЧКВ у части больных появляются признаки ремоделирования, несмотря на отсутствие остаточных стенозов и восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии [5].

Развитие ремоделирования ЛЖ является основной причиной появления и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и жизнеопасных аритмий. В связи с этим безусловный интерес представляет изучение и прогнозирование данного патологического процесса для выявления лиц с высоким риском развития кардиальных осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин в среднесрочном постинфарктном периоде.

Целью работы являлся поиск ранних предикторов формирования патологического постинфарктного ремоделирования у больных, перенесших ИМпST, с помощью метода speckle tracking эхокардиографии (STE).

Материал и методы

На базе Пензенской областной больницы им. Бурденко проводили проспективное одноцентровое исследование с включением пациентов с ИМпST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии. Работа проведена в рамках клинического исследования с идентификационным номером NCT02590653 (clinicaltrials.gov). Локальный этический комитет Пензенского университета одобрил образцы исходной документации и протокол исследования.

Критерии включения: возраст от 35 до 65 лет, ИМпST, подтвержденный уровнем кардиоспецифических ферментов в диагностически значимом диапазоне, результатами электрокардиографии (ЭКГ), данными коронароангиографии (один гемодинамически значимый стеноз коронарной артерии, при стенозе других не >50%, ствола левой коронарной артерии — не >30%). Критерии исключения: предшествующие ИМ в анамнезе, ХСН выше I функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, не синусовый ритм, тяжелые сопутствующие патологии, плохая визуализация эхокардиограммы.

Всего в итоговый анализ вошло 114 больных, из них 100 (88,6%) лиц мужского пола, средний возраст которых составил 52 (44; 58) года. Большинство включенных в исследование имели повышенную массу тела — 27,2 (24,6; 29,2) кг/м². Ишемическая болезнь сердца ранее выявлялась у 21 (18,4%) пациента; 58 (50,9%) указывали на наличие артериальной гипертензии; у 5 (5,6%) имелся сахарный диабет 2 типа, не требующий лечения инсулином. Заболевания сердечно-сосудистой системы у близких родственников имели 48 пациентов (42,1%), табакозависимость — 73 (64,0%).

Первичному ЧКВ подверглись 44 (38,6%) пациента. Тромболитическая терапия (ТЛТ) с последующим

Таблица 1

Характеристика групп в зависимости от отсутствия и наличия ПР

Показатель	Группа "ПР" (n=45)	Группа "БПР" (n=69)	p
Мужчины, n (%)	40 (88,9)	60 (86,9)	с/н
Женщины, n (%)	5 (11,1)	9 (13,1)	с/н
Возраст, лет	50,1±9,2	53,2±8,3	с/н
ИМТ, кг/м ²	27,6 (25,4; 30,0)	27 (24,4; 29,1)	с/н
Избыточная масса тела, n (%)	34 (75,5)	47 (68,1)	с/н
ИБС в анамнезе, n (%)	8 (17,8)	13 (18,8)	с/н
АГ в анамнезе, n (%)	25 (55,6)	33 (47,8)	с/н
СД 2 типа, n (%)	1 (2,2)	4 (5,8)	с/н
Отягощенная наследственность, n (%)	18 (40)	28 (40,6)	с/н
Курение, n (%)	24 (53,3)	48 (69,6)	с/н
ЧКВ, n (%)	45 (100)	69 (100)	с/н
ТЛТ и ЧКВ, n (%)	31 (68,9)	39 (56,5)	с/н
Время "боль-ТЛТ", ч	2,0 (1,5; 4,0)	2 (1,0; 5,0)	с/н
Время "боль-ЧКВ", ч	6,7 (4,3; 10,0)	6,3 (3,5; 13,1)	с/н
ИЛС	1,58 (1,47; 1,69)	1,33 (1,26; 1,40)	0,001
Медикаментозная терапия			
Статины	45 (100)	69 (100)	с/н
Двойная антитромбоцитарная терапия	45 (100)	69 (100)	с/н
БАБ	39 (86,7)	61 (88,4)	с/н
иАПФ/БРА	30 (66,7)	52 (75,4)	с/н
Блокаторы кальциевых каналов	4 (8,9)	5 (7,2)	с/н
Диуретики	7 (15,6)	11 (15,9)	с/н

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, БПР — без патологического ремоделирования, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМТ — индекс массы тела, ПР — патологическое ремоделирование, СД — сахарный диабет, с/н — статистически не значимо, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

выполнением ЧКВ проведена у 70 (61,4%). Таким образом, реваскуляризация проведена 100% больных. Время от начала ангиозного приступа до проведения ТЛТ составило 2 (1,3; 4,3) ч, до ЧКВ — 6,3 (3,5; 9,9) ч.

По данным ЭКГ признаки переднего ИМ установлены у 66 больных (57,9%) и у 48 (42,1%) выявлен ИМ задней стенки ЛЖ.

Период наблюдения составил 48 нед. Полный спектр обследования проводили на 12, 24 и 48 нед. наблюдения. Клинический статус определяли с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС). С 12 нед. пациенты выполняли тест с 6-мин ходьбой (ТШХ).

Двумерная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом сканере MyLab Esaote (Италия). Методом индексирования к площади поверхности тела определяли индекс конечно-диастолического объема (иКДО) и индекс конечно-систолического объема (иКСО) ЛЖ. Величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ (%) рассчитывали по модифицированному методу Симпсона.

Для количественной оценки сократительной способности миокарда ЛЖ использовали ультразвуковую методику STE (программное обеспечение

X-Strain™). Полученные пиковые значения для каждого сегмента ЛЖ усреднялись для регистрации глобальных параметров: глобальная продольная деформация (GLS) (%), глобальная циркулярная деформация (GCS) (%), глобальная радиальная деформация (GRS) (%) и параметры ротационной механики (базальная ротация (Rot bas), апикальная ротация (Rot apex), скручивание ЛЖ/Twist, выраженные в градусах).

Для изучения особенностей постинфарктного периода на фоне изменения геометрии ЛЖ пациентов делили на группы: пациенты с патологическим постинфарктным ремоделированием "ПР" и пациенты без ПР "БПР" в течение 12 мес. после индексного события. ПР считали увеличение иКДО >20% и/или иКСО >15% в любой визит по сравнению с исходным уровнем, измеренным на 7-9-е сут. Выявляли: раннее ремоделирование — развивается в течение 3 мес. после ИМпST; среднесрочное ремоделирование — до 6 мес.; позднее ремоделирование — до 12 мес. наблюдения [5].

При поступлении в стационар у больных определяли уровень тропонина-I на анализаторе Architect I2000. На 7-9 сут., 24 и 48 нед. оценивали уровень

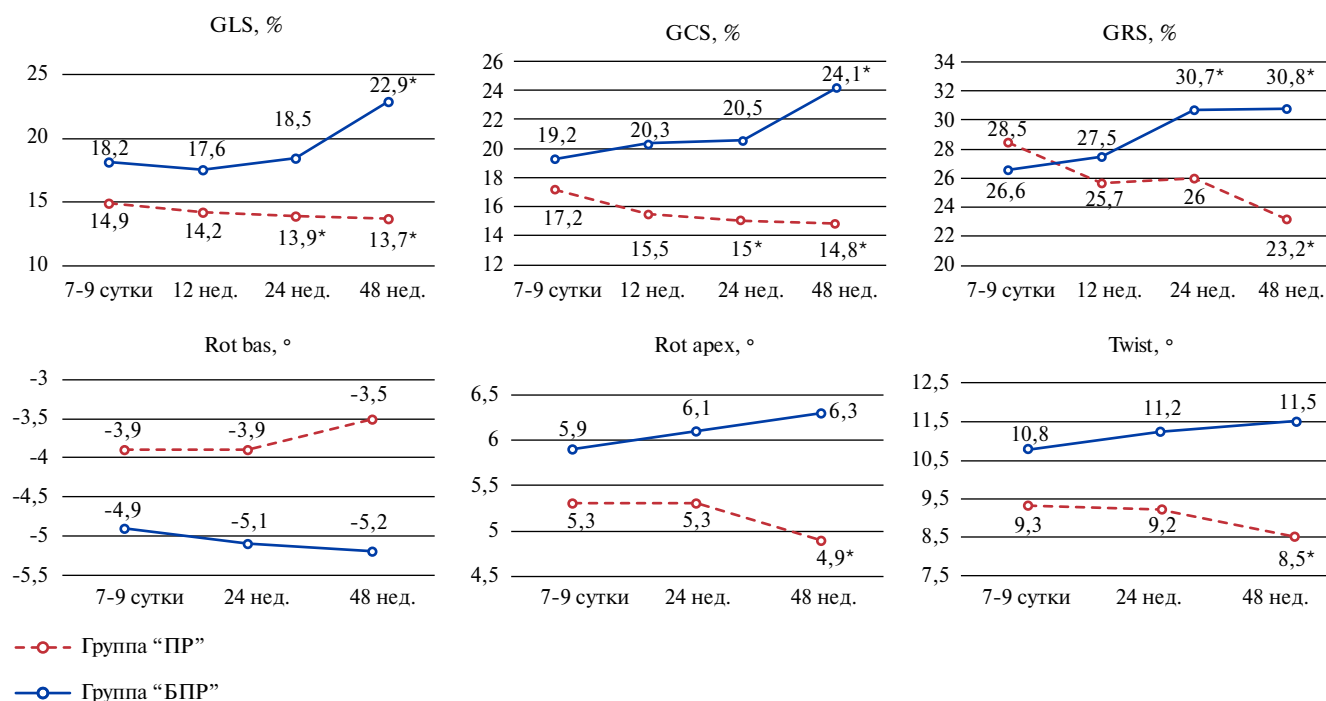


Рис. 1. Динамика деформационных и ротационных характеристик в группах "ПР" (n=45) и "БПР" (n=69).

Примечание: * — $p < 0,001$ — различия между значениями показателей на 7-9-е сут. и последующими визитами.

Сокращения: БПР — без патологического ремоделирования, ПР — патологическое ремоделирование, GCS — глобальная циркулярная деформация, GLS — глобальная продольная деформация, GRS — глобальная радиальная деформация, Rot bas — базальная ротация, Rot apex — апикальная ротация, Twist — скручивание левого желудочка.

мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови на анализаторе Olympus AU480.

Больные получали лечение согласно российским рекомендациям по ведению больных ИМпСТ [6].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью лицензионной версии Statistica 13.0 компании StatSoftInc (США). При сопоставлении качественных признаков применяли критерий χ^2 для несвязанных выборок, МакНемара — при парном сравнении. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением критерия Ньюмена-Кейлса использовался при оценке динамики номинальных значений параметров. Все значения количественных признаков приведены с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ с построением ROC-кривых применяли для определения диагностических пороговых уравнений с использованием ROC (receiver operating characteristic). Для изучения влияния независимых переменных на развитие патологического постинфарктного ремоделирования, учитывая временные рамки, использовали множественную логистическую регрессию Кокса.

