

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

Изменение клинико-ЭхоКГ характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного ИМпСТ

Сравнительный анализ показателей деформации миокарда ЛЖ больных ХСН ишемического и неишемического генеза

Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с ССЗ и у пациентов с ХБП

Сравнительная оценка экспрессии ферментов пути синтеза церамидов *de novo* в жировой ткани сердца и сосудов пациентов с ССЗ

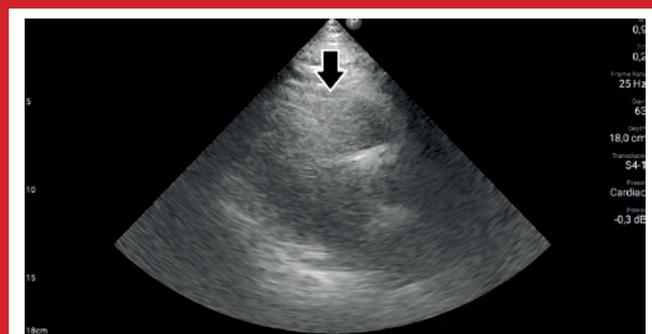
Предикторы ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии

Особенности протокола трансторакального ЭхоКГ-исследования у пациентов с ожирением

Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации

### В ФОКУСЕ:

Инструментальные методы исследования в кардиологии



**Рис. 3.** Трансторакальная ЭхоКГ. Позиция по длинной оси, парастернальный доступ. Стрелкой указана АЖТ. См. на стр. 103.



# Небилет®

Небиволол 5 мг №14, №28

## Высокоселективный $\beta_1$ – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>

-  Эффективное снижение АД<sup>2</sup>
-  Хорошая переносимость<sup>2</sup>
-  Благоприятное воздействие на метаболические показатели<sup>3</sup>



- Один раз в сутки<sup>1</sup>
- Два механизма действия<sup>1</sup>

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

### Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

**Показания к применению:** артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

### Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU\_NEБ\_06\_2022\_V01\_print Дата утверждения 11.2022.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Свидетельство № 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  
РИНЦ (ядро), RSCI**

**Полнотекстовые версии**

всех номеров размещены на сайте  
Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[cardio.medi.ru/66.htm](http://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](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**

[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://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](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 27 (12) 2022**

издается с 1996 г.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

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

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

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

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

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

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

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

*Капиталов 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)

*Ревшвили 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., профессор

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

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

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

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

*Таратухин Е. О.* (Москва)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА**

*Джиоева О. Н.* (Москва) д.м.н.

**Адрес Редакции:**

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Тел. +7 (985) 768 43 18

**Издательство:**

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto: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](mailto:cardiodrug@yandex.ru)

**Выпускающие редакторы** *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

**Научные редакторы** *Морозова Е. Ю., Таратухин Е. О.*

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

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

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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](mailto:partners@scardio.ru)

---

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*

e-mail: [kazamiatin@yandex.ru](mailto:kazamiatin@yandex.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 Science Citation Index

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://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](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

Subscription:  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

Open Access

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

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

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (12) 2022

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

*Bagratt G. Alekyan* (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) Professor

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

*Olga N. Dzhioeva* (Moscow) MScD

## Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

## Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto: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](mailto:cardiodrug@yandex.ru)

**Scientific secretary** *Kirill A. Zamiatin*

e-mail: [kazamiatin@yandex.ru](mailto:kazamiatin@yandex.ru)

**Assistant Managing Editors** *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

**Scientific Editors** *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

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

**Distribution department** *Anna Guseva*

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

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

e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

---

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Николаева А. М., Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В.  
Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А.

Сравнительный анализ показателей деформации миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза

Шишкова Д. К., Матвеева В. Г., Маркова В. Е., Хрячкова О. Н., Индукаева Е. В., Шабаяев А. Р., Фролов А. В., Кутихин А. Г.

Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек

Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Горбатовская Е. Е., Фанаскова Е. В., Иванов С. В., Стасев А. Н., Зинец М. Г., Барбараш О. Л.  
Сравнительная оценка экспрессии ферментов пути синтеза церамидов *de novo* в жировой ткани сердца и сосудов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Каретникова В. Н., Хорлампенко А. А., Осокина А. В., Коцержина А. М., Поликутина О. М., Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Барбараш О. Л.

Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Афонкина М. В., Мартынова О. Ю., Назарова С. С., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рамазанова Т. Ш., Рoshkovskaya Л. В., Жарова А. С., Тришин В. С., Каргатова Г. Ю., Яхнис Е. Я., Пивоваров А. А., Хетагуров М. А., Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В.

Предикторы ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей

Вачев А. Н., Терешина О. В., Дмитриев О. В., Белкин Ю. С., Лебедев П. А.

Факторы риска развития инфаркта миокарда при выполнении операции каротидной эндартерэктомии у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого риска

Гончарова И. А., Панфилов Д. С., Беляева С. А., Козлов Б. Н., Назаренко М. С.

Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты

## ORIGINAL ARTICLES

7 Nikolaeva A. M., Ryabova T. R., Sokolov A. A., Ryabov V. V.  
Twenty-year changes in the clinical and echocardiographic characteristics of patients with early postinfarction remodeling after primary ST-segment elevation myocardial infarction

14 Ilov N. N., Stompel D. R., Boytsov S. A., Palnikova O. V., Nepochurenko A. A.

Comparative analysis of left ventricular strain parameters in patients with heart failure of ischemic and non-ischemic genesis

20 Shishkova D. K., Matveeva V. G., Markova V. E., Khryachkova O. N., Indukaeva E. V., Shabaev A. R., Frolov A. V., Kutikhin A. G.

Quantification of the initial levels of calciprotein particles as a screening marker of mineral homeostasis in patients with cardiovascular disease and in patients with chronic kidney disease

32 Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Ponasenko A. V., Gorbatsovskaya E. E., Fanaskova E. V., Ivanov S. V., Stasev A. N., Zinets M. G., Barbarash O. L.  
Comparative evaluation of the expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway in cardiac adipose tissue and blood vessels of cardiovascular patients

42 Karetnikova V. N., Khorlampenko A. A., Osokina A. V., Kochergina A. M., Polikutina O. M., Golubovskaya D. P., Oleinik I. R., Barbarash O. L.

Role of glycemic control in elective percutaneous coronary interventions in patients with type 2 diabetes

50 Afonkina M. V., Martynova O. Yu., Nazarova S. S., Korotkikh A. V., Lebedev O. V., Artyukhov S. V., Mukhtarov O. Sh., Lider R. Yu., Van Sh., Ramazanova T. Sh., Roshkovskaya L. V., Zharova A. S., Trishin V. S., Kargatova G. Yu., Yakhnis E. Ya., Pivovarov A. A., Khetagurov M. A., Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Yu. B.

Predictors of rethrombosis and death in patients with COVID-19 after lower limb arterial thrombectomy for acute ischemia

57 Vachev A. N., Tereshina O. V., Dmitriev O. V., Belkin Yu. S., Lebedev P. A.

Risk factors for myocardial infarction during carotid endarterectomy in high-risk patients with coronary artery disease

64 Goncharova I. A., Panfilov D. S., Belyaeva S. A., Kozlov B. N., Nazarenko M. S.

Structure of comorbidity in ascending aortic aneurysm

**КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ****CLINIC AND PHARMACOTHERAPY**

Тавлуева Е. В., Савкова О. Н., Зернова Е. В., Бернс С. А., Драпкина О. М.

Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом

74 Tavlueva E. V., Savkova O. N., Zernova E. V., Berns S. A., Drapkina O. M.  
Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke

Олейников В. Э., Голубева А. В., Барменкова Ю. А., Кулюцин А. В., Бурко Н. В., Лукьянова М. В., Донецкая Н. А.

Деформационные характеристики миокарда и вагосимпатический баланс при различных вариантах течения постинфарктного периода на фоне высокодозовой терапии atorvastатином

80 Oleinikov V. E., Golubeva A. V., Barmenkova Yu. A., Kulyutsin A. V., Burko N. V., Lukyanova M. V., Donetskaya N. A.  
Myocardial strain parameters and autonomic balance in various variants of the postinfarction course in patients receiving high-dose atorvastatin therapy

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О., Выжигин Д. А., Носова А. Г., Жукова Л. Г., Филоненко Д. А., Хатькова Е. И.

Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных

89 Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Novosel E. O., Vyzhigin D. A., Nosova A. G., Zhukova L. G., Filonenko D. A., Khatkova E. I.  
Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ****LITERATURE REVIEWS**

Джиоева О. Н., Максимова О. А., Рогожкина Е. А., Драпкина О. М.

Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением

98 Dzhioeva O. N., Maksimova O. A., Rogozhkina E. A., Drapkina O. M.  
Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients

Завадовский К. В., Веснина Ж. В., Анашбаев Ж. Ж., Мочула А. В., Сазонова С. И., Ильюшенкова Ю. Н., Шипулин В. В., Варламова Ю. В., Аншелес А. А., Асланиди И. П., Валиуллина Н. М., Вахромеева М. Н., Володина В. В., Давыдов Г. А., Дризнер Е. А., Знаменский И. А., Карпов Е. Н., Коков А. Н., Кудряшова Н. Е., Минин С. М., Мирзоянц С. Г., Рыжкова Д. В., Садчиков А. А., Сайфуллина Г. Б., Сергиенко В. Б., Смолярчук М. Я., Старикова Е. В., Сухов В. Ю., Талантов С. В., Темпель М. В., Теффенберг Д. В., Томашевский И. О., Трифонова Т. А., Удодов В. Д., Чернов В. И., Шурупова И. В.

Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации 🌐

105 Zavadovsky K. V., Vesnina Zh. V., Anashbaev Zh. Zh., Mochula A. V., Sazonova S. I., Ilyushenkova Yu. N., Shipulin V. V., Varlamova Yu. V., Ansheles A. A., Aslanidi I. P., Valiullina N. M., Vakhromeeva M. N., Volodina V. V., Davydov G. A., Drizner E. A., Znamensky I. A., Karpov E. N., Kokov A. N., Kudryashova N. E., Minin S. M., Mirzoyants S. G., Ryzhkova D. V., Sadchikov A. A., Sayfullina G. B., Sergienko V. B., Smolyarchuk M. Ya., Starikova E. V., Sukhov V. Yu., Talantov S. V., Tempel M. V., Teffenberg D. V., Tomashevsky I. O., Trifonova T. A., Udodov V. D., Chernov V. I., Shurupova I. V.  
Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation 🌐

Емельянчик В. С., Никулина С. Ю., Емельянчик Е. Ю., Протопопов А. В.

Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии 🌐

115 Emelyanchik V. S., Nikulina S. Yu., Emelyanchik E. Yu., Protopopov A. V.  
New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia 🌐

**ИНФОРМАЦИЯ****INFORMATION**

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2022 году 🌐

121 Russian Journal of Cardiology: contents for 2022 🌐

 текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

## Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Николаева А. М., Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В.

**Цель.** Сравнить результаты структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) в раннем периоде инфаркта миокарда (ИМ) за 20 лет деятельности отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска.

**Материал и методы.** В исследование включено две группы пациентов, находившихся на лечении в ОНК в разные периоды времени с интервалом 20 лет. 1 группа — 83 пациента, перенесшие ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST) в 1997-1999гг, 2 группа — 83 пациента с ИМnST от 2019-2020гг. Эхокардиографию выполняли первые 72 ч от момента госпитализации и на 7-10 сут. болезни. По приросту конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ на >15% к 7-10 сут. постинфарктного периода больные были разделены на 2 подгруппы: с ремоделированием (ЛЖР+) и без ремоделирования (ЛЖР-).

**Результаты.** Пациенты 2 группы были старше, с большей долей лиц женского пола в половой структуре и с высокой частотой встречаемости факторов риска ишемической болезни сердца по сравнению с пациентами 1 группы. В раннем постинфарктном периоде среди больных 2 группы реже развивалась острая аневризма ЛЖ, ранняя постинфарктная стенокардия и синдром Дресслера. Доля неблагоприятного ремоделирования ЛЖ у пациентов 1 группы была больше (32,8% vs 17%), а процент обратного — меньше (10% vs 24%),  $p < 0,05$ . При сравнении абсолютных значений КДО, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ и фракции выброса (ФВ) ЛЖ исходно и через 7 дней, а также степени их прироста показано, что интенсивность постинфарктного ремоделирования была более выражена у пациентов 1 группы. Анализ динамики объемов и ФВ ЛЖ показал, что у больных 1 группы отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ (Me  $\Delta$ КДО 12,2%) с ухудшением сократимости ЛЖ к 7 сут. (Me  $\Delta$ КСО 14%), тогда как у пациентов 2 группы на протяжении первых 7 сут. ИМ сохранялись более стабильные величины КДО и КСО ЛЖ,  $p > 0,05$  и увеличение ФВ ЛЖ ( $p = 0,03$ ) перед выпиской.

**Заключение.** В нынешнюю эпоху первичного чрескожного коронарного вмешательства и медикаментозных методов лечения ИМ раннее неблагоприятное ремоделирование ЛЖ развивается реже и отличается менее выраженной дилатацией левых отделов сердца. Ранний постинфарктный период протекает более гладко с меньшим количеством осложнений.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, постинфарктное ремоделирование сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Николаева А. М.\* — м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1632-6342, Рябова Т. Р. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Соколов А. А. — д.м.н., зав. лабораторией ультразвуковых и функциональных методов исследования, ORCID: нет, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tonya\_nikolaeva93@mail.ru

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ИСКА — инфаркт-связанная артерия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖР — левожелудочковое ремоделирование, ОНК — отделение неотложной кардиологии, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОСН — острая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 17.03.2022

Рецензия получена 20.05.2022

Принята к публикации 23.05.2022



**Для цитирования:** Николаева А. М., Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В. Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):4951. doi:10.15829/1560-4071-2022-4951. EDN PMHTGL

## Twenty-year changes in the clinical and echocardiographic characteristics of patients with early postinfarction remodeling after primary ST-segment elevation myocardial infarction

Nikolaeva A. M., Ryabova T. R., Sokolov A. A., Ryabov V. V.

**Aim.** To compare structural and functional left ventricular (LV) changes in the early period of myocardial infarction (MI) within 20 years on the basis of the Emergency Cardiology Department of the Cardiology Research Institute (Tomsk).

**Material and methods.** The study included two groups of patients who were treated at different periods of time with an interval of 20 years. Group 1 included 83 patients who had ST-segment elevation MI (STEMI) in 1997-1999, while group 2 — 83 patients with STEMI from 2019-2020. Echocardiography was performed during the first 72 hours from hospitalization and on the 7-10<sup>th</sup> day. Depending on the increase in LV end-diastolic volume (EDV) by >15% by the 7-10<sup>th</sup> day, the patients were divided into 2 subgroups: with remodeling (LVR+) and without remodeling (LVR-).

**Results.** Patients of the 2<sup>nd</sup> group were older, with a larger proportion of females and with a high incidence of risk factors for coronary artery disease compared with

patients of the 1<sup>st</sup> group. In the early postinfarction period among patients of the 2<sup>nd</sup> group, acute LV aneurysm, early postinfarction angina and Dressler syndrome developed less frequently. The proportion of adverse LV remodeling in patients of the 1<sup>st</sup> group was higher (32,8% vs 17%), and while the percentage of reverse remodeling was lower (10% vs 24%),  $p < 0,05$ . Comparison of the absolute values of LV EDV, end-systolic volume (ESV) and ejection fraction (EF) at baseline and after 7 days, as well as their increase showed higher intensity of post-infarction remodeling in group 1 patients. In patients of the 1<sup>st</sup> group, there was a progression of LV remodeling (Me  $\Delta$ EDV — 12,2%) with a deterioration in LV contractility by the 7<sup>th</sup> day (Me  $\Delta$ ESV — 14%), while in patients of the 2<sup>nd</sup> group during the first 7 days of MI, there were more stable LV EDV and ESV ( $p > 0,05$ ) and an increase in LVEF ( $p = 0,03$ ) before discharge.

**Conclusion.** In the present era of primary percutaneous coronary intervention and pharmacological treatment of MI, early adverse LV remodeling develops less frequently and is characterized by less pronounced left heart dilatation.

**Keywords:** myocardial infarction, heart failure, postinfarction cardiac remodeling.

**Relationships and Activities:** none.

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

Nikolaeva A. M.\* ORCID: 0000-0002-1632-6342, Ryabova T.R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Sokolov A. A. ORCID: none, Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author:  
tonya\_nikolaeva93@mail.ru

**Received:** 17.03.2022 **Revision Received:** 20.05.2022 **Accepted:** 23.05.2022

**For citation:** Nikolaeva A. M., Ryabova T. R., Sokolov A. A., Ryabov V. V. Twenty-year changes in the clinical and echocardiographic characteristics of patients with early postinfarction remodeling after primary ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):4951. doi:10.15829/1560-4071-2022-4951. EDN PMHTGL

Изучение постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца несмотря на то, что является зрелым направлением среди исследовательских тематик в кардиологии, не является закрытым, в котором исследованы все аспекты изменения структуры и функции сердца после инфаркта миокарда (ИМ). В отделении неотложной кардиологии (ОНК) НИИ Кардиологии Томского НИМЦ проблема постинфарктного ремоделирования сердца изучается с 1997г, протокол клинко-инструментальной и лабораторной оценки раннего постинфарктного ремоделирования разработан и внедрен в работу отделения в 1999г [1]. Вместе с тем последние 20 лет лечение больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), равно как первичная профилактика ишемической болезни сердца, значительно изменились [2, 3]. Широкое внедрение методов своевременного экстренного восстановления кровотока в коронарных артериях в рутинную клиническую практику в развитых странах, в т.ч. в России, создание сети медицинских организаций, включающих первичные и региональные сосудистые центры, снизило госпитальную летальность при данной нозологии и изменило клинический портрет больных с ИМ [4-6]. Однако проблема постинфарктного ремоделирования сердца, учитывая высокое распространение на сегодняшний день ишемической сердечной недостаточности (СН), все еще сохраняет свою актуальность [7, 8].

Исследования, в которых изучено изменение клинко-эхокардиографических (ЭхоКГ) характеристик пациентов с ранним постинфарктным ремоделированием сердца после первичного ИМпСТ в течение нескольких десятков лет в условиях одной научной группы, отсутствуют. Целью настоящей работы является изучение динамики клинко-инструментальных характеристик пациентов и структурно-функциональных изменений ЛЖ в раннем периоде первичного ИМпСТ в 20-летнем интервале деятельности ОНК НИИ кардиологии г. Томска.

### Материал и методы

В исследование включено 2 группы пациентов, находившихся на лечении в ОНК в разные пери-

оды с интервалом 20 лет. Первую группу составили 83 пациента, перенесшие ИМпСТ в 1997-1999гг, вторую группу — 83 пациента, госпитализированные в ОНК с 2019-2020гг. Для решения поставленной цели была создана единая база данных, содержащая информацию о клинко-ЭхоКГ портрете всех пациентов. Клиническая характеристика пациентов 1 группы описана подробно ранее [1]. Критерии включения и исследовательский протокол в обеих группах были едиными. В исследование включали пациентов с ИМпСТ, последовательно поступавших в ОНК в течение 24 ч от начала острой ишемии миокарда. Критериями исключения были пациенты с тяжелыми клапанными пороками, кардиогенным шоком, терминальной стадией хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин), фибрилляцией предсердий, ранее перенесенным ИМ и выраженными когнитивными нарушениями. Необходимо отметить, что в 1 группу не включались пациенты с отеком легких. Обе работы одобрены локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Трансторакальная 2D, доплер-ЭхоКГ в обеих группах проводилась одним и тем же специалистом на разных ультразвуковых системах. Исследование у больных 1 группы было выполнено на аппарате Acuson 128 XP/10 (США), а у 2 группы на аппарате GE Vivid E9 с использованием матричного датчика с частотой 1,7-4,6 МГц (M5S). Объемные параметры и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ измеряли в четырехкамерном сечении с использованием формулы "площадь-длина" (1 группа) и модифицированным методом Симпсона (2 группа). Сравнительный анализ основных ультразвуковых показателей проведен по данным ЭхоКГ, выполненным в первые сутки болезни и в подострую фазу (7-10 сут.) ИМ. По приросту конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ >15% к 7-10 сут. постинфарктного периода больные были разделены на две подгруппы: с ремоделированием (ЛЖР+) и без ремоделирования (ЛЖР-) [9, 10].

Таблица 1

## Сравнение клинико-anamnestической характеристики пациентов и стратегии лечения острого ИМпСТ в двух группах

Показатели	Все пациенты			Пациенты с неблагоприятным ЛЖР		
	1997-1999гг N=83	2019-2020гг N=83	p	1997-1999гг N=23	2019-2020гг N=14	p
Возраст, лет	55±10,2	61±10,7	0,001	57±10,31	61±13,07	0,28
Мужской/женский пол, %	86/14	69/31	0,009	95/5	64/36	0,02
Курение, %	72	60	0,12	79	62	0,009
Сахарный диабет, %	8,54	26,51	0,002	0	21	0,03
Гипертоническая болезнь, %	56	93,7	<0,001	58	93	0,02
Ожирение (Кетле ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), %	20	46	0,0003	29	36	0,08
<b>Реперфузионная терапия, %</b>						
Экстренная реперфузионная терапия	87	100	<0,001	100	100	1
Тромболитическая терапия	72	46	0,03	89	43	<0,001
Первичное ЧКВ	15	53	<0,001	11	57	<0,001
Спасительное ЧКВ	8	13	0,24	0	0	1
Отсроченное ЧКВ (>24 ч)	27	0	<0,001	61	0	1
Общее N интервенционных в/в	64	100	<0,001	61	100	<0,001
Q — инфаркт миокарда	90	83	0,14	93	86	0,1
Время реперфузии (мин)	267,5 (215; 340)	240 (180; 320)	0,04	295 (255; 480)	290 (240; 450)	0,6
Передний инфаркт миокарда	59	50,6	0,2	68	71	0,6
<b>Ранние осложнения, %</b>						
<b>Класс тяжести ОСН</b>						
Killip I	65	75	0,12	61	57	0,56
Killip II	35	14,5	<0,001	39	14	<0,001
Нарушение ритма сердца	32	31	0,5	39	43	0,56
Острая аневризма ЛЖ	35	12	<0,001	35	22	0,04
Постинфарктная стенокардия	28	4	<0,001	39	7	<0,001
Синдром Дресслера	8	2	0,052	11	14	0,52
<b>Лекарственная терапия, %</b>						
β-блокаторы	28	96	<0,001	44	93	<0,001
иАПФ/АРА II	29	99	<0,001	17	100	<0,001
Блокаторы кальциевых каналов	13	19	0,24	6	28	<0,001
Диуретики	30	37	0,29	22	78	<0,001
Сердечные гликозиды	2	0	0,12	0	0	1
Пролонгированные нитраты	50	2,4	<0,001	33	7	<0,001
Статины	0	100	<0,001	0	100	<0,001
Аспирин	100	100	1	100	100	1
Блокаторы P2Y <sub>12</sub>	0	100	<0,001	0	100	<0,001

**Сокращения:** АРА — антагонист рецептора ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖР — ремоделирование левого желудочка, ОСН — острая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, p — уровень значимости.

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета STATISTICA 10.0. Полученные данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение и  $Me (Q_{25}-Q_{75})$ , где  $Me$  — медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — нижний и верхний квартили, соответственно. Проверка согласия количественных переменных с нормальным законом проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Шапиро-Уилка. При отсутствии согласия с нормальным распределением статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными

проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, а в случае нормального распределения использовали t-критерия Стьюдента для независимых переменных. Оценка достоверности динамики количественных показателей в зависимых выборках проводилась с использованием критерия Вилкоксона. Категориальные переменные представлены в виде относительных величин, статистическую значимость между ними оценивали с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия переменных между группами считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Сравнение стандартных ультразвуковых параметров у всех пациентов, в подгруппе дезадаптивного ремоделирования и в зависимости от пола**

Все пациенты	1997-1999гг, n=70	2019-2020гг, n=83	p	1997-1999гг, n=70	2019-2020гг, n=83	p
	1 сут.			7 сут.		
КДО ЛЖ (мл)	117 (94; 137)	100 (80; 121)	0,0008	134 (107; 155)	96 (78; 130)	0,0000002
КСО ЛЖ (мл)	57 (42; 69)	46 (31; 60)	0,0004	59 (46; 77)	41 (31; 59)	0,0000002
ФВ ЛЖ, %	51±7,7	56±10,2	0,01	52±8	58±8,9	0,0003
ИНЛС	1,69 (1,56; 1,87)	1,56 (1,25; 1,87)	0,02	1,62 (1,5; 1,8)	1,37 (1,12; 1,75)	0,003
<b>ЛЖР+</b>	n=23	n=14		n=23	n=14	
КДО ЛЖ (мл)	109 (90; 134)	97 (78; 110)	0,1	152 (123; 169)	119 (92; 167)	0,01
КСО ЛЖ (мл)	58 (43; 76)	45 (38; 60)	0,14	77 (59; 97)	55 (42; 75)	0,02
ФВ ЛЖ, %	48±7,7	51±9,3	0,3	47±8,6	52±8,6	0,1
ИНЛС	1,84 (1,5; 2)	1,78 (1,5; 2)	0,9	1,75 (1,6; 1,87)	1,75 (1,43; 1,87)	0,8
<b>Женщины</b>	n=9	n=26		n=9	n=26	
КДО ЛЖ (мл)	93 (88; 104)	78 (71; 86)	0,07	102 (92; 117)	75 (72; 86)	0,002
КСО ЛЖ (мл)	41 (39; 46)	32 (39; 46)	0,0007	47 (36; 55)	31 (25; 38)	0,0007
ФВ ЛЖ, %	55±6,8	60±8,2	0,2	53±7,01	61±7,9	0,02
ИНЛС	1,61 (1,55; 1,71)	1,46 (1,25; 1,62)	0,09	1,62 (1,56; 1,69)	1,37 (1,18; 1,5)	0,02
<b>Мужчины</b>	n=61	n=57		n=61	n=57	
КДО ЛЖ (мл)	119 (95; 138)	109 (91; 125)	0,04	136 (113; 156)	110 (91; 134)	0,00006
КСО ЛЖ (мл)	59 (43; 71)	46 (39; 61)	0,04	66 (46; 80)	44 (36; 67)	0,0002
ФВ ЛЖ, %	51±10,6	54±8,1	0,1	52±9	56±8,3	0,01
ИНЛС	1,69 (1,5; 1,87)	1,62 (1,25; 1,87)	0,16	1,62 (1,5; 1,8)	1,4 (1,06; 1,81)	0,02

**Сокращения:** ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖР — ремоделирование левого желудочка, ФВ — фракция выброса, p — уровень значимости.

**Результаты**

Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов, частота встречаемости ранних осложнений ИМ, стратегии реперфузионной и консервативной терапии в группах приведены в таблице 1. Медиана возраста пациентов в 1 и 2 группах составила 55±10,2 и 61±10,7 лет, соответственно. Согласно представленным данным видно, что за 20 лет существенно возросла встречаемость ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни. Кроме того, увеличился средний возраст пациентов и доля женщин с первичным ИМпСТ. Различия в стратегиях экстренной реперфузионной терапии, как и ожидалось, были существенными в виде полной реализации экстренной реваскуляризации в острую фазу болезни у пациентов 2 группы. Уменьшилось время от начала клиники ИМ до восстановления просвета инфаркт-связанной артерии (ИСКА). Общее время ишемии миокарда 267,5 (215; 320) мин в 1 группе и 240 (180; 320) мин во 2 группе (p=0,04), а в подгруппе больных с ЛЖР+ различия во времени реперфузии миокарда не выявлено.

При сравнении абсолютных значений стандартных параметров, отражающих ремоделирование сердца, выявлена разница в объемных показателях ЛЖ. У пациентов 1 группы КДО ЛЖ исходно и через 7 дней был значимо больше. Подобные отличия

получены и в показателях контрактильной функции ЛЖ в виде низких значений ФВ ЛЖ, большего конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ и индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС). Анализ динамики объемов и ФВ ЛЖ показал, что у больных 1 группы отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ (ΔКДО 12,2%), p<0,0001 с ухудшением сократимости ЛЖ в подостром периоде ИМ (ΔКСО 14%), тогда как у пациентов 2 группы на протяжении первых 7 сут. ИМ сохранялись более стабильные величины КДО и КСО ЛЖ, p>0,05 и к концу острой фазы болезни улучшение контрактильной функции ЛЖ в виде увеличения ФВ ЛЖ, p=0,03. Межгрупповое различие абсолютных значений сравниваемых показателей ЛЖ и их статистическая значимость представлены в таблице 2.

При сравнении 1 и 2 групп больных с ранним дезадаптивным ремоделированием исходно объемы и сократительная функция ЛЖ не различались, тогда как в подостром периоде наблюдалась более выраженная дилатация ЛЖ в 1 группе (табл. 2).

Во 2 группе лица как женского, так и мужского пола в течение всего госпитального периода показали более сохраненные структурно-функциональные показатели сердца (табл. 2).