Результаты

Из 135 включенных в исследование больных, 20 (14,8%) человек его не закончили: 6 — выбыли из-за низкой приверженности к лечению; 4 — сменили ме-

сто жительства, 10 — исключены из-за низкого качества эхокардиографического изображения. За время наблюдения умерло 2 пациента, один на 16-е сут. от разрыва миокарда; второй на 42-ой нед. от отека легких по данным аутопсии. Таким образом, на 48 нед. исследование закончили 113 пациентов (79,7%) и 1 пациент прошел 3 визита и его данные включены в итоговый анализ.

Из 114 человек в группу "БПР" вошло 69 (60,5%) больных, а в группу "ПР" — 45 (39,5%) (табл. 1). Раннее ремоделирование выявлено у 24 (53,3%) человек, среднесрочное — у 15 (33,4%) и у 6 (13,3%) — позднее ремоделирование. Группы "ПР" и "БПР" не различались по гендерному составу, антропометрическим параметрам, факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, объему медикаментозной терапии (табл. 1).

Через 6 мес. среди пациентов с ПР выявлено 11 (24,4%) больных с ХСН с низкой ФВ, а в группе "БПР" — 3 (4,3%) ($p = 0,001$). Больных с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в группе "ПР" было 27 (60%), а в группе "БПР" — 15 (21,7%) ($p < 0,001$). Наконец, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в группе "ПР" выявлена у 7 (15,6%), в группе "БПР" — у 28 (40,6%) ($p = 0,006$) человек. Таким образом, в группе "ПР" ХСН наблюдалась у 100% больных, а в группе "БПР" 23 (33,3%) пациента не имели признаков ХСН.

Таблица 2

**Диагностическая значимость параметров деформации как маркеров
прогнозирования патологической дилатации в течение 48-нед. периода**

Показатель	Пороговый уровень	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой	95% ДИ
GLS, %	11,7	96%	80%	0,750	0,659-0,841
GCS, %	12,4	90%	82%	0,641	0,534-0,749
Rot bas, °	-3,0	88%	87%	0,638	0,537-0,740
Twist, °	7,8	93%	78%	0,657	0,558-0,757

Примечание: $p < 0,01$ во всех случаях.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, GCS — глобальная циркулярная деформация, GLS — глобальная продольная деформация, Rot bas — базальная ротация, Twist — скручивание левого желудочка.

Анализ уровня высокочувствительного тропонина-I выявил более высокие значения в группе с ПР 377,1 (95% ДИ 284,5-1038,7) vs 235,8 (95% ДИ 32,3-503,9) нг/мл ($p < 0,01$). Уровень BNP, измеренный на 7-9-е сут., был значительно больше в группе “ПР” — 240,2 (95% ДИ 104,6-375,8) пг/мл vs 83,4 (95% ДИ 61,4-105,3) пг/мл ($p < 0,01$) у пациентов БПР. В обеих группах происходило значимое снижение BNP ($p < 0,01$), однако на всех визитах в группе “ПР” уровень BNP был выше ($p < 0,01$).

Отличий по среднему количеству баллов ШОКС на 7-9-е сут. в группах не выявлено. Необходимо отметить, что со временем, уже к 12-й нед., наблюдался прирост баллов в обеих группах с сохранением отрицательной динамики до 24-й нед. ($p < 0,05$). С 24-й нед. в группе “БПР” выявили положительную динамику ($p < 0,05$), тогда как в группе “ПР” баллы росли ($p < 0,05$). К концу обследования группы стали различаться: 1,14 (95% ДИ 0,89-1,4) у пациентов “БПР” vs 1,91 (95% ДИ 1,47-2,71) группы “ПР” ($p < 0,01$).

По результатам ТШХ через 6 мес. у обследуемых с ПР зарегистрировали среднюю дистанцию 489,5 (95% ДИ 454,7-524,4) м по сравнению с пациентами “БПР” — 535,5 (95% ДИ 515,5-555,6) м ($p = 0,01$).

Особого внимания заслуживает изучение деформационных и ротационных характеристик миокарда ЛЖ (рис. 1). В группе “ПР” отмечалось снижение GLS и GCS к 24-й нед. ($p < 0,001$), а GRS, вероятно, обуславливала относительную компенсацию инотропной функции, однако и она снизилась к концу обследования на 18,6% ($p < 0,001$). Кроме того, выявили ухудшение скручивания ЛЖ к 48-й нед. ($p < 0,001$) за счет уменьшения апикальной ротации.

У больных группы “БПР” отмечалось улучшение GLS и GCS к концу наблюдения ($p < 0,001$), тогда как GRS увеличилась раньше, уже к 24-й нед., на 13% ($p < 0,001$) с сохранением положительной динамики к 48-й нед. обследования (рис. 1). Вероятно, более раннее улучшение радиальной деформации в данной группе связано с тем, что регенеративные процессы в циркулярном среднем слое миокарда протекают быстрее из-за лучшего кровоснабжения и повреждается он

меньше субэндокардиального. Ротационные характеристики в динамике существенно не изменились.

Межгрупповой анализ параметров деформации и ротации уже на 7-9-е сут. показал отличие между группами по ряду параметров ($p < 0,01$), кроме GRS и Rot apex. Статистически значимое различие этих параметров зафиксировали к 12-й нед. обследования ($p < 0,01$). Следовательно, и это необходимо подчеркнуть, все рассматриваемые характеристики биомеханики сердца были лучше у лиц БПР ($p < 0,01$).

Для выявления деформационных характеристик, отражающих развитие постинфарктного ПР, проведен ROC-анализ (табл. 2). Было установлено, что в раннем периоде ИМ каждый из таких показателей, как GLS $< 11,7\%$, GCS $< 12,4\%$ и снижение до $7,8^\circ$ Twist с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует развитие постинфарктной патологической дилатации (рис. 2). GRS и Rot apex не имеют диагностической значимости в остром периоде ИМпST.

Для более подробного изучения независимых переменных основных параметров ЭхоКГ и всех показателей деформационной и ротационной биомеханики, как маркеров неблагоприятного ремоделирования в период до 48 нед., был проведен множественный регрессионный анализ Кокса [7]. После пошагового отбора с учетом корреляционных взаимосвязей в регрессионную модель вошли 3 переменные (GLS, GRS, и КДО) с определенным порядком включения на основании предсказательной способности предикторов ($p < 0,0001$) (табл. 3). Однофакторная модель каждого критерия из данной модели продемонстрировала статистическую значимость только для GLS ($p < 0,0001$) с критерием максимального правдоподобия (397,1) более высоким, чем многофакторная модель (385,0). Модель обладает большей предсказательной способностью, если значения этого показателя уменьшаются [8].

Обсуждение

Известно, что постинфарктное ремоделирование, включающее сложные взаимодействия клеточных

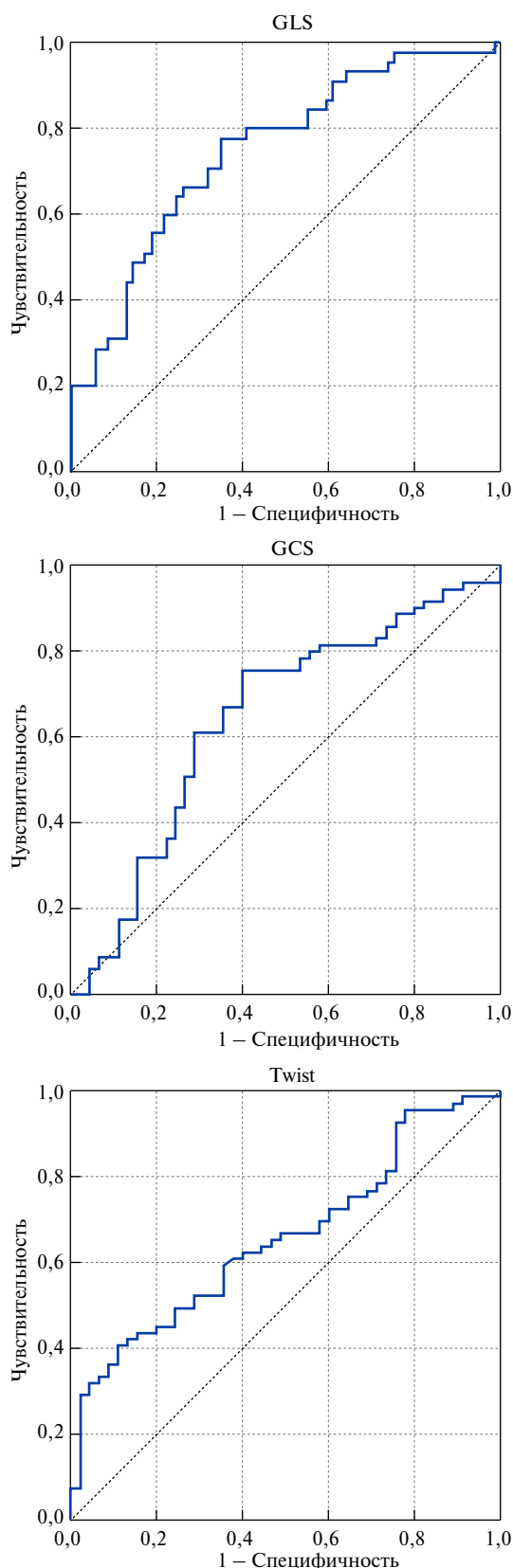


Рис. 2. ROC-анализ для оценки предикторной способности параметров деформации предсказывать ПР.

Примечание: $p < 0,01$.

Сокращения: GCS — глобальная циркулярная деформация, GLS — глобальная продольная деформация, Twist — скручивание левого желудочка.

Таблица 3

Оценка факторов риска развития ПР у пациентов в постинфарктном периоде в течение 48 нед. по результатам множественного регрессионного анализа Кокса

Показатель	B	SE	OR	95% ДИ для OR	p
1. GLS	0,225	0,04	0,799	0,735-0,868	<0,001
2. GRS	0,046	0,017	1,047	1,013-1,083	<0,001
3. иКДО	0,021	0,01	1,041	1,015-1,07	0,04

Примечание: Хи-квадрат модели 30,02, $p < 0,0001$.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, иКДО — индекс конечного-диастолического объема, OR — отношение рисков, B — регрессионный коэффициент, GLS — глобальная продольная деформация, GRS — глобальная радиальная деформация, SE — стандартная ошибка.

и гуморальных механизмов и приводящее к структурной перестройке сердца, является основной причиной развития ХСН у пациентов после ИМ [9, 10]. В ряде исследований показано, что у 30–48% больных происходит патологическое постинфарктное ремоделирование, вследствие чего качество жизни у них значительно страдает, часто развивается симптомная ХСН и регистрируется увеличение смертности [5, 11, 12]. Распространенность патологического постинфарктного ремоделирования зависит от используемых ЭхоКГ-критериев. Во всех исследованиях учитывается прирост иКДО или иКСО от исходных значений, однако пороговый уровень с течением времени менялся. Так, в ранних работах встречался прирост иКДО на 8% или на 15% [13, 14]. В настоящее время используются более строгие критерии [5]. Также на данные о распространенности влияют временные рамки для диагностики ремоделирования. Поскольку синдром отражает перманентный процесс, протекающий весь год после ИМпСТ, диагностика определяется дискретностью проведения обследований. Оптимальными можно считать проведение обследования каждые 3 мес., что позволяет получить представление о доле больных, у которых это осложнение развилось на 3, 6, 9 и 12-й мес. постинфарктного периода.