Кроме того, для более полной и объективной оценки изменения характера ремоделирования ЛЖ

Таблица 3

Сравнение динамики стандартных ультразвуковых параметров у всех пациентов с ИМnST, в подгруппе дезадаптивного ремоделирования и в зависимости пола

Все пациенты	р		ЛЖР+		р	
	1997-1999гг, n=70	2019-2020гг, n=83	1997-1999гг, n=23	2019-2020гг, n=14		
ΔКДО ЛЖ (мл)	12,2 (4,5; 21,7)	4,6 (-8,3; 9,8)	0,00001	24,7 (19,5; 27,2)	18,1 (15,3; 20,3)	0,001
ΔКСО ЛЖ (мл)	14 (-0,38; 21,4)	-2,9 (-15,6; 13,1)	0,0001	24,6 (16,8; 33,7)	20,7 (-17,8; 39,3)	0,1
ΔФВ ЛЖ, %	-0,008±13	2,7±12	0,2	-2,6±16,4	0,8±14,3	0,69
Женщины	n=9		n=26		Мужчины	
	n=9	n=26	n=61	n=57		
ΔКДО ЛЖ (мл)	7,2 (-0,9; 17,4)	-5 (-15,4; 6)	0,03	13,4 (5,4; 21,7)	6,6 (-5,5; 11,8)	0,0005
ΔКСО ЛЖ (мл)	11,1 (-0,7; 19,1)	-10,4 (-21,2; 7,7)	0,05	14 (0,2; 21,6)	-3 (-11,6; 13,9)	0,001
ΔФВ ЛЖ, %	-1,8±5,7	1±11,4	0,5	-0,6±13,5	3,5±12,3	0,09

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖР — ремоделирование левого желудочка, ФВ — фракция выброса, р — уровень значимости.

дополнительно сравнили степень прироста объемных показателей и ФВ ЛЖ в группах. По данным, представленным в таблице 3, видно, что достоверная разница сохраняется также при сравнении степени прироста объемных параметров. При этом такая закономерность распространяется у пациентов с ЛЖР+ и в подгруппе в зависимости от пола. Значимой разницы ΔФВ ЛЖ не выявлено.

На основании динамики КДО и КСО ЛЖ к 7 сут. ИМ выделено 3 типа постинфарктного ремоделирования сердца: обратное (при уменьшении КСО ЛЖ на  $\geq 15\%$  и более от исходного значения) [10, 11], без динамики (при уменьшении или увеличении КДО ЛЖ не  $> 15\%$ ) и неблагоприятное (при приросте КДО ЛЖ на  $15\%$  и более). В 1 группе — обратное развитие миокарда ЛЖ выявлено у 10% пациентов, стабильные значения КДО ЛЖ у 53% и неблагоприятное у 32,8%, во 2 группе 24%, 67% и 17%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

На сегодняшний день, скорее всего, благодаря успешному восстановлению кровотока в ИСКА, раннего назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов и статинов в структуре осложнений ИМ уменьшилась частота развития острой аневризмы ЛЖ, постинфарктной стенокардии ( $p < 0,001$ ) и синдрома Дресслера ( $p = 0,052$ ).

Медикаментозная терапия и частота назначения соответствующих групп препаратов для лечения острого ИМ (ОИМ) представлены в таблице 1, следует отметить высокий уровень внедрения рекомендаций по медикаментозному лечению больных ИМ: иАПФ/антагонисты рецептора ангиотензина II, бета-блокаторов и статинов с одновременным снижением частоты назначения пролонгированных нитратов, сердечных гликозидов.

Проведен корреляционный анализ прироста КДО ЛЖ с факторами, ассоциированными с постинфарктным ремоделированием ЛЖ. Во 2 группе ΔКДО

ЛЖ была связана с пиковым уровнем кардиоспецифических ферментов: с креатинфосфокиназой (КФК) ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,0023$ ), КФК МВ ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,00008$ ) и тропонином I ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,0085$ ), при этом связь со временем ишемии миокарда отсутствовала ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,71$ ). В 1 группе получена взаимосвязь ΔКДО ЛЖ со временем реперфузии ИСКА ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,003$ ), с амплитудой пика КФК ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,003$ ).

В 1 группе выявленная корреляция прироста КДО ЛЖ с показателями объема повреждения миокарда подтверждается множественной линейной регрессией с пошаговым включением факторов, ассоциированных с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ: КФК, время реперфузии, ИНЛС в первые сутки ИМ, исходная ЧСС (КДО ЛЖ adjusted  $R = 0,26$ , КФК  $b^* = 0,32$ , ИНЛС  $b = 0,52$ ,  $p = 0,002$ ). Во 2 группе взаимосвязь прироста КДО ЛЖ с пиковыми значениями кардиоспецифических ферментов, общим временем ишемии миокарда в условиях множественных сравнений теряется.

### Обсуждение

Согласно результатам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) ~17,3 млн человек умерло от заболеваний системы кровообращения в 2013г, что на 41% больше, чем количество смертей в 1990г [12]. Хроническая СН является исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциируется высокой смертностью, инвалидизацией, также частыми госпитализациями, что определяет ее как одну из приоритетных проблем здравоохранения во всем мире [6, 13]. Анализ отечественного регистра ЭПОХА-ХСН показывает, что в нашей стране ИМ является причиной ХСН примерно на 10% чаще, чем 20 лет назад, что, несомненно, связано с улучшением выживаемости этой категории больных [6]. Доказано, что в основе развития и прогрессирования ишемической СН лежит постин-

фарктное ремоделирование ЛЖ, которое характеризуется злокачественным расширением камер сердца и нарушением его насосной функции. В ранее опубликованных работах сообщается, что оно развивается в среднем у 30% больных после ИМпСТ [1, 13, 14].

В последние годы данные регистровых исследований сообщают изменение клинического портрета пациента с ОИМ [15-17]. Проведенный сравнительный анализ показал, что на сегодняшний день пациент с первичным ИМпСТ, поступивший в палату интенсивной терапии, старше, с увеличением доли женщин и высокой частотой встречаемости таких фоновых состояний, как гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Широкая встречаемость модифицируемых факторов риска в настоящее время находит объяснение в повышении качества жизни современного пациента, научно-техническом прогрессе, малоподвижном образе жизни, потреблении доступных высококалорийных продуктов питания и постарении населения. При этом одной из основных причин роста гипертонии и сахарного диабета 2 типа является высокое распространение ожирения, которое в наше время приняло форму эпидемии [12-18]. На естественное течение ишемической болезни сердца также оказало влияние внедрение современных лекарственных препаратов и высокотехнологичной медицинской помощи. Данный тренд в виде характерной динамики описанных факторов риска, существенного увеличения количества интервенционных вмешательств и широкого внедрения в рутинную практику ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, низкомолекулярных гепаринов, статинов, блокаторов ренин-ангиотензивной системы и бета-блокаторов в нашем центре за 20 лет согласуется с результатами как зарубежных (KAMIR (доля ИМпСТ 56,6%), SHWEDENHEART), так и отечественных регистров [2, 16, 17, 19]. Отличием является то, что в обоих регистрах показано постепенное увеличение доли мужчин, помимо этого, в шведском регистре показано уменьшение среднего возраста ИМ. Необходимо отметить, что исходно доля женщин в обоих регистрах была больше, в частности, в шведском регистре составляет 34,1%, что, вероятно, объясняется высоким средним возрастом больных 20 лет назад. Так, ранее проведенный исследователями ОНК сравнительный анализ клинико-анамнестической характеристики пациентов ИМпСТ с данными европейского регистра EHS ACS подтверждает меньшую долю мужчин относительно зарубежных стран [20]. Кроме того, в отечественном регистре РЕКОРД-3 средний возраст пациентов и процент женщин в структуре ИМпСТ сопоставим с результатами данного анализа. Безусловно, основным отличием является и то, что реализация первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в нашей стране не достигает абсолютных значе-

ний в сравнении с западными странами, что связано с территориальными проблемами, большой долей сельского населения и недоступностью для них инвазивной помощи [19]. В связи с этим примерно у половины пациентов проводится тромболитическая терапия в рамках фармако-инвазивной реперфузии ИСКА.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, на сегодняшний день ЭхоКГ портрет пациента с ИМпСТ отличается меньшей степенью дилатации ЛЖ, а также лучшим восстановлением контрактильной функции ЛЖ к концу острой фазы ИМ, чем у когорты больных, перенесших ИМ в 1997-1999гг. Выявленная разница распространяется и при делении на подгруппы в зависимости от гендерной принадлежности и у больных с дезадаптивным постинфарктным ремоделированием ЛЖ. Кроме того, изменилось соотношение типов ремоделирования сердца. На основании полученных данных можно предположить, что в наше время ремоделирование по дилатационному типу развивается реже, а процент больных с обратным ремоделированием ЛЖ к моменту выписки из стационара существенно увеличился. Иными словами, в нынешнюю эпоху первичного ЧКВ и систематического приема "антиремоделирующих" препаратов частота и степень выраженности ремоделирования после ОИМ изменилась.

Отдельное внимание требует обсуждение острой СН (ОСН) при ИМ. Из данного анализа конкретный вывод касательно динамики встречаемости ОСН у пациентов с ранним постинфарктным ремоделированием при ИМпСТ за 20 лет невозможно сделать, учитывая, что в обоих исследованиях критериям исключения явился кардиогенный шок, притом в первую группу не были включены пациенты с отеком легких. Тем не менее представленные здесь данные показывают уменьшение частоты развития ОСН II класса по Killip, которая, более вероятно, обусловлена ранним поступлением пациентов в ЧКВ-центр и проведением своевременного инвазивного вмешательства. Подобные результаты показаны также в шведском регистре ИМпСТ [2]. Некоторые литературные данные сообщают, напротив, увеличение доли пациентов с тяжелой ОСН при ИМ (с 4% в 1992-1996гг до 12-14% в 2001-2014гг) [13]. Последнее объясняется увеличением в возрастной группе больных пожилого возраста, с их более тяжелым клинико-анамнестическим фоном и полиморбидностью.

В данном анализе ранее установленные факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным течением ИМ, не показали связи с развитием дезадаптивного постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Возможно, это свидетельствует о том, что новые методы лечения ИМ полностью реализовали свои возможности, и развитие дезадаптивного ремоделирования ЛЖ

обусловлено действием других факторов, к примеру, особенностями асептического воспаления, процессами восстановительной регенерации, а также генетической предрасположенностью.

**Ограничения исследования.** В сравнительном анализе отсутствуют пациенты с кардиогенным шоком (в обеих группах) и отеком легких (в 1 группе), которые, как правило, являются проявлением более ярко выраженного ремоделирования сердца после ОИМ. Категория больных с кардиогенным шоком представляет наиболее гетерогенную и сложную группу пациентов, что значительно ограничивает исследовательскую деятельность в данном направлении.