Как установлено в ходе настоящего исследования, у большинства из тех, у кого развилось ПР, это произошло на протяжении первых 12 нед., что согласуется с результатами Van der Bijl P, et al. [5].

По сравнению с группой “БПР” в группе “ПР” была выявлена более высокая доля пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (24,4%) и ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (60%) ($p < 0,01$). Развитие ПР сопровождалось тяжелым течением постинфарктного периода, о чем свидетельствовало увеличение баллов по шкале ШОКС, сниженная толерантность к физической нагрузке по ТШХ, более высокий уровень BNP. Согласно результатам ранее проведенных клинических исследований, постинфарктное ремоделирова-

ние ассоциировано с большим размером инфаркта и/или трансмуральностью ИМ, микрососудистой обструкцией, миокардиальным кровоизлиянием и возрастом пациента [15]. В ходе настоящего исследования тяжесть клинического состояния была обусловлена обширной зоной поражения миокарда у пациентов с передним распространенным ИМ по данным ЭКГ; более высоким уровнем тропонина-I; низким значением индекса локальной сократимости по данным ЭхоКГ.

Изучение динамики деформационных и ротационных свойств ЛЖ расширяет представления о механизмах постинфарктного ремоделирования [14, 16]. В группе “ПР” к 24-й нед. выявили отрицательную динамику GLS и GCS, при этом средний слой миокарда, ответственный за GRS, по-видимому, обуславливал относительную компенсацию инотропной функции. Однако к 48-й нед. зарегистрировали снижение сократимости средних циркулярных волокон, что нашло отражение в ухудшении радиальной деформации. Важно отметить, что уменьшилась только апикальная ротация, и это повлияло на ухудшение скручивания к 48-й нед. Очевидно, последнее связано с доминированием пациентов, перенесших передний распространенный ИМ с переходом на верхушку ЛЖ.

В группе БПР наблюдали положительную динамику GLS и GCS к концу наблюдения; при этом GRS увеличилась раньше, уже к 24-й нед. на 13% с сохранением положительной динамики к 48-й нед. обследования. Объяснить это можно тем, что у большинства пациентов данной группы был не-трансмуральный ИМ, в меньшей степени затрагивающий средний циркулярный слой мышц, поэтому регенеративные процессы протекали лучше. Ротационные характеристики в динамике не изменились. Благоприятная эволюция биомеханических параметров, очевидно, ассоциировалась с восстановлением функции “оглушенного миокарда” и регрессом постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Эффект обратного ремоделирования наблюдали и в других работах, причем в некоторых из них была установлена прогностическая ценность параметров деформации и ротации в изучении этого процесса [17].

Следует подчеркнуть, что межгрупповой анализ на 7-9 сут. ИМпСТ по параметрам STE установил значимые различия практически по всем показателям: GLS, GCS, Rot apex, Twist. Ранее в ряде публикаций отмечалось, что значения параметров STE являются более тонкими маркерами контрактильной функции ЛЖ, отражающими субклиническую

дисфункцию раньше, чем традиционные параметры ЭхоКГ [14, 17].

Поскольку отдельные деформационные характеристики миокарда отражают распространенность и глубину некроза после ИМпСТ [18], можно предположить возможность их использования для прогнозирования ремоделирования ЛЖ. В литературе, однако, имеются единичные сообщения, посвященные данной проблеме. В представленной нами работе на однородной когорте больных с ИМпСТ было доказано, что методика STE в ранние сроки ИМ позволяет предсказывать высокий риск развития ПР. GLS <11,7%, GCS <12,4% и снижение до 7,8° Twist на 7-9-е сут. заболевания являются независимыми высокочувствительными и высокоспецифичными предикторами постинфарктной патологической дилатации. Наиболее высокой прогностической ценностью обладала GLS, что было установлено и по результатам однофакторного регрессионного анализа. Полученные данные согласуются с рядом других работ, которые также выявили преимущества GLS, обладающего лучшей прогностической способностью в отношении неблагоприятного ремоделирования [14, 17]. Важно отметить высокую чувствительность построенной нами многофакторной модели Кокса: сниженная GLS в сочетании с более высокими показателями GRS и иКДО прогнозировала увеличение риска развития патологического постинфарктного ремоделирования на 10% в течение года после ИМпСТ.

Заключение

1. Развитие патологического постинфарктного ремоделирования в течение первого года после ИМпСТ сопровождалось снижением всех деформационных характеристик, ухудшением апикальной ротации и скручивания ЛЖ, что приводило в 100% случаев к появлению ХСН.

2. Оценка деформационных и ротационных свойств миокарда в острый период ИМ позволяет предсказывать группу высокого риска для развития ПР. GLS <11,7%, GCS <12,4% и снижение Twist до 7,8° ЛЖ были независимыми высокочувствительными и специфичными предикторами ПР.

3. По результату многофакторного регрессионного анализа установлены ранние предикторы постинфарктной патологической дилатации: сниженная GLS в сочетании с более высокой GRS и иКДО ЛЖ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90031/19.

Литература/References

1. Chowdhury N, Ullah M, Gafur S, et al. Post Infarct Left Ventricular Remodeling: Current Concept in Pathophysiology and Management. *Cardiovascular Journal*. 2011;3(2):248-53. doi:10.3329/cardio.v3i2.9199.
2. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovascular Research*. 2009;81:482-90. doi:10.1093/cvr/cvn333.
3. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):62-9. doi:10.5935/abc.20160005.
4. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20. doi:10.1016/S0140-6736(03)12113-7.
5. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, et al. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC Heart Fail*. 2020;8(2):131-40. doi:10.1016/j.jchf.2019.08.014.
6. Russian clinical guidelines. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Российские клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
7. Sharashova EE, Xolmatova KK, Gorbatova MA, et al. Application of Cox regression in healthcare using the spss statistical software package. *Science and Health*. 2017;6:5-27. (In Russ.) Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А. и др. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ spss. *Наука и Здравоохранение*. 2017;6:5-27.
8. Xolmatova KK, Sharapova EE, Gorbatova MA. Application of multiple logistic regression analysis in healthcare. *Science and Healthcare*. 2017;4:5-26. (In Russ.) Холматова К. К., Шарাপова Е. Е., Горбатова М. А. и др. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении. *Наука и Здравоохранение*. 2017;4:5-26.
9. Ky B, French B, May Khan A, et al. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1165-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.085.
10. Zhao W, Zhao J, Rong J. Pharmacological Modulation of Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;8815349. doi:10.1155/2020/8815349.
11. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation*. 2002;106:2351-7. doi:10.1161/01.cir.0000036014.90197.fa.
12. Flachskampf FA, Schmid M, Rost S, et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2011;32(3):272-83. doi:10.1093/eurheartj/ehq446.
13. Perutskiy DN, Makeeva TI, Konstantinov SL. Basic concepts of postinfarction remodeling of the left ventricular myocardium. *Actual problems of medicine*. 2011;10(105):51-9. (In Russ.) Перутский Д. Н., Макеева Т. И., Константинов С. Л. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. *Актуальные проблемы медицины*. 2011;10(105):51-9.
14. D'Andrea A, Cocchia R, Caso P, et al. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Intern. J. Cardiology*. 2011;153(2):185-91. doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.025.
15. Khorramirouz R, Corban MT, Yang SW, et al. Microvascular obstruction in non-infarct related coronary arteries is an independent predictor of major adverse cardiovascular events in patients with ST segment-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018;273:22-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.020.
16. Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, et al. Rotation, twisting and unwinding of the left ventricle: physiological role and significance in clinical practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015;1:68-78. (In Russ.) Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А., Матюшин Г. В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;1:68-78.
17. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;30;1:e0168349. doi:10.1371/journal.pone.0168349.
18. Zhu W, Liu W, Tong Y, et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the evaluation of the infarct size and segmental transmural involvement in patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2014;31(1):58-66. doi:10.1111/echo.12284.



Совмещенная перфузионная сцинтиграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца

Гуля М. О., Мочула А. В., Мальцева А. Н., Завадовский К. В.

Современные визуализирующие методики занимают важное место в диагностике, выборе метода лечения и прогнозе пациентов с ишемической болезнью сердца. Гибридная визуализация представляет собой комбинацию двух наборов диагностических данных, которые дополняют и увеличивают информативность друг друга путём сопоставления анатомических и функциональных характеристик. Как правило, гибридная визуализация является синергетической, т.е. более мощной, чем простая сумма ее частей, поскольку добавление новой информации приводит к повышению чувствительности и специфичности каждой из модальностей по отдельности.

В обзоре приводятся краткие сведения о диагностической эффективности перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ), рентгеновской компьютерной томографической (КТ) коронарографии в сравнении с инвазивной коронарографией и фракционным резервом кровотока. Детально характеризуется диагностическая и прогностическая значимость оценки кальциевого индекса совместно с ПСМ, а также КТ-коронарографии, совмещенной с ПСМ в диагностике, стратификации риска и прогнозе пациентов с ИБС. Отдельный раздел посвящен значению гибридной визуализации в принятии решений о реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перфузионная сцинтиграфия миокарда, МСКТ коронарография, компьютерная томография сердца, гибридная визуализация.

Отношения и деятельность: нет.

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

Гуля М. О. — к.м.н., врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5689-9754, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. ла-

боратории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Завадовский К. В.* — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

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

ДИ — доверительный интервал, ДП — дефект перфузии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КИ — кальциевый индекс, КК — коронарный кальциноз, КТ — компьютерная томография, КТКГ — компьютерная томография-коронарография, ОФЭКТ — однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, ПТВ — предтестовая вероятность, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФРК — фракционный резерв кровотока, MACE — большое сердечно-сосудистое нежелательное событие, ROC — receiver operating characteristic, SSS — summed stress score.

Рукопись получена 03.03.2022

Рецензия получена 16.03.2022

Принята к публикации 04.05.2022



Для цитирования: Гуля М. О., Мочула А. В., Мальцева А. Н., Завадовский К. В. Совмещенная перфузионная сцинтиграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4925. doi:10.15829/1560-4071-2022-4925. EDN XRNWWP

Combined myocardial perfusion scintigraphy and computed tomography: diagnostic and prognostic value in coronary artery disease

Gulya M. O., Mochula A. V., Maltseva A. N., Zavadovsky K. V.

Modern imaging techniques occupy an important place in the diagnosis, selection of treatment and prognosis of patients with coronary artery disease. Hybrid imaging is a combination of two sets of diagnostic data that complement and enhance each other by comparing anatomical and functional characteristics. As a rule, hybrid imaging is synergistic, that is, more powerful, since the addition of new information leads to an increase in the sensitivity and specificity of each of the modalities separately.

The review provides brief information on the diagnostic efficacy of myocardial perfusion scintigraphy (MPS), computerized tomography (CT) coronary angiography in comparison with invasive coronary angiography with fractional flow reserve. The diagnostic and prognostic significance of assessing calcium index with MPS, as well as CT coronary angiography combined with MPS in the diagnosis, risk stratification and prognosis of patients with coronary artery disease, is characterized in detail. A separate section is devoted to the importance of hybrid imaging in making decisions about myocardial revascularization.