Кроме того, были использованы разные методики расчета объемов ЛЖ. В исследовании 1997-1999 гг применяли формулу "площадь-длина", в настоящее время — биплановый метод дисков, согласно последним рекомендациям по количественной оценке камер сердца [21]. Общепринято, что метод "дисков" более предпочтителен для расчета объемов ЛЖ, т.к. лучше учитывает изменение геометрии ЛЖ, однако 20 лет назад не все ультразвуковые сканеры имели соответствующую опцию. В связи с этим при сравнении процессов ремоделирования ЛЖ у исторической и современной групп акцент делали не на абсолютные величины объемов ЛЖ, а на их динамику, более того,

при использовании разных алгоритмов определения объемов ЛЖ разница может нивелироваться небольшой величиной выборки и относительно сохранной геометрией ЛЖ в обеих группах больных [22].

### Заключение

Сравнительный анализ результатов двух исследований, полученных в условиях одного лечебного учреждения и исследовательской группы, показал, что на сегодняшний день клинический портрет пациента ИмпСТ старше в среднем на 5 лет, с высоким индексом коморбидности и большей долей лиц женского пола, чем 20 лет назад.

В нынешнюю эпоху первичного ЧКВ и медикаментозных методов лечения ИМ раннее неблагоприятное ремоделирование ЛЖ развивается реже и отличается менее выраженной дилатацией левых отделов сердца. Несмотря на широкую встречаемость вышеперечисленных традиционных факторов риска коронарной болезни сердца, ранний постинфарктный период протекает более гладко с меньшим количеством осложнений.

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

### Литература/References

- Ryabova TR, Ryabov VV, Sokolov AA, Markov VA. The role of early left ventricular remodeling in the development of CHF in patients with acute anterior myocardial infarction. Serdechnaya nedostatochnost'. 2002;3:130-4. (In Russ.) Рябова Т.Р., Рябов В.В., Соколов А.А., Марков В.А. Роль раннего ремоделирования левого желудочка в формировании ХСН у больных острым передним инфарктом миокарда. Сердечная недостаточность. 2002;3:130-4.
- Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. Eur Heart J. 2017;38(41):3056-65. doi:10.1093/eurheartj/ehx515.
- 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 Failure. 2020;8(2):131-40. doi:10.1016/j.jchf.2019.08.014.
- Grant WR, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. Lancet. 2017;389(10065):156. doi:10.1016/S0140-6736(17)30007-7.
- Johansson S, Rosengren A, Young K, et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17:53. doi:10.1186/s12872-017-0482-9.
- Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know and what we do to. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik S, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. ESC Heart Fail. 2021;8(1):222-37. doi:10.1002/ehf2.13144.
- Im MS, Kim HL, Kim SH, et al. Different prognostic factors according to left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction. In J Cardiol. 2016;22:190-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.100.
- Pezel Th, Besseure des Horts T, Schaaf M, et al. Predictive value of early cardiac magnetic resonance imaging functional and geometric indexes for adverse left ventricular remodeling in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction: A report from the CIRCUS study. Arch Cardiovasc. Dis. 2020;113(11):710-20. doi:10.1016/j.acvd.2020.05.024.
- Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller Ch, et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. Eur Radiol. 2019;29(5):2330-9. doi:10.1007/s00330-018-5875-3.
- Huttin O, Coiro S, Seltun-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;11(12):e0168349. doi:10.1371/journal.pone.0168349.
- Bragazzi NL, Zhong WZ, Shu JS, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. European Journal of Preventive Cardiology. 2020;28(15):1682-90. doi:10.1093/eurjpc/zwaa147.
- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2017.
- Galli A, Lombardi F. Postinfarction Left Ventricular Remodeling: A Prevailing Cause of Heart Failure. Cardiol Res Pract. 2016;2016:2579832. doi:10.1155/2016/2579832.
- Parto P, Lavie JK. Obesity and Cardiovascular Diseases. Curr Probl Cardiol. 2017;42(11):376-94. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.04.004.
- Kim Y, Ahn Y, Chan Cho M, et al. Current status of acute myocardial infarction in Korea. Korean J Intern Med. 2019;34(1):1-10. doi:10.3904/kjim.2018.381.
- Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110(6-7):366-78. doi:10.1016/j.acvd.2017.05.001.
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Myocardial Infarction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Pooled Analysis of 3 Clinical Trials. JACC Heart Fail. 2020;8(8):618-26. doi:10.1016/j.jchf.2020.02.007.
- Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristic of patients and treatment until discharge initial hospitalization. Kardiologija. 2016;56(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16-24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
- Markov VA, Vyshlov EV, Karpov RS. Coronary reperfusion in ST elevation myocardial infarction: problems and solutions. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):53-8. (In Russ.) Марков В.А., Вышлов Е.В., Карпов Р.С. Коронарная реперфузия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: проблемы и решения. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):53-8. doi:10.15829/1560-4071-2015-01-53-58.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Av IV, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Shiller NB, Osipov MA. Clinical echocardiography. M.: MEDpress-inform, 2018.p.344. (In Russ.) Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: МЕДпресс-информ, 2018. p.344. ISBN: 978-5-00030-525-6.

## Сравнительный анализ показателей деформации миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза

Илов Н. Н.<sup>1,2</sup>, Стомпель Д. Р.<sup>1,2</sup>, Бойцов С. А.<sup>3</sup>, Пальникова О. В.<sup>2</sup>, Нечепуренко А. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Провести сравнительный анализ деформационных показателей миокарда левого желудочка (ЛЖ), определяемых методом двухмерного стрейна, у больных хронической сердечной недостаточности (ХСН) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 35\%$  в зависимости от причины ХСН.

**Материал и методы.** В исследование было включено 133 больных ХСН NYHA 3-4 функционального класса с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , принимающих оптимальную медикаментозную терапию. Исходя из причины ХСН, были сформированы 2 группы больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП),  $n=70$ , и неишемической кардиомиопатией (НКМП),  $n=63$ , которым проводилась speckle-tracking эхокардиография.

**Результаты.** У всех пациентов, включенных в исследование, были выявлены значительные сдвиги параметров продольной деформации в большинстве сегментов миокарда, максимально выраженные в базальных и средних отделах ЛЖ. При сравнительном анализе значений максимального систолического продольного стрейна худшие деформационные характеристики у больных ИКМП были выявлены в апикальных ( $p=0,008$ ), а у пациентов с НКМП — в базальных сегментах ЛЖ ( $p=0,046$ ). Изучаемые группы имели сопоставимые значения показателей глобального продольного и циркулярного стрейна ЛЖ ( $p=0,26$ ;  $p=0,67$ ; соответственно).

**Заключение.** Группы больных ХСН ишемического и неишемического генеза, несмотря на сопоставимые значения ФВ ЛЖ, различаются по характеру распределения снижения локальной продольной деформации отдельных сегментов ЛЖ. Худшие деформационные характеристики у больных ИКМП выявляются в апикальных сегментах, а у пациентов с НКМП — в базальных сегментах ЛЖ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, деформация миокарда, левый желудочек.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань; <sup>2</sup>ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Илов Н. Н.\* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Стомпель Д. Р. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Бойцов С. А. — академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Пальникова О. В. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4476-5174, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
nikolay.ilov@gmail.com

ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКМП — неишемическая кардиомиопатия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 30.05.2022

Рецензия получена 25.07.2022

Принята к публикации 18.09.2022



**Для цитирования:** Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А. Сравнительный анализ показателей деформации миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5085. doi:10.15829/1560-4071-2022-5085. EDN PNHJTE

## Comparative analysis of left ventricular strain parameters in patients with heart failure of ischemic and non-ischemic genesis

Ilov N. N.<sup>1,2</sup>, Stompel D. R.<sup>1,2</sup>, Boytsov S. A.<sup>3</sup>, Palnikova O. V.<sup>2</sup>, Nечepurenko A. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To carry out a comparative analysis of left ventricular (LV) strain parameters, determined by the two-dimensional strain imaging in patients with heart failure (HF) with LV ejection fraction (EF)  $\leq 35\%$ , depending on the origin of HF.

**Material and methods.** The study included 133 patients with NYHA class 3-4 HF with LVEF  $\leq 35\%$ , taking optimal therapy. Based on the HF origin, 2 following groups of patients were formed: ischemic cardiomyopathy (ICM) ( $n=70$ ), non-ischemic cardiomyopathy (NICM) ( $n=63$ ). All patients underwent speckle-tracking echocardiography.

**Results.** All patients included in the study showed significant alterations in longitudinal strain parameters in most myocardial segments, most pronounced in the basal and middle parts of the LV. Comparative analysis of the peak systolic longitudinal strain showed the worst characteristics in patients with ICM were found in the apical segments ( $p=0,008$ ), and in patients with NICM, in the basal segments of the LV ( $p=0,046$ ). The studied groups had comparable LV global longitudinal and circumferential strain ( $p=0,26$ ;  $p=0,67$ ; respectively).

**Conclusion.** Groups of patients with HF of ischemic and non-ischemic origin, despite comparable LVEF values, differ in the distribution of the decrease in local

longitudinal strain of LV segments. The worst strain characteristics in patients with ICM and NICM are detected in LV apical and basal segments, respectively.

**Keywords:** heart failure, myocardial strain, left ventricle.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan; <sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; <sup>3</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ilov N. N.\* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Stompel D. R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Palnikova O. V. ORCID: 0000-0002-4476-5174, Nечepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

\*Corresponding author:  
nikolay.ilov@gmail.com

Received: 30.05.2022 Revision Received: 25.07.2022 Accepted: 18.09.2022

heart failure of ischemic and non-ischemic genesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5085. doi:10.15829/1560-4071-2022-5085. EDN PHHJTE

For citation: Ilov N. N., Stompel D. R., Boytsov S. A., Palnikova O. V., Nechepurenko A. A. Comparative analysis of left ventricular strain parameters in patients with

## Ключевые моменты

- Группы больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) ишемического и неишемического генеза различаются по характеру распределения снижения локальной продольной деформации отдельных сегментов ЛЖ.
- По результатам speckle-tracking эхокардиографии у больных ишемической кардиомиопатией преобладает снижение деформационных характеристик миокарда апикальных сегментов. Для неишемической кардиомиопатии характерны выраженные нарушения деформации в базальных сегментах ЛЖ.

## Key messages

- Groups of patients with heart failure with reduced ejection fraction of ischemic and non-ischemic genesis differ in the distribution of the decrease in local longitudinal strain of LV segments.
- According to speckle-tracking echocardiography in patients with ischemic cardiomyopathy, a decrease in the myocardium strain of the apical segments prevails. Non-ischemic cardiomyopathy is characterized by pronounced strain decrease in the LV basal segments.

Распространенность синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно растёт. Согласно последним эпидемиологическим данным, ХСН страдает 1-2% всего взрослого населения развитых стран, а в возрасте старше 70 лет частота ХСН достигает >10% [1]. По оценкам экспертов около половины этой когорты составляют больные ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов, установление причины ХСН является первым шагом, имеющим решающее значение для планирования обоснованной терапии [1, 2]. В ряде исследований было отмечено, что больные ишемической кардиомиопатией (ИКМП) — ХСН ишемического генеза чаще повторно обращаются за стационарной помощью, имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти [3] и общую летальность [4], что может объясняться различиями в структурно-функциональном состоянии миокарда сердца и, в частности, ЛЖ. Имеющиеся работы, опирающиеся на результаты трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), свидетельствуют о значительном расширении камер сердца и тотальном ухудшении сократимости ЛЖ, характерных для всей когорты больных ХСНнФВ [2]. Имеющаяся ультразвуковая методика speckle-tracking ЭхоКГ позволяет провести комплексную оценку сократимости желудочков, исследуя утолщение стенок в радиальном направлении и укорочение в продольном и циркулярном направлении. Работы, посвященные изуче-

нию показателей деформации продольных и циркулярных волокон миокарда ЛЖ у больных ХСНнФВ, немногочисленны, что в сочетании с потенциальной возможностью получить дополнительную диагностическую информацию для разработки индивидуального подхода к ведению больных ХСНнФВ [5] может указывать на актуальность данного оригинального исследования.

Целью настоящего исследования стало проведение сравнительного анализа показателей деформации продольных и циркулярных волокон миокарда ЛЖ у больных ХСНнФВ с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  в зависимости от происхождения ХСН.

## Материал и методы

**Отбор больных.** Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г).

Набор больных проводился в период с 2018 по 2021гг. В исследование включались больные ХСН NYHA 3-4 функционального класса с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение, как минимум, трех последних месяцев, которым планировалось проведение имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Из исследования исключались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, клапанной болезнью сердца и верифицированными наследственными

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клинический показатель	Все больные (n=133)	Больные ИКМП (n=70)	Больные НКМП (n=63)	P <sub>3-4</sub>
1	2	3	4	5
Возраст, лет	55 (50; 61)	59 (55; 64)	53 (49; 57)	0,01
Мужской пол, n (%)	78 (59)	41 (58)	37 (59)	0,18
ПИКС, n (%)	55 (41)	55 (79)	0	0,0001
АГ, n (%)	54 (41)	33 (47)	21 (34)	0,0001
Сахарный диабет, n (%)	15 (11)	8 (12)	7 (11)	0,22
Ожирение, n (%)	36 (27)	20 (28)	16 (26)	0,39
Мозговой инсульт, n (%)	6 (5)	2 (3)	4 (7)	0,21
ХБП, n (%)	48 (36)	25 (35)	23 (36)	0,1
Анемия, n (%)	6 (5)	2 (3)	4 (7)	0,18
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	25 (19)	14 (20)	11 (18)	0,21
ФП (постоянная форма), n (%)	5 (4)	3 (4)	2 (3)	0,39
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (25; 33)	30 (25; 34)	29 (25; 33)	0,40
<b>Получаемая медикаментозная терапия</b>				
β-адреноблокаторы, n (%)	133 (100)	70 (100)	63 (100)	0,99
иАПФ/АРА II, n (%)	90 (68)	48 (69)	42 (67)	0,87
АРНИ, n (%)	43 (32)	22 (31)	21 (33)	0,82
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	119 (89)	62 (88)	57 (90)	0,15
Петлевые диуретики, n (%)	129 (97)	67 (96)	62 (98)	0,89
Соталол, n (%)	21 (16)	8 (12)	13 (20)	0,19
Амлодипин, n (%)	43 (32)	25 (35)	18 (29)	0,15
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	67 (50)	67 (96)	0	0,0001

**Примечание:** данные представлены в виде Me (Q1; Q3), если не указано иное.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты к рецепторы ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, НКМП — неишемическая кардиомиопатия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

каналопатиями. Критерием исключения также являлось наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности), наличие выраженных нарушений ритма сердца, манифестирующих в период госпитализации.

После проверки на соответствие критериям включения/исключения в исследование было включено 133 больных. Ишемический генез ХСН устанавливался по клинико-анамнестическим данным и результатам ранее проведенной коронароангиографии. В случае наличия стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий пациента относили в группу ИКМП. В остальных случаях после исключения других заболеваний, которые могут приводить к ХСН, выставлялся диагноз "дилатационная кардиомиопатия", этих больных относили в группу неишемической кардиомиопатии (НКМП).

Включенные в исследование больные ИКМП были старше и чаще имели артериальную гипертензию (табл. 1).

**Анализ ЭхоКГ.** Всем пациентам двумя экспертами в условиях нормосистолии проводилась speckle-tracking ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспер-

ного класса EPIQ 5 (Philips, Нидерланды). Обязательным условием было наличие синусового ритма во время проведения исследования. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. Для анализа механики ЛЖ регистрировали кинопетли из 3 сердечных циклов при частоте кадров не <60 в сек из парастернальной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана и верхушки. Затем проводилась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии speckle-tracking imaging с использованием аналитической программы (EchoPAC, GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки, автоматически "замораживались" в конце систолы, и проводилось оконтуривание границ эндокарда.

**Статистический анализ.** Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с ис-

Таблица 2

## Показатели регионарной продольной и глобальной продольной и циркулярной деформации миокарда (%)

Область ЛЖ	Референсные значения, М (SD) [6, 7]	У всех пациентов (n=133), Ме (Q1; Q3)	Больные ИКМП (n=70), Ме (Q1; Q3)	Больные НКМП (n=63), Ме (Q1; Q3)	P <sub>4-5</sub>
1	2	3	4	5	6
Передняя стенка	-16,8 (4,3)	-7,3 (-9,8; -4,9)	-8,9 (-7,0; -4,3)	-9,6 (-7,5; -4,7)	0,75
Нижняя стенка	-17,0 (4,0)	-6,5 (-8,9; -5,0)	-8,2 (-6,5; -4,1)	-10,7 (-7,0; -5,3)	0,55
Септальная стенка	-16,0 (4,1)	-6,3 (-8,7; -4,9)	-8,4 (-6,0; -4,2)	-9,0 (-7,6; -5,4)	0,31
Боковая стенка	-16,5 (4,1)	-7,1 (-9,1; -4,6)	-8,6 (-6,2; -4,0)	-10,2 (-7,4; -4,2)	0,37
<b>Базальные сегменты</b>					
Передний	-17,7 (4,1)	-5,5 (-9,5; -3,2)	-5,9 (-8,8; -3,7)	-4,7 (-7,5; -1,2)	0,041
Передне-септальный	-13,9 (4,5)	-8,0 (-10,1; -3,5)	-8,0 (-10,1; -3,7)	-7,5 (-10,5; -3,1)	0,67
Нижне-септальный	-14,6 (3,9)	-7,0 (-9,2; -4,3)	-5,5 (-9,0; -2,9)	-7,5 (-9,3; -6,0)	0,4
Нижний	-15,9 (3,9)	-7,1 (-10,7; -4,3)	-6,0 (-10,7; -3,7)	-7,2 (-11,0; -5,5)	0,63
Нижне-боковой	-17,0 (4,0)	-6,7 (-10,5; -3,6)	-7,9 (-12,4; -3,8)	-4,4 (-8,3; -3,1)	0,29
Передне-боковой	-19,2 (3,7)	-6,0 (-8,5; -4,2)	-6,4 (-8,4; -4,2)	-5,3 (-8,8; -3,6)	0,41
Все базальные сегменты	-16,2 (4,3)	-6,4 (-8,9; -4,5)	-7,1 (-8,9; -4,5)	-5,9 (-6,7; -3,8)	0,046
<b>Средние сегменты</b>					
Передний	-17,4 (3,6)	-6,1 (-9,2; -4,7)	-8,2 (-6,2; -4,5)	-12,5 (-5,8; -4,7)	0,45
Передне-септальный	-17,1 (3,5)	-4,8 (-7,6; -2,6)	-7,3 (-3,9; -2,2)	-8,2 (-5,2; -2,4)	0,43
Нижне-септальный	-17,9 (3,5)	-5,2 (-6,9; -4,0)	-6,6 (-5,0; -4,0)	-7,4 (-6,0; -3,7)	0,57
Нижний	-17,3 (3,7)	-5,2 (-7,6; -3,9)	-7,6 (-5,3; -3,4)	-9,2 (-5,1; -3,8)	0,98
Нижне-боковой	-17,0 (3,8)	-6,2 (-9,8; -4,4)	-10,0 (-6,9; -4,0)	-8,5 (-6,0; -4,7)	0,44
Передне-боковой	-16,4 (3,5)	-6,1 (-8,8; -4,7)	-8,5 (-6,3; -4,0)	-12,4 (-7,1; -4,5)	0,44
Все средние сегменты	-17,3 (3,6)	-6,2 (-7,6; -4,5)	-7,2 (-5,9; -4,1)	-7,9 (-6,4; -4,2)	0,68
<b>Апикальные сегменты</b>					
Передний	-14,3 (4,7)	-8,6 (-12,4; -5,1)	-10,1 (-6,8; -4,7)	-14,8 (-11,9; -6,4)	0,11
Передне-септальный	-16,1 (3,9)	-7,2 (-10,5; -4,7)	-9,3 (-6,8; -4,0)	-10,6 (-8,6; -5,7)	0,049
Нижне-септальный	-17,8 (3,9)	-7,4 (-10,7; -4,7)	-10,0 (-6,7; -3,7)	-14,0 (-8,8; -7,0)	0,01
Нижний	-17,6 (4,3)	-6,7 (-9,7; -4,5)	-8,4 (-5,6; -3,9)	-13,3 (-7,8; -5,2)	0,04
Нижне-боковой	-15,5 (4,3)	-8,2 (-11,5; -4,0)	-11,0 (-6,8; -3,3)	-13,2 (-8,9; -7,4)	0,025
Передне-боковой	-14,6 (4,0)	-7,0 (-10,4; -3,8)	-9,1 (-6,3; -2,6)	-12,8 (-9,4; -6,3)	0,002
Все апикальные сегменты	-16,4 (4,3)	-7,7 (-10,9; -5,3)	-9,6 (-6,0; -4,0)	-12,5 (-9,0; -7,0)	0,008
GLS	-19,7 (-20,4; -18,9)	-6,9 (-5,8; -8,7)	-8,3 (-6,5; -5,3)	-9,1 (-7,6; -6,1)	0,26
GCS	-23,3 (-24,6; -22,1)	-9,4 (-11,9; -6,4)	-11,0 (-8,4; -6,4)	-12,5 (-10,0; -5,8)	0,67