Keywords: coronary artery disease, myocardial perfusion scintigraphy, CT coronary angiography, cardiac computed tomography, hybrid imaging.

Relationships and Activities: none.

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

Gulya M. O. ORCID: 0000-0001-5689-9754, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Zavadovsky K. V.* ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
konstzav@gmail.com

Received: 03.03.2022 **Revision Received:** 16.03.2022 **Accepted:** 04.05.2022

For citation: Gulya M. O., Mochula A. V., Maltseva A. N., Zavadovsky K. V. Combined myocardial perfusion scintigraphy and computed tomography: diagnostic and prognostic value in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4925. doi:10.15829/1560-4071-2022-4925. EDN XRNWWP

Современные визуализирующие методы исследования сердца играют ключевую роль в определении тактики ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Так, согласно современной парадигме, для принятия решения о реваскуляризации миокарда необходима информация как об анатомической, так и о функциональной (гемодинамической) значимости выявленного стеноза [1-3]. Хотя “золотым стандартом” в определении гемодинамической значимости коронарных стенозов является оценка фракционного (ФРК) или моментального резерва кровотока [2, 3], применение этих методов ограничено их инвазивным характером и высокой стоимостью. Альтернативой являются визуализирующие стресс-тесты на ишемию (однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография, стресс-эхокардиография, результаты которых коррелируют с данными ФРК [4, 5]. В то же время нарушение миокардиальной перфузии, при необструктивном поражении коронарных артерий (КА), имеет важное диагностическое значения, т.к. оно может быть обусловлено микроваскулярной дисфункцией на фоне сахарного диабета, дислипидемии, артериальной гипертензии и других патологических процессов [6, 7].

Клиническая необходимость комплексной неинвазивной оценки морфо-функциональных изменений сердца при ИБС создала предпосылки к внедрению гибридной визуализации, которая позволяет ответить сразу на два главных вопроса: степень анатомического сужения КА и его функциональная значимость. Как правило, гибридная визуализация является синергетической, т.е. более мощной, чем простая сумма ее частей, поскольку добавление новой информации приводит к повышению чувствительности и специфичности каждой из модальностей по-отдельности [8, 9].

Целью данной работы является представление современных сведений о диагностической и прогностической значимости гибридной визуализации, а также ее роли в принятии клинических решений у пациентов с ИБС.

Поиск литературы был выполнен с помощью электронных библиографических баз данных (Medline, PubMed, GoogleScholar, ScienceDirect, Elibrary) без ограничений по дате публикации.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) — доказанный и широко распространенный метод диагностики и прогноза ИБС [10-12]. Визуальным паттерном ишемии миокарда являются стресс-индуцированные дефекты перфузии (ДП) в бассейне стенозированных артерий. По данным метаанализа Knuuti J, et al. [13], включавшего более 28 тыс.

пациентов с подозрением или установленным диагнозом ИБС, ОФЭКТ-ПСМ обладает чувствительностью 87% (95% доверительный интервал (ДИ) 83-90) и специфичностью 70% (95% ДИ 63-76), положительным отношением правдоподобия 2,88 (95% ДИ 2,33-3,56) при условии, что в качестве “золотого стандарта” выступает инвазивная коронароангиография (КАГ). Если в качестве верифицирующего метода выявления гемодинамически значимого стеноза используется ФРК, то специфичность ПСМ возрастает до 83% (95% ДИ 71-90), положительное отношение правдоподобия — до 4,21 (95% ДИ 2,62-6,76), но чувствительность снижается до 73% (95% ДИ 62-82).

ПЭТ-визуализация миокардиальной перфузии имеет аналогичный физиологический механизм, но благодаря большей разрешающей способности и количественному определению коронарного кровотока и резерва, превосходит ОФЭКТ-ПСМ по показателям чувствительности 89% (95% ДИ 82-93), специфичности 85% (95% ДИ 81-88) и положительного отношения правдоподобия 6,04 (95% ДИ 4,29-8,51) [14].

Хорошо доказана прогностическая значимость молекулярных методов визуализации перфузии миокарда, в т.ч. с коррекцией аттенуации [15]. В метаанализе, включавшем >12 тыс. человек, показано, что у симптомных пациентов ИБС средней группы риска нормальные результаты ОФЭКТ-ПСМ ассоциированы с низкой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) — 0,6% в год, что сопоставимо с общепопуляционными показателями [16]. При этом отклонение результатов ПСМ от нормы приводит к 12-кратному увеличению риска развития MACE (7,4% ежегодно) [17]. В недавнем исследовании [11], включавшем 1464 человека, которым выполняли ОФЭКТ-ПСМ при помощи гамма-камеры с кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами, было показано, что размер стресс-индуцированного ДП Summed Stress Score (SSS) >8 баллов (>10%) является наилучшим пороговым значением в прогнозировании инфаркта миокарда и сердечной смерти. Анализ выживаемости показал, что пациенты с SSS ≤8 достоверно реже достигали первичной точки, независимо от стратегии лечения (оптимальная медикаментозная терапия или реваскуляризация), чем группа с SSS >8 и оптимальной медикаментозной терапии, а также по сравнению с группой, в которой с SSS >8 сочеталась с ранней реваскуляризацией миокарда ($p<0,0001$). Таким образом, ОФЭКТ-ПСМ, выполненная на гамма-камерах нового типа, также является мощным инструментом стратификации риска для пациентов ИБС [18-20].

Ограничением ПСМ является недооценка тяжести ишемии у пациентов с многососудистым поражением КА, у которых имеет место так называемая “сбалан-

сированная” форма ишемии, при которой распределение радиофармпрепарата в миокарде равномерно снижено по всем сосудистым бассейнам [21, 22].

Компьютерная томография сердца

Среди компьютерно-томографических (КТ)-исследований, используемых для диагностики ИБС, наиболее простым и необременительным является определение кальциевого индекса (КИ). Основным клиническим применением КИ является определение риска развития сердечно-сосудистых событий, что особенно полезно у бессимптомных лиц для планирования первичных профилактических мероприятий, таких как приём статинов и антиагрегантов [23]. Высокая предсказательная значимость КИ в стратификации риска доказана в ряде крупных многолетних наблюдательных исследований — MESA [24], HNR [25], Rotterdam [26], Framingham [27]. Отсутствие коронарного кальция (0 по шкале Агатстона) ассоциируется с низкой вероятностью ИБС (<5%), низким риском смерти или возникновения не фатального инфаркта миокарда (годовой риск <1%) [28]. Важно также отметить, что, согласно современным российским [1] и европейским [2] рекомендациям по диагностике ИБС, коронарный кальциноз (КК) рассматривается как фактор, модифицирующий предтестовую вероятность (ПТВ) ИБС.

Важным инструментом диагностики больных ИБС является многосрезовая КТ-коронарография (КТКГ), которая позволяет получить представление об анатомии коронарного русла аналогично инвазивной КАГ. В соответствии с последними рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов, КТКГ должна быть использована как тест первой линии у пациентов с низкой ПТВ ИБС (Класс I уровень B) [2]. Сильной стороной КТКГ является способность визуализировать структуру бляшки, что недоступно при выполнении инвазивной КАГ [29]. Метод КТКГ характеризуется высокими значениями чувствительности и негативной предсказательной значимости в выявлении стенозирующего (>50%) атеросклероза КА [13, 20]. Отрицательное отношение правдоподобия одно из самых низких (0,04, 95% ДИ 0,01–0,09) среди всех неинвазивных методов диагностики ИБС.

На диагностическую информативность КТКГ значительно влияет клиническая вероятность ИБС. С увеличением ПТВ возрастает частота ложноположительных заключений (в связи с высоким КК), что приводит к снижению отрицательной предсказательной значимости с 97,8% (95% ДИ 96,4–98,7) для низкой ПТВ, до 85,0% (95% ДИ 80,2–88,9) для средней ПТВ [30, 31]. Прогностическая роль данных КТКГ в аспекте развития большого сердечно-сосудистого

нежелательного события (MACE) также имеет большую доказательную базу [20].

Совмещенная ОФЭКТ/КТ сердца

Оценка КИ совместно с ОФЭКТ-ПМС

Как было указано выше, при многососудистом атеросклеротическом поражении КА существует вероятность недооценки тяжести нарушений перфузии, по данным ОФЭКТ-ПМС, за счёт феномена сбалансированной ишемии [22]. В указанной когорте больных добавление информации о выраженности КК позволяет повысить точность сцинтиграфии миокарда за счёт снижения числа ложноотрицательных результатов [32]. В исследовании Yuoness SA, et al. у пациентов с подозрением на ИБС, несмотря на нормальные результаты ОФЭКТ-ПМС, величина КИ >1000 единиц Агатстона в 58% случаев была ассоциирована с поражением КА >70% [33].

Прогностическая ценность гибридного подхода, включающего ОФЭКТ-ПМС и подсчёт КИ, продемонстрирована в исследовании REPROSPECT [34]. В течение 34,5±13 мес. наблюдения наибольшая частота MACE отмечалась у пациентов наличием стресс-индуцированных ДП в бассейне кальцинированной КА. По результатам гибридного исследования, в 34% случаев пациенты были переклассифицированы в смежные группы риска — 26% из группы более высокого риска в группу более низкого, а 8% — из группы среднего риска в группу высокого.

По данным Navel M, et al. [35] у пациентов без стресс-индуцированных ДП частота развития MACE в течение 21 мес. наблюдения была достоверно выше при с КИ >530 ед. по сравнению с подгруппой, где КИ был меньше указанного значения (отношение шансов 19,16, p<0,001).

Значение КТКГ, совмещенной с ОФЭКТ-ПМС

Совмещение изображений с использованием современного программного обеспечения требует минимального вмешательства оператора и занимает не >5 мин (рис. 1). Несмотря на то, что отрицательная предсказательная ценность КТКГ в выявлении гемодинамически значимого сужения КА приближается к 100%, специфичность и положительная предсказательная значимость остаются относительно низкими. В этой ситуации добавление к данным КТКГ информации о состоянии миокардиальной перфузии приводит к улучшению специфичности КТКГ [36]. В результате появляется важная информация о соответствии ДП бассейну конкретной атеросклеротически измененной КА, который называют “согласованным” (в англоязычной литературе matched perfusion defect). Именно такие “согласованные” ДП свидетельствуют о функциональной значимости коронарного стеноза (рис. 2).

В одной из первых публикаций, посвященных гибриднему подходу в диагностике ИБС, было по-

казано, что ОФЭКТ-ПСМ/КТКГ обладает большей специфичностью и положительной предсказательной значимостью (92% и 85%, соответственно) в выявлении стенозов >50% (по данным КАГ), чем моно-КТКГ (80% и 69%, соответственно), при практически одинаковых показателях чувствительности и негативной предсказательной значимости (94% и 97%; 95% и 97%, соответственно) [37]. Похожие результаты получены в исследовании Santana CA, et al., в котором пациентам со стабильной ИБС проводили КТКГ и ОФЭКТ-ПСМ с ^{99m}Tc -МИБИ или ПЭТ с ^{82}Rb -хлоридом для верификации обструктивного поражения КА. По данным ROC-анализа диагностическая точность гибридного подхода была достоверно выше по сравнению с изолированной КТКГ (соответственно, AUC 0,89 и 0,83, $p=0,04$) [38].

Интересные данные получены в работе Hsu PY, et al. [39], в которой исследуемая группа была представлена пациентами среднего и высокого риска, а также больными с подтвержденной ИБС. В результате исследования показатели информативности гибридного ОФЭКТ-ПСМ/КТКГ составили: чувствительность 91%, специфичность 67%, диагностическая точность 87%. При этом чувствительность моно-КТКГ составляла 99%, а специфичность лишь 17%. Авторы объясняли это такими факторами, как наличие кальцификации, стентов и нерегулярностью сердечного ритма в данной популяции. Проведенный ROC-анализ также показал, что диагностическая значимость ОФЭКТ-ПСМ/КТКГ была достоверно выше, чем моно-КТКГ (AUC 0,788 и 0,578, соответственно, $p=0,03$).

В метаанализе Rizvi A, et al. [40] гибридная визуализация продемонстрировала достоверно большие значения специфичности (93% и 66%, $p<0,001$) и положительного отношения правдоподобия (12,80 и 3,39, $p<0,05$) по сравнению с моно-КТКГ, при этом показатели чувствительности, отрицательного отношения правдоподобия и отношения шансов статистически значимо не различались. Противоречивые результаты были получены при проведении ROC-анализа: площади под ROC-кривыми, построенными для гибридного подхода (AUC 0,97) и для моно-КТКГ (AUC 0,93,) достоверно не различались при анализе по пациентам. Однако при анализе по сосудистым регионам аналогичные площади имели статистически значимые различия: 0,97 vs 0,93 ($p=0,047$) для ОФЭКТ-ПСМ/КТКГ и для моно-КТКГ, соответственно. Таким образом, результаты указанного исследования свидетельствуют, что в вопросе выявления гемодинамически значимых стенозов КА гибридная визуализация имеет большую информативность, чем изолированная КТКГ.

В вышеперечисленных работах в качестве “золотого стандарта” верификации ИБС использовали инвазивную КАГ с пограничным значением стеноза >50%. Однако более корректными представляются

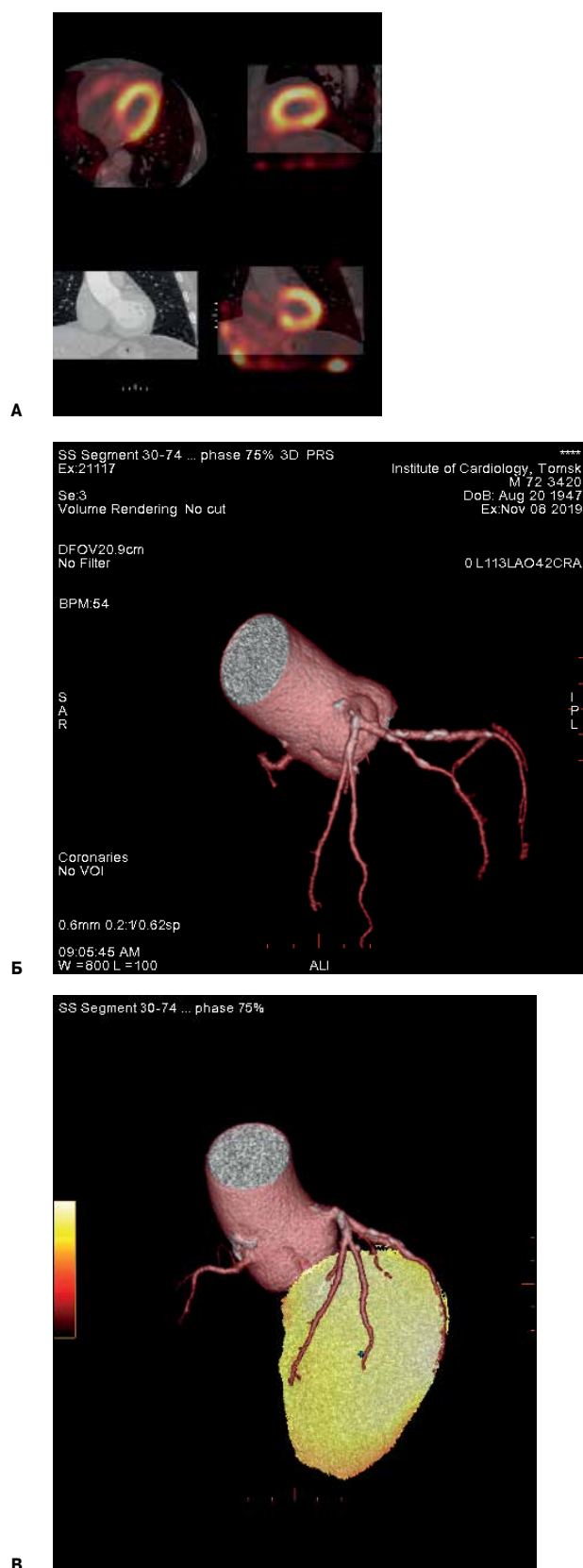
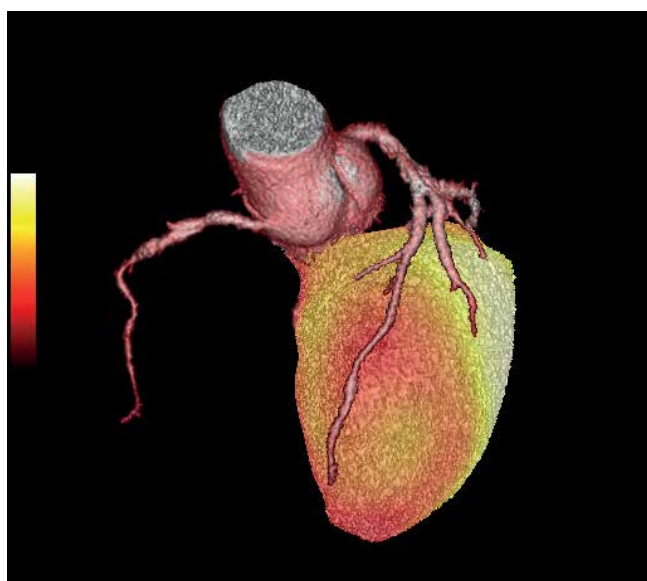


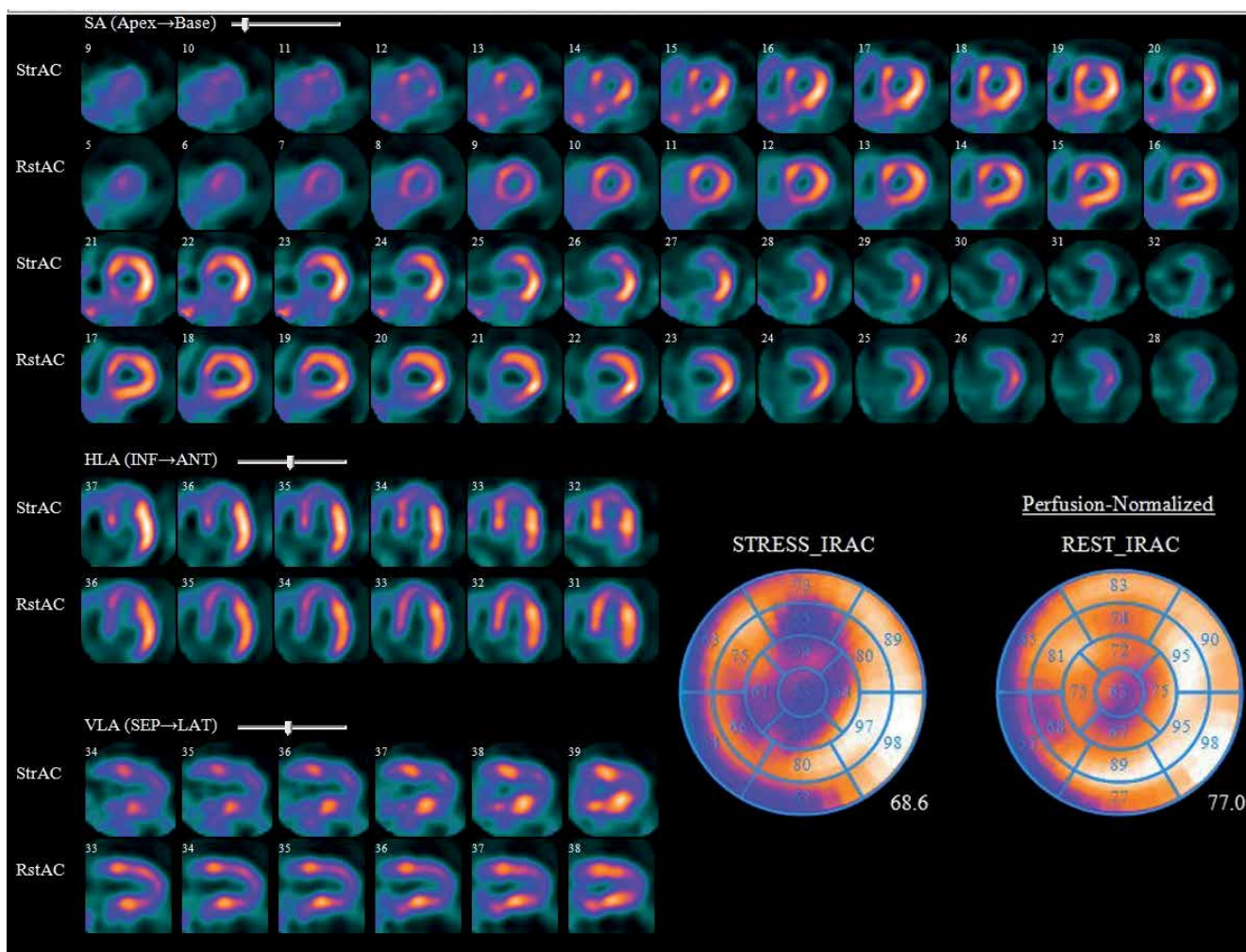
Рис. 1. Совмещение изображений ОФЭКТ перфузии миокарда и КТ-коронарографии. (А) Сопоставление миокарда ЛЖ в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях; (Б) Сегментация коронарного дерева; (В) Трехмерная гибридная визуализация КА и перфузии миокарда ЛЖ.



A

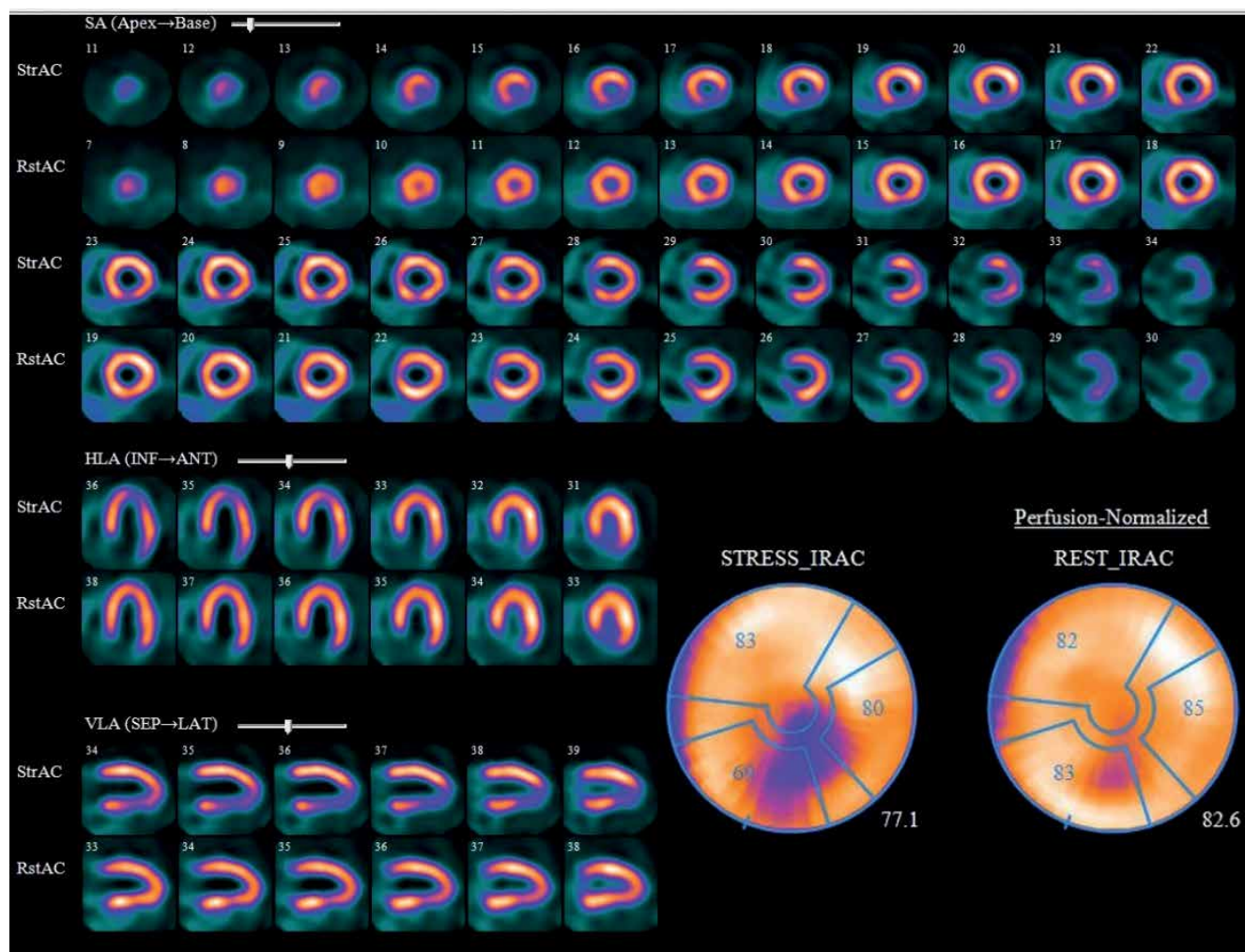


Б



В

Рис. 2. Пример "согласованного" ДП на гибридном изображении (**A**) у пациентки 63 лет с ПТВ ИБС 11%. При КТ-коронарографии выявлен стеноз ~70% (стрелка) в проксимальном сегменте ПНА (**Б**), которому по локализации соответствует переходящий ДП (18%) в области верхушки и передней стенки ЛЖ, по данным ОФЭКТ-ПСП (**В**).



А



Б

В

Г

Д

Рис. 3. Пример пациента 65 лет с ПТВ ИБС 44%. По данным ПСМ, по протоколу “нагрузка-покой” определяется переходящий ДП (12%) в бассейне правой КА (А). При КТКГ определён левый тип кровоснабжения и атеросклероз передней нисходящей артерии с максимальным стенозированием ~50% в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (Б) и ~40-50% в проксимальном сегменте огибающей артерии (В). Гибридное изображение наглядно демонстрирует, что ДП относится к бассейну огибающей артерии (Г), тогда как в бассейне передней нисходящей артерии нарушение кровоснабжения миокарда отсутствует (Д).

исследования, в которых в качестве эталонного метода применяется ФРК, поскольку его результаты подтверждают функциональную значимость коронарно-го поражения.

В проспективном исследовании PACIFIC [8], где в качестве верифицирующего метода был использован ФРК, были получены противоречивые результаты. С одной стороны, при добавлении функ-

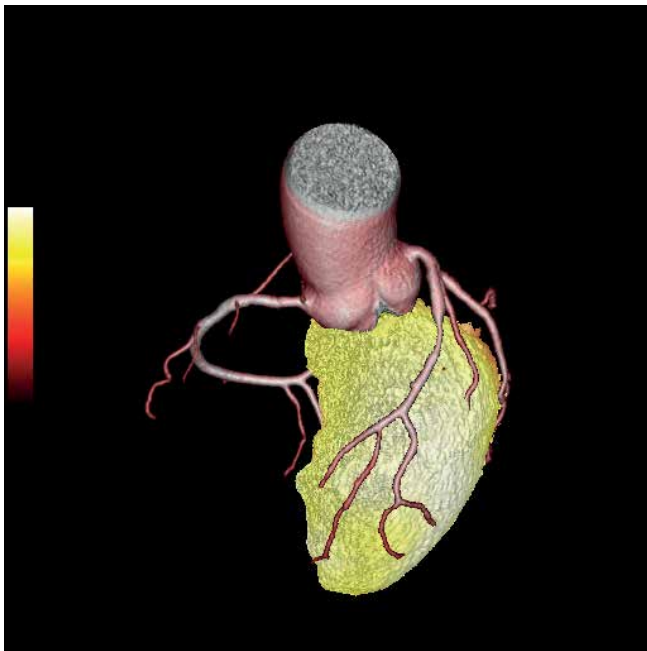


Рис. 4. Пример “несогласованного” ДП у пациентки 50 лет ПТВ ИБС 32%. По данным КТКГ выявлено атеросклеротическое поражение ПНА со стенозированием ~60% в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (**А** — криволинейная мультиплоскостная КТ-реконструкция) и отсутствие ДП в бассейне её кровоснабжения (**Б** — гибридное ОФЭКТ-ПСМ/КТКГ изображение).

циональных (ОФЭКТ или ПЭТ) данных к КТКГ специфичность исследования повышалась (до 97% и 92%, соответственно) по сравнению с моно-модальностью (60%). С другой стороны, чувствительность гибридного подхода становилась существенно ниже: ОФЭКТ-КТ — 50%, ПЭТ-КТ — 74%. Таким образом, при добавлении функциональной визуализации к анатомической происходит увеличение количества ложноотрицательных результатов, что негативно влияет на принятие клинических реше-

ний. Тем не менее, по сравнению с изолированными тестами, гибридная визуализация показала более высокий уровень положительной предсказательной значимости и диагностической точности, что наиболее важно для изолированной КТКГ, которая, как известно, склонна к переоценке значимости стенозов за счёт наличия артефактов “свечения” от кальцинированных бляшек, особенно в группах со средней и высокой ПТВ ИБС. Наконец, в данной работе показатель диагностической точности достоверно не различался при использовании моно-модальностей и гибридного подхода (74% для КТКГ, 77% для ОФЭКТ, 76% для ОФЭКТ/КТ), на основании чего авторы ставят под сомнение необходимость проведения дополнительного функционального тестирования, поскольку оно сопряжено с лучевой нагрузкой. Таким образом, результаты данного исследования не подтвердили изначально ожидаемой дополнительной выгоды гибридного подхода.

В работе Schaap J, et al. [41] при обследовании больных со средней и высокой ПТВ ИБС было показано, что добавление гибридной визуализации к стандартной клинической оценке способствует более точной характеристике поражения КА с точки зрения их гемодинамической значимости, по сравнению с добавлением сцинтиграфии миокарда или КТКГ по отдельности. При проведении ROC-анализа наибольшую диагностическую значимость показала модель логистической регрессии, включавшая гибридный подход: $AUC=0,96$ по сравнению с $AUC=0,85$ для ОФЭКТ-ПСМ и $AUC=0,9$ для КТКГ, соответственно.

Важнейшим преимуществом гибридного подхода является возможность соотнесения локализации ДП и эпикардальных сосудов, что позволяет точно идентифицировать артерию, поражение которой является источником ишемии. Учитывая индивидуальную вариабельность анатомии венечных сосудов, стандартные модели сегментации миокарда по отношению к бассейнам КА могут приводить к ошибкам: наиболее часто заднюю стенку миокарда ошибочно относят к территории правой КА, а задне-боковую область — к огибающей артерии (рис. 3).

Правильное соотнесение зоны гипоперфузии к бассейну кровоснабжения определённой КА наиболее важно для пациентов, у которых имеется многососудистое поражение, поскольку только гемодинамически значимые стенозы должны быть подвергнуты реваскуляризации [42]. В многоцентровом исследовании EVINCI (2016) (EValuation of INtegrated Cardiac Imaging) [9] была показана дополнительная клиническая ценность гибридного подхода для симптомных пациентов со средней вероятностью ИБС. Так, диагностическая точность “согласованных” ДП в выявлении гемодинамически значимых стенозов КА была достоверно выше, чем результаты изолирован-

ного КТКГ или оценки перфузии миокарда (ОФЭКТ и ПЭТ) — 88% и 81%, $p < 0,001$ и 74%, $p < 0,001$, соответственно. Кроме того, почти у каждого пятого пациента (18% случаев) интеграция данных КТ и ОФЭКТ/ПЭТ показала, что причиной ишемических нарушений является не та артерия, которая изначально предполагалась в рамках стандартной сегментации, что, в свою очередь, приводило к изменению тактики лечения в половине случаев. Таким образом, авторы предлагают более широко использовать гибридную визуализацию в рамках неинвазивного алгоритма для выявления гемодинамически значимой ИБС.

Важно отметить, что гибридная визуализация также продемонстрировала эффективность в стратификации риска развития MACE и сердечно-сосудистых смертей. У больных ИБС с “согласованными”, “несогласованными” ДП и нормальными результатами гибридного сканирования годовое количество MACE составило 21,8%, 9,0% и 2,4%, соответственно. Аналогично, годовой уровень смертности или не фатального ИМ составил 7,0%, 3,7%, и 1,2% в соответствующих группах, т.е. был более чем в 5 раз выше для пациентов с “согласованными” ДП ($P < 0,001$) по сравнению с пациентами с нормальными показателями [43]. Результаты проведенного исследования показывают, что у пациентов с ИБС, имеющих стеноз КА и преходящий ДП в соответствующем сосудистом бассейне, наблюдается самый высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Значение гибридной визуализации в принятии решений о реваскуляризации миокарда

В исследовании Schaap J, et al. [44] решение о реваскуляризации, основанное на результатах ОФЭКТ-ПСКМ/КТКГ, показало высокую согласованность 95% (95% ДИ 83-99) с традиционным подходом (КАГ в сочетании с ПСКМ или ФРК).

Pazhenkottil AP, et al. [45] показали, что среди пациентов, имеющих “согласованные” ДП, частота реваскуляризаций составила 41%, “несогласованные” — 11%, а в случае отсутствия ДП — 0% ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что результаты гибридной визуализации оказывают значимое влияние на определение стратегии лечения, в т.ч. на принятие решения о реваскуляризации.

В исследовании Benz DC, et al. [46], основанном на 6-летнем наблюдении 414 больных ИБС, показано, что среди пациентов с “согласованными” стресс-индуцированными ДП, ранняя реваскуляризация миокарда улучшала отдаленный исход ($p < 0,001$), тогда как у пациентов с “несогласованными” дефектами этого не наблюдалось, даже несмотря на наличие или отсутствие высокого сердечно-сосудистого риска.

Очевидно, что гибридная кардиовизуализация может оказаться полезной не во всех случаях. Пациентам с низкой ПТВ ИБС следует начать с КТКГ, поскольку данная методика обладает высокой отрицательной предсказательной значимостью и позволяет сразу исключить обструктивный атеросклероз КА. В этой ситуации выполнение ОФЭКТ-ПСКМ, или другого теста на ишемию, не рекомендуется. В случае выявления стеноза от 50 до 90% целесообразно проведение ОФЭКТ или ПЭТ для определения его гемодинамической значимости (рис. 4).

Таким образом, гибридная визуализация позволяет избежать неоправданных инвазивных вмешательств и процедур реваскуляризации.

В случае получения неоднозначных результатов, например, нормальной перфузионной картины при типичных клинических симптомах ИБС, использование гибридной визуализации позволяет исключить ложноотрицательные результаты перфузионных исследований, имеющих место, например, при т.н. сбалазированной ишемии [18, 19, 21].

Заключение

Сочетание анатомической оценки КА (*локализация, количество, степень стенозирования и состав атеросклеротических бляшек*) и функциональной оценки (*распространенность, степень тяжести и локализация ишемии, а также функция и диссинхрония ЛЖ*) делает гибридную визуализацию сердца исчерпывающим методом диагностики и прогноза у пациентов с ИБС. Такой подход является надежным неинвазивным инструментом при отборе пациентов на реваскуляризацию или медикаментозную терапию.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. Eur Heart J. 2017;38(13):991-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw095.
- Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve — the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3649. (In Russ.) Мочула А.В., Мальцева А.Н., Шипулин В.В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцин-

- тиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3649. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
6. Pakhtusov NN, Iusupova AO, Privalova EV, et al. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. *Kardiologiya*. 2021;61(1):52-8. (In Russ.) Пахтусов Н. Н., Юсупова А. О., Привалова Е. В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и неструктурным поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2021;61(1):52-8. doi:10.18087/cardiologiya.2021.1.1423.
7. Maltseva AN, Mochula AV, Kopyeva KV, et al. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4746. (In Russ.) Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В. и др. Радионуклидные методы исследования в диагностике микровазкулярной дисфункции при неструктурном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4746. doi:10.15829/1560-4071-2021-4746.
8. Danad I, Rajmakers PG, Driessen RS, et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1100-107. doi:10.1001/jamacardio.2017.2471.
9. Liga R, Vontobel J, Rovai D, et al. Multicentre multidevice hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the Evaluation of Integrated Cardiac Imaging for the Detection and Characterization of Ischemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:951-60. doi:10.1093/ehjci/jew038.
10. Al Badarin FJ, Malhotra S. Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease with SPECT and PET. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(7):57. doi:10.1007/s11886-019-1146-4.
11. Gimelli A, Pugliese NR, Buechel RR, et al. Myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of patients with coronary artery disease: the AMICO registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;jeaa298. doi:10.1093/ehjci/jeaa298.
12. Shipulin VV, Saushkin VV, Pryakhin AS, et al. The value of myocardium perfusion imaging in assessment of patients with ischemic cardiomyopathy. *REJR*. 2019;9(3):155-75. (In Russ.) Шипулин В. В., Саушкин В. В., Прякин А. С. и др. Возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда в обследовании пациентов с ишемической кардиомиопатией. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2019;9(3):155-75. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-155-175.
13. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehy267.
14. Golukhova EZ, Shavman MG, Shurupova IV, et al. Characteristics of myocardial blood flow and coronary flow reserve by PET/CT in patients with coronary artery disease with different degrees of coronary artery stenosis. *REJR*. 2021;11(3):67-83. (In Russ.) Голухова Е. З., Шавман М. Г., Шурупова И. В. и др. Характеристика миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС с различной степенью стенозов коронарных артерий. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2021;11(3):67-83. doi:10.21569/2222-7415-2021-11-3-67-83.
15. Ansheles AA, Mironov SP, Shul'gin DN, et al. Myocardial perfusion SPECT with CT-based attenuation correction: data acquisition and interpretation (guidelines). *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2016;(3):87-101. (In Russ.) Аншелес А. А., Миронов С. П., Шулгин Д. Н. и др. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). Лучевая диагностика и терапия. 2016;(3):87-101. doi:10.22328/2079-5343-2016-3-87-101.
16. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):57-62. doi:10.1016/s0735-1097(98)00177-6.
17. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43. doi:10.1161/01.cir.97.6.535.
18. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *J Nucl Cardiol*. 2020. doi:10.1007/s12350-020-02395-8.
19. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol*. 2021. doi:10.1007/s12350-021-02620-y.
20. Minin SM, Zavadovsky KV, Nikitin NA, et al. Modern possibilities of cardiovascular imaging using gamma cameras with cadmium-zinc-telluride-detectors. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2020;24(3):11-22. (In Russ.) Минин С. М., Завадовский К. В., Никитин Н. А. и др. Современные возможности кардиовизуализации с использованием гамма-камер, оснащенных czт-детекторами. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3):11-22. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-11-22.
21. Mochula AV, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289-95. (In Russ.) Мочула А. В., Завадовский К. В., Андреев С. Л. и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(5):289-95. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295.
22. Aslanidis IP, Bockeria LA, Shavman MG, et al. A new combined approach for assessing coronary reserve and myocardial perfusion according to PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease. *REJR*. 2020;10(3):46-57. (In Russ.) Асланиди И. П., Бокерия Л. А., Шавман М. Г. и др. Новый комбинированный подход оценки коронарного резерва и перфузии миокарда по данным ПЭТ/КТ в диагностике ИБС. *REJR*. 2020;10(3):46-57. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-3-46-57.
23. Chicherina EN, Lobanova NYu. Role of coronary artery calcium scores in the diagnosis of subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(3):101-6. (In Russ.) Чичерина Е. Н., Лобанова Н. Ю. Роль индекса коронарного кальция в диагностике субклинического атеросклероза коронарных артерий у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. Профилактическая медицина. 2019;22(3):101-6. doi:10.17116/profmed201922031101.
24. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81. doi:10.1093/aje/kwf113.
25. Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, et al. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. *Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle*. *Am Heart J*. 2002;144(2):212-8. doi:10.1067/mhj.2002.123579.
26. Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, et al. Association of Coronary Artery Calcium Score vs Age With Cardiovascular Risk in Older Adults: An Analysis of Pooled Population-Based Studies. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):986-94. doi:10.1001/jamacardio.2017.2498.
27. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: results from the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):e006592. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006592.
28. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;136(21):1993-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030578.
29. Merkulova IN, Shariya MA, Mironov VM, et al. Computed Tomography Coronary Angiography Possibilities in "High Risk" Plaque Identification in Patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison with Intravascular Ultrasound. *Kardiologiya*. 2020;60(12):64-75. (In Russ.) Меркулова И. Н., Шария М. А., Миронов В. М. и др. Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек высокого риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. *Кардиология*. 2020;60(12):64-75. doi:10.18087/cardiologiya.2020.12.1304.
30. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):849-60. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.074.
31. Haase R, Schlattmann P, Guertel P, et al. COME-CCT Consortium. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and in clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2019;365:l1945. doi:10.1136/bmj.l1945.
32. Bockeria LA, Shurupova IV, Aslanidis IP, et al. Diagnostic possibilities of a one-stage evaluation of myocardial stress-perfusion and the degree of calcification of the coronary arteries with combined PET/CT studies. The bulletin of bakoulev center. *Cardiovascular diseases*. 2019;20(1):33-45. (In Russ.) Бокерия Л. А., Шурупова И. В., Асланиди И. П. и др. Диагностические возможности одномоментной оценки стрессперфузии миокарда и степени кальциноза коронарных артерий при совмещенных ПЭТ/КТ-исследованиях. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2019;20(1):33-45. doi:10.24022/1810-0694-2019-20-1-33-45.
33. Yuoness SA, Goha AM, Romsa JG, et al. Very high coronary artery calcium score with normal myocardial perfusion SPECT imaging is associated with a moderate incidence of severe coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(10):1542-50. doi:10.1007/s00259-015-3072-z.
34. Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA, et al. Registry for the Evaluation of the PROgnostic value of a novel integrated imaging approach combining Single Photon Emission Computed Tomography with coronary calcification imaging (REPROSPECT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):374-80. doi:10.1093/ehjci/jes224.
35. Havel M, Koranda P, Kincl V, et al. Additional value of the coronary artery calcium score in patients for whom myocardial perfusion imaging is challenging. *Kardiol Pol*. 2019;77(4):458-64. doi:10.5603/KP.a2019.0037.
36. Aslanidis IP, Shurupova IV, Chernova AA, et al. The first clinical experience with combined pet/ct myocardium in patients with multivessel coronary disease. The bulletin of bakoulev center. *Cardiovascular diseases*. 2015;16(1):46-55. (In Russ.) Асланиди И. П.,

- Шурупова И. В., Чернова А. А. и др. Первый опыт клинического применения гибридной пэт/кт миокарда у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2015;16(1):46-55.
37. Sato A, Nozato T, Hikita H, et al. Incremental value of combining 64-slice computed tomography angiography with stress nuclear myocardial perfusion imaging to improve noninvasive detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(1):19-26. doi:10.1007/s12350-009-9150-5.
38. Santana CA, Garcia EV, Faber TL, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol.* 2009;16(2):201-11. doi:10.1007/s12350-008-9019-z.
39. Hsu PY, Lee WJ, Cheng MF, et al. The Incremental Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography Added to Myocardial Perfusion Imaging in Patients with Intermediate-to-High Cardiovascular Risk. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(2):145-55. doi:10.6515/acs20150707a.
40. Rizvi A, Han D, Danad I, et al. Diagnostic Performance of Hybrid Cardiac Imaging Methods for Assessment of Obstructive Coronary Artery Disease Compared With Stand-Alone Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(4):589-99. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.020.
41. Schaap J, de Groot JA, Nieman K, et al. Added value of hybrid myocardial perfusion SPECT and CT coronary angiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1281-8. doi:10.1093/ehjci/jeu135.
42. Mironov VM, Merkulov EV, Samko AN, et al. FFR measurement for decision making in multivessel and diffuse coronary artery disease. *Russian electronic journal of radiology.* 2014;4(4):32-8. (In Russ.) Миронов В. М., Меркулов Е. В., Самко А. Н. и др. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2014;4(4):32-8.
43. Pazhenkottil AP, Benz DC, Gräni C, et al. Hybrid SPECT Perfusion Imaging and Coronary CT Angiography: Long-term Prognostic Value for Cardiovascular Outcomes. *Radiology.* 2018;288(3):694-702. doi:10.1148/radiol.2018171303.
44. Schaap J, de Groot JAH, Nieman K, et al. Hybrid myocardial perfusion SPECT/CT coronary angiography and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions. *Heart.* 2013;99(3):188-94. doi:10.1136/heartjnl-2012-302761.
45. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1465-71. doi:10.1093/eurheartj/ehr047.
46. Benz DC, Gaemperli L, Gräni C, et al. Impact of cardiac hybrid imaging-guided patient management on clinical long-term outcome. *Int J Cardiol.* 2018;261:218-22. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.118.



Новости 90-го конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS), Милан 21-25 мая 2022

Ежов М. В.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Президент Национального Общества Атеросклероза (НОА) Российской Федерации, д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552

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

Для цитирования: Ежов М. В. Новости 90-го конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS), Милан 21-25 мая 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5097. doi:10.15829/1560-4071-2022-5097. EDN NMREDU



For citation: Yezhov M. V. News of the 90th Congress of the European Society of Atherosclerosis (EAS), Milan May 21-25, 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5097. doi:10.15829/1560-4071-2022-5097. EDN NMREDU

С 21 по 25 мая 2022г в г. Милане (Италия) в гибридном формате прошел 90-й конгресс Европейского общества атеросклероза (EAS). В течение 3 лет из-за пандемии эти ежегодные конгрессы очно не проводились. Сложная политическая ситуация не позволила большинству российских ученых посетить и этот форум. Общее количество зарегистрированных участников превысило 2000 (из них 77 российских), а посетивших очно — 1500 (5 российских).

Было проведено 56 научных и 31 устных постерных сессий, посвященных наиболее актуальным вопросам дислипидемии, профилактики и лечения атеросклероза. Впервые от Российской Федерации мне выпала честь возглавлять две из них: “PCSK9: new insights” и “Significance of Lp(a)”. Все заседания прошли в интерактивном режиме, живой дискуссии, на всем конгрессе царила дружелюбная атмосфера. Церемония открытия 22 мая традиционно включила приветствия президентов Европейского и Международного обществ атеросклероза, самого конгресса и вручение престижной Премии EAS имени нашего соотечественника, одного из основоположников “Липидной гипотезы” патогенеза атеросклероза Николая Николаевича Аничкова. В этом году ее получил датский врач и ученый из Копенгагена Borge Nordestgaard, лидер эпидемиологических исследований факторов риска атеросклероза, для своей лекции выбрал тему “**Ремнантный холестерин**”. Он сам и ввел этот термин в 1988г, что отражает холестерин (ХС), входящий в большие, триглицерид-богатые липопротеидные частицы, т.е. липопротеиды очень низкой (ЛОНП), промежуточной плотности (ЛПП) и хиломикроны. Если хиломикроны из-за своих размеров не могут проникать в суб-

эндотелиальное пространство, имея в своем составе минимальное количество ХС, то частицы ЛОНП и ЛПП — напротив. Большое количество как проспективных, так и генетических исследований демонстрирует независимую связь ХС, входящего в их состав, с ишемическими осложнениями, которая по силе не уступает, а даже опережает таковую для атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Поскольку тяжелая гипертриглицеридемия не корректируется классическими гиполипидемическими препаратами в виде статинов, фибратов, полиненасыщенных жирных кислот, то главные ожидания связываются с новыми генно-инженерными агентами, связывающими матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) либо апобелка СIII (апо СIII), либо ангиопоэтинподобного белка 3 типа (ANGPTL3), которые способны снижать уровень триглицеридов до 80%. Несколько лет тому назад В. Nordestgaard с соавторами описал полиморфизм этих белков и аллели генов, с потерей функции, что сопровождается низкими значениями триглицеридов и послужило толчком для разработки принципиально новых методов лечения гипертриглицеридемии.

Перед началом работы Конгресса прошло заседание участников всемирного регистра семейной гиперхолестеринемии (FHSC-EAS), который уже включает 68 стран и >68 тыс. пациентов (1888 из России). Как результат работы регистра, за последний год опубликовано 2 статьи в журнале Lancet. Были представлены перспективы работы, технические возможности и неопубликованные данные по генотипированию 44543 (69%) пациентов и характеристике >11 тыс. детей, треть из которых явились индексными случаями. Часть этих данных впослед-

ствии была представлена на конгрессе в виде докладов и постеров. Кроме того, от имени международного сообщества FH Europe выступила Magdalena Dascord (Великобритания), призвавшая к объединению и активной работе пациентских организаций всех стран.

Красной нитью через весь Конгресс, включая три пленарных заседания, проходили идеи примордиальной и первичной профилактики в Европе и мире, недопущения формирования, своевременного выявления и неукоснительной коррекции всех модифицируемых факторов риска возникновения и развития атеросклероза, используя для этого возможности больших баз данных, искусственного разума, современных методов визуализации и лабораторной диагностики новых биомаркеров, а также персонализированной терапии с применением новейших методов. Совместно со всемирной кардио-федерацией (WHF) EAS представило проект “Дорожной карты холестерина”, который в полной мере отражает глобальный подход к предотвращению развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, в странах с невысоким доходом, ведь 80% сердечно-сосудистых катастроф ежегодно происходит именно там. Причины этого: плохой контроль факторов риска; низкая доступность адекватной медицинской помощи и слабость системы здравоохранения. Выдающийся канадский эпидемиолог Salim Yusuf в своем выступлении показал, что такие простые и доступные мероприятия, как ограничение натрия с увеличением потребления калия, запрет курения, ограничение загрязнения воздуха, “полипилюля” для контроля артериального давления и ХС ЛНП, очень эффективны для снижения смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых осложнений.

С докладом по полигенным шкалам риска выступил Amit Khera (США). Демонстрируя их значимость для диагностики дислипидемии и атеросклероза, автор отметил, что метод уже используется как элемент генетического консультирования в Бостоне. Высокий полигенный риск сопоставим по влиянию на прогноз с моногенной семейной гиперхолестеринемией или с уже существующей коронарной болезнью сердца.

В рамках пленарного заседания, посвященного атерогенным липопротеидам, Ira Goldberg (США) представил новую концепцию кардиолипотоксичности. В исследованиях на мышах продемонстрировано, что дефицит липопротеинлипазы приводит к формированию “сладкого сердца”, т.е. инфильтрации различных клеток триглицерид-богатыми частицами, а также ретикулярной липемии, эруптивному ксантоматозу. Тем самым доказывается возможность развития нового типа кардиомиопатии и сердечной недостаточности вследствие тяжелой гипертриглице-

ридемии, что требует ее коррекции с помощью современных методов воздействия.

Paul Ridker (США) выступил с докладом по перспективам подавления воспаления для снижения сердечно-сосудистого риска. Напомнив положительные результаты исследования Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Trial (CANTOS) с ингибитором интерлейкина 1 и серии исследований с колхицином, лектор отметил, что в Европейских рекомендациях по профилактике 2021г колхицин получил класс доказательности Ib и анонсировал программу испытаний ингибитора интерлейкина 6 зилтивекимаба. Президент британского общества атеросклероза Charalambos Antoniades продемонстрировал важность периваскулярной жировой ткани, которая создаёт риск коронарных осложнений за счет сосудистого воспаления, даже в отсутствие атеросклеротических изменений, а также отметил, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) усугубляет эти процессы.

В последний день конгресса был проведен симпозиум, посвященный новому в лечении атеросклероза. Sekar Kathiresan (США) представил возможности геномного редактирования, мишенью для применения “генетических ножниц” (кластеризованная система с регулярным чередованием коротких палиндромных повторов CRISPR-ассоциированного белка 9 (CRISPR-Cas9)) является пропротеин-конвертаза субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Исследование на приматах показало, что вслед за однократным воздействием CRISPR-Cas9 происходит стойкое (до 2 лет наблюдения) подавление до 70% концентрации PCSK9 и ХС ЛНП. В 2022г планируется исследование 1 фазы препарата VERVE-101 среди 40 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, в перспективе же среди пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и далее, в случае успеха, среди лиц с высоким риском их развития, т.е. в недалёком будущем можно ожидать существенное влияние на атеросклероз-ассоциированные процессы в организме человека.

Что касается современной гиполипидемической терапии, то в реальном мире положение неидеальное: лишь 20% пациентов очень высокого риска достигают целевого уровня ХС ЛНП, комбинированную терапию используют лишь 10%, хотя ее частота удвоилась, 20% не принимают липид-снижающую терапию вообще. В многочисленных докладах на Конгрессе были представлены разработки новых липотропных средств, в первую очередь анти-РНК препаратов, мишенями для которых являются PCSK9, ANGPTL3, ангиопоэтинподобный белок 4 типа (ANGPTL4), апоСIII, апо(a)-липопротеид(a). В результате их применения происходит мощное снижение ХС ЛНП и/или триглицеридов, а значит в третьей фазе клинических исследований каждого

из них можно ожидать снижения риска развития сердечно-сосудистых исходов. Несомненно, что ближе всех к решению поставленных целей находится недавно зарегистрированный в Российской Федерации препарат “Инклисиран”, малая интерферирующая РНК к PCSK9.

Отдельное заседание было посвящено 2 новым консенсусным статьям EAS. В рамках первого документа описываются особенности течения и лечения периферического атеросклероза. Коллектив авторов во главе с Florian Kronenberg (Австрия) представили консенсус, содержащий важную информацию о липопротеиде(а). Поводом для обновления исходного документа от 2010г послужили данные генетических и эпидемиологических исследований, выявление связи с риском развития аортального стеноза и сахарного диабета, изменение подходов к лечению в виде исключения ниацина и испытания третьей фазы с “Пелакарсеном” — антисмысловым олигонуклеотидом, блокирующим синтез белка апо(а) и как результат — сборку полноценных частиц липопротеиде(а). Важно, что повышенные значения концентрации Лп(а) от 30 до 50 мг/дл признаны “серой зоной”, выше которой риск атеро-

склеротических сердечно-сосудистых осложнений однозначно возрастает, а ниже — отсутствует. До одобрения “Пелакарсена” лицам с высоким уровнем липопротеиде(а) следует модифицировать другие факторы риска и при наличии прогрессирующего атеросклероза применять терапевтический аферез.

Brian Ference (Великобритания) представил очередные данные из UK Biobank (n=445765), показав, что повышение уровня липопротеиде(а) существенно увеличивает жизненный риск сердечно-сосудистых исходов, а для ослабления его атерогенности нужно эффективно снижать ХС ЛНП. Чем позже начинается воздействие на ХС ЛНП, тем в большей степени приходится его снижать. Это мотивирует к раннему определению уровня липопротеиде(а) у каждого человека.

Таким образом, за время работы конгресса представлены обширные данные из различных исследований, направленных на решение глобальной проблемы атеросклеротического бремени. Можно с уверенностью сказать, что прогресс в этой области медицины столь существенен, что мы вправе рассчитывать на снижение смертности от болезней системы кровообращения в скором времени.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (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





Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