**Примечание:** данные представлены в виде Ме (Q1; Q3), если не указано иное.

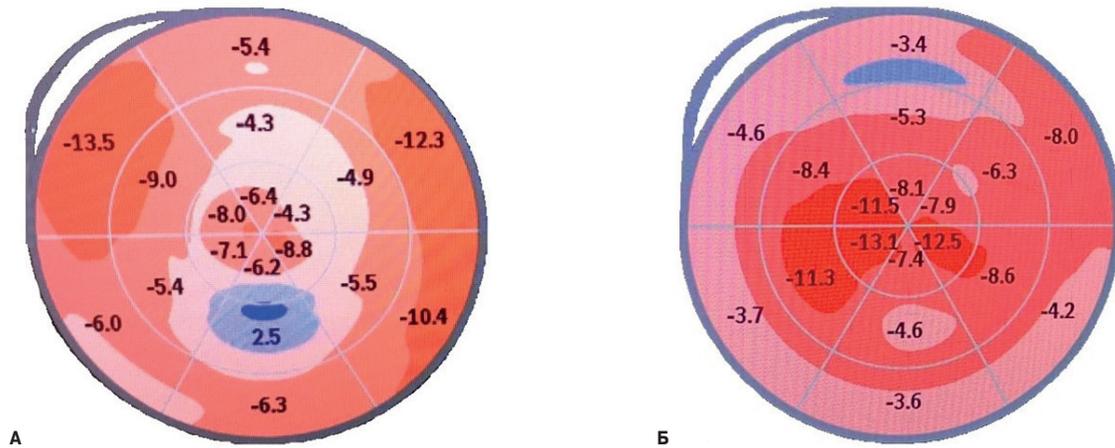
**Сокращения:** ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКМП — неишемическая кардиомиопатия, GLS — глобальный продольный стрейн, GCS — глобальный циркулярный стрейн.

пользованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Описание и сравнение количественных показателей выполнялось с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывались с помощью средней арифметической (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нор-

мальности распределения указывались значения медианы (Ме), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3), показатели сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты

У всех пациентов, включенных в исследование, было выявлено значительное снижение параметров продольной деформации ЛЖ в большинстве сегментов миокарда, максимально выраженное на уровне базальных сегментов и папиллярных мышц (табл. 2).



**Рис. 1.** Характер распределения регионарного продольного стрейна на 18-сегментарной модели ЛЖ ("бычий глаз") двух пациентов из сравниваемых групп. Для пациентов ИКМП было характерно максимальное снижение продольных стрейнов в апикальных сегментах (А), в группе НКМП худшие показатели продольной деформации миокарда ЛЖ выявлены в базальных сегментах (Б).

При сравнительном анализе значений максимального систолического продольного стрейна худшие деформационные характеристики у больных ИКМП были выявлены в апикальных ( $p=0,008$ ), а у пациентов с НКМП — в базальных сегментах ЛЖ ( $p=0,046$ ) (рис. 1). Изучаемые группы имели сопоставимые значения показателей глобального продольного и циркулярного стрейна ЛЖ.

### Обсуждение

В исследовании была проведена сравнительная оценка показателей деформации продольных и циркулярных волокон миокарда ЛЖ у больных с выраженной сердечной недостаточностью в зависимости от причины ХСН. На наш взгляд, заслуживают обсуждения зарегистрированные паттерны снижения показателей деформации миокарда. Так, у больных ИКМП было верифицировано выраженное снижение деформационных характеристик миокарда апикальных сегментов. Данный паттерн может быть связан с более плохим прогнозом, традиционно ассоциированным с течением ХСН ишемического происхождения. Хорошо известно, что миокардиальные волокна накапливают потенциальную энергию во время систолы и что высвобождение этой энергии во время очень ранней диастолы ускоряет релаксацию ЛЖ. Этот феномен, названный эластической отдачей, осуществляется благодаря инерционным усилиям, возникающим при сокращении апикальных сегментов ЛЖ [8]. Нарушения сократимости этой области могут привести к тяжелой диастолической дисфункции и ухудшению коронарной перфузии, что приобретает особое значение при исходно скомпрометированном кровотоке в коронарных артериях.

Согласно полученным результатам, для НКМП было характерно преобладание нарушений деформа-

ции в базальных сегментах ЛЖ. Похожие изменения были описаны исследователями при миокардитах [9], инфильтративных кардиомиопатиях, как проявление повреждения миокарда у больных новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [10]. При проведении магнитно-резонансного исследования сердца у большинства реконвалесцентов COVID-19 выявлялся фиброз и миокардиальный отек преимущественно базальных и средних сегментов ЛЖ [11]. Zuo H, et al., изучив результаты speckle-tracking ЭхоКГ 84 больных ХСН (конечно-диастолический размер ЛЖ  $>55$  мм, ФВ ЛЖ  $<45\%$ ), также обнаружили, что больные НКМП в сравнении с пациентами ИКМП имели более высокие значения продольного стрейна в апикальных ( $-11,8 \pm 5,4\%$  vs  $-9,3 \pm 4,9\%$ ,  $p=0,027$ ) и низкие показатели в базальных сегментах ЛЖ ( $-6,8 \pm 3,7\%$  vs  $-9,1 \pm 3,8\%$ ,  $p=0,008$ ) [12]. Павлюкова Е. Н. и др. на небольшой когорте больных ХСН продемонстрировали, что у больных с дилатационной кардиомиопатией глобальная деформация ЛЖ по окружности на уровне базальных сегментов в систолу снижена по сравнению со значениями этих показателей у пациентов с ИКМП. Авторам не удалось обнаружить существенных различий в глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении [13].

Несмотря на малочисленность описанных случаев, схожесть полученных результатов заставляет задуматься о возможной повышенной восприимчивости базальных регионов ЛЖ к воспалительным или системным стрессорам [14]. Такое локальное ремоделирование может поддерживаться залегающей в атриоventрикулярной борозде эпикардиальной жировой тканью, объем которой коррелирует с уровнем профибротических факторов [8].

**Ограничения исследования.** К ограничениям исследования можно отнести одноцентровый характер, а также тот факт, что speckle-tracking ЭхоКГ прово-

дилась только при отсутствии нарушений ритма во время проведения исследования.

### Заключение

Результаты проведенного исследования указывают на то, что группы больных ХСНнФВ ишемического и неишемического генеза различаются по характеру распределения снижения локальной про-

дольной деформации отдельных сегментов ЛЖ. Худшие деформационные характеристики у больных ИКМП выявляются в апикальных сегментах, а у пациентов с НКМП — в базальных сегментах ЛЖ.

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

### Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Tymińska A, Ozierański K, Balsam P, et al. Ischemic Cardiomyopathy versus Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy in Patients with Reduced Ejection Fraction — Clinical Characteristics and Prognosis Depending on Heart Failure Etiology (Data from European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *Biology (Basel)*. 2022;11:341. doi:10.3390/biology11020341.
- Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Clinical Predictors of Occurrence of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Reduced Left Ventricle Ejection Fraction. Results of Single-Center Prospective Study. *Kardiologia*. 2021;61(5):32-40. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Клинические предикторы возникновения желудочковых тахикардий у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Результаты одноцентрового проспективного исследования. *Кардиология*. 2021;61(5):32-40. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1480.
- Beiert T, Straesser S, Malotki R, et al. Increased mortality and ICD therapies in ischemic versus non-ischemic dilated cardiomyopathy patients with cardiac resynchronization having survived until first device replacement. *Arch Med Sci AMS*. 2019;15:845. doi:10.5114/aoms.2018.75139.
- Mandoli GE, Pastore MC, Benfari G, et al. New echocardiographic indices of shift to biventricular failure to optimize risk stratification of chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2022;9:476-85. doi:10.1002/ehf2.13722.
- Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2010;11:176-83. doi:10.1093/ejehocardi/jep194.
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, et al. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):13-9. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В. и др. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):13-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19.
- Ha SJ, Woo JS, Kwon SH, et al. Acute regional myocarditis with normal ventricular wall motion diagnosed by two-dimensional speckle tracking imaging. *Korean J Intern Med*. 2013;28:732. doi:10.3904/kjim.2013.28.6.732.
- Stöbe S, Richter S, Seige M, et al. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:1549-66. doi:10.1007/s00392-020-01727-5.
- Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Imaging* 2020;13:2330-9. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.004.
- Zuo H, Zhang Y, Ma F, et al. Myocardial Deformation Pattern Differs between Ischemic and Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy: The Diagnostic Value of Longitudinal Strains. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46:233-43. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.006.
- Pavlyukova EN, Trubina EV, Karpov RS. Left ventricle strain/strain rate in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *The Siberian medical journal*. 2012;27(3):37-42. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии "след пятна". *Сибирский медицинский журнал*. 2012;27(3):37-42.
- Esposito R, Galderisi M, Santoro C, et al. Prominent longitudinal strain reduction of left ventricular basal segments in treatment-naïve Anderson-Fabry disease patients. *Eur Hear J Cardiovascular Imaging*. 2019;20:438-45. doi:10.1093/ehjci/jej108.



## Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек

Шишкова Д. К., Матвеева В. Г., Маркова В. Е., Хрячкова О. Н., Индукаева Е. В., Шабаев А. Р., Фролов А. В., Кутихин А. Г.

**Цель.** Оценить исходную концентрацию кальций-фосфатных бионов (КФБ), являющихся сквенджером избыточного кальция и фосфора, в крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек в сравнении с условно здоровыми донорами крови.

**Материал и методы.** В исследование было включено 308 субъектов: 1) 88 участников эпидемиологического исследования PURE, не имеющих гемодинамически значимого каротидного атеросклероза и симптоматического коронарного атеросклероза; 2) 88 пациентов с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), потребовавшей каротидной эндартерэктомии; 3) 88 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), потребовавшей чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; 4) 63 пациента с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП5). У пациентов в сыворотке определяли базовые биохимические показатели минерального гомеостаза (уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, общего белка, альбумина и фетуина-А) и исходную концентрацию КФБ в сыворотке крови при помощи флуоресцентно меченного бисфосфоната OsteoSense 680EX методом проточной цитометрии.

**Результаты.** В сравнении со всеми остальными категориями пациентов условно здоровые доноры крови характеризовались наибольшей концентрацией КФБ в сыворотке (249 КФБ/мкл), что свидетельствует о сохранной способности крови к компенсации нарушений минерального гомеостаза путем агрегации избыточного кальция и фосфора с кислыми белками. Сниженная исходная концентрация КФБ у пациентов с ЦВБ (170 КФБ/мкл), ИБС (139 КФБ/мкл) и ХБП5 (193-203 КФБ/мкл) указывала на нарушение способности агрегировать избыточный кальций и фосфор, что также было отражено повышенным уровнем ионизированного кальция в крови.

**Заключение.** Пациенты с ЦВБ, ИБС и ХБП5 характеризуются сниженной исходной концентрацией КФБ в крови в сравнении с условно здоровыми донорами, что в сочетании с повышенным уровнем ионизированного кальция и сниженным уровнем альбумина позволяет предположить истощение кальций-связывающей способности сыворотки у пациентов с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, минеральный гомеостаз, кальций, фосфор, кальций-фосфатные бионы, проточная цитометрия.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Шишкова Д. К.\* — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0002-1518-3888, Матвеева В. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4146-3373, Маркова В. Е. — м.н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0002-6652-5745, Хрячкова О. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Индукаева Е. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Шабаев А. Р. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9734-8462, Фролов А. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-2366-6545, Кутихин А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, КФБ — кальций-фосфатные бионы, МКИ — межквартильный интервал, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХКС — хронический коронарный синдром, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, OsteoSense 680EX — флуоресцентно меченый бисфосфонат, TBS — Tris-буферный раствор.

Рукопись получена 17.05.2022

Рецензия получена 05.07.2022

Принята к публикации 12.07.2022



**Для цитирования:** Шишкова Д. К., Матвеева В. Г., Маркова В. Е., Хрячкова О. Н., Индукаева Е. В., Шабаев А. Р., Фролов А. В., Кутихин А. Г. Количественная оценка исходной концентрации кальций-фосфатных бионов как скринингового маркера минерального гомеостаза крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с хронической болезнью почек. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5064. doi:10.15829/1560-4071-2022-5064. EDN JBWAQ

## Quantification of the initial levels of calciprotein particles as a screening marker of mineral homeostasis in patients with cardiovascular disease and in patients with chronic kidney disease

Shikhova D. K., Matveeva V. G., Markova V. E., Khryachkova O. N., Indukaeva E. V., Shabaev A. R., Frolov A. V., Kutikhin A. G.

**Aim.** To evaluate the initial concentration of calciprotein particles (CPPs), which are scavengers of excessive calcium and phosphate, in patients with cardiovascular disease and in patients with chronic kidney disease as compared with the healthy volunteers.

**Material and methods.** The study included 308 individuals as follows: 1) 88 participants of the PURE study without hemodynamically relevant carotid atherosclerosis and symptomatic coronary atherosclerosis; 2) 88 patients with cerebrovascular disease (CVD) who required carotid endarterectomy; 3) 88 patients with

coronary artery disease (CAD) who required percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery; 4) 63 patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD). We measured following mineral homeostasis parameters: total and ionized calcium, phosphate, total protein, albumin, and fetuin-A. Then, we determined a baseline serum CPP concentration by flow cytometry using a fluorescent-labeled bisphosphonate OsteoSense 680EX.

**Results.** In comparison with other patients, healthy volunteers had the highest serum CPP concentration (249 CPPs/ $\mu$ L), indicating the retained ability to compensate

mineral homeostasis disturbances by aggregation of excessive calcium and phosphate with acidic proteins (mineral chaperones). Reduced serum CPP concentration in patients with CVD (170 CPPs/ $\mu$ L), CAD (139 CPPs/ $\mu$ L), and stage 5 CKD (193-203 CPPs/ $\mu$ L) showed impaired aggregation of excessive serum calcium and phosphate, which was also reflected by an increased level of blood ionized calcium.

**Conclusion.** Patients with CVD, CAD, and stage 5 CKD have lower serum CPP concentration than healthy individuals. In combination with elevated ionized calcium and reduced albumin, this suggests the depletion of calcium binding buffers in the serum of patients with cardiovascular and renal diseases.

**Keywords:** cardiovascular diseases, mineral homeostasis, calcium, phosphate, calciprotein particles, flow cytometry.

**Relationships and Activities:** none.

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

Shishkova D. K.\* ORCID: 0000-0002-1518-3888, Matveeva V. G. ORCID: 0000-0002-4146-3373, Markova V. E. ORCID: 0000-0002-6652-5745, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Indukaeva E. V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Shabaev A. R. ORCID: 0000-0002-9734-8462, Frolov A. V. ORCID: 0000-0003-2366-6545, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857.

\*Corresponding author:

shishkovadk@gmail.com

**Received:** 17.05.2022 **Revision Received:** 05.07.2022 **Accepted:** 12.07.2022

**For citation:** Shishkova D. K., Matveeva V. G., Markova V. E., Khryachkova O. N., Indukaeva E. V., Shabaev A. R., Frolov A. V., Kutikhin A. G. Quantification of the initial levels of calciprotein particles as a screening marker of mineral homeostasis in patients with cardiovascular disease and in patients with chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5064. doi:10.15829/1560-4071-2022-5064. EDN JBEWAQ

### Ключевые моменты

- Нарушение минерального гомеостаза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциировано с повышением молярной концентрации ионизированного кальция и фосфора.
- Измерение концентрации кальций-фосфатных бионов методом проточной цитометрии в сыворотке крови выявило снижение их концентрации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сравнении с условно здоровыми донорами крови.

### Key messages

- Impairment of mineral homeostasis in cardiovascular patients is associated with an increase in the molar concentration of ionized calcium and phosphate.
- Measurement of the serum concentration of calciprotein particles' by flow cytometry revealed a decrease in their concentration in cardiovascular patients compared with healthy volunteers.

Нарушения минерального гомеостаза в зависимости от своей тяжести могут привести к повышению уровней ионизированного кальция и фосфора до "высоких нормальных" значений или даже к превышению их физиологической нормы. Эпидемиологические исследования показали, что "высокие нормальные" уровни ионизированного кальция и фосфора ассоциированы с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ) [1], а также микрососудистой дисфункции [2], которая коррелирует с относительно высокой вероятностью острых сердечно-сосудистых событий, хронической сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

Помимо системы кальциетропных и фосфотропных гормонов и их рецепторов, а также ионов магния, уровень ионизированного кальция в крови контролируется циркулирующими кислыми белками — так называемыми минеральными шаперонами [4], которые связывают положительно заряженные ионы кальция за счет отрицательно заряженных аминокислот в своей структуре. Основными минеральными шаперонами сыворотки крови человека являются

ся альбумин (до 60% всех белков крови) и фетуин-А, который обладает чрезвычайно высокой емкостью связывания как ионов кальция, так и зарождающихся фосфорнокальциевых кластеров [5]. По аналогии с "высоким нормальным" уровнем кальция и фосфора, "низкий нормальный" уровень альбумина и фетуина-А также ассоциирован с повышенным риском развития ИМ, ИИ и сердечно-сосудистой смерти [6]. В результате связывания фетуина-А с фосфатом кальция происходит формирование кальципротеиновых мономеров и наноразмерных частиц — кальций-фосфатных бионов (КФБ), также называемых кальципротеиновыми частицами, агрегирующих избыточный ионизированный кальций и фосфат-анионы и выводящих их из кровотока [7]. Эксперименты по моделированию влияния КФБ на сосудистую стенку показали, что данные частицы интернализируются эндотелиальными клетками, вызывая их гибель посредством пермеабиллизации лизосомальной мембраны [7] и способствуя формированию провоспалительного микроокружения, приводящего к развитию дисфункции эндотелия [8] и формированию неинтимы [7, 8]. Таким образом, КФБ, с одной стороны, выполняют жизненно важную функцию системных сквенджером избыточного кальция и фосфора, а с другой — способствуют развитию

дисфункции эндотелия, являющейся обязательным триггером развития атеросклероза.

В последние годы был разработан метод прямой детекции (определения исходной концентрации) КФБ в сыворотке или плазме крови при помощи связывания КФБ флуоресцентно меченым бисфосфонатом (OsteoSense 680EX) в сочетании с дифференциальным окрашиванием имеющих сходную размерность внеклеточных везикул липофильным мембранным красителем РКН67 [9]. Несмотря на активное использование этого метода у пациентов с требующей гемодиализа хронической болезнью почек (ХБП) [10, 11], количественного измерения КФБ в сыворотке крови пациентов с ССЗ, тем более в контексте иных нарушений минерального гомеостаза, до настоящего времени проведено не было.

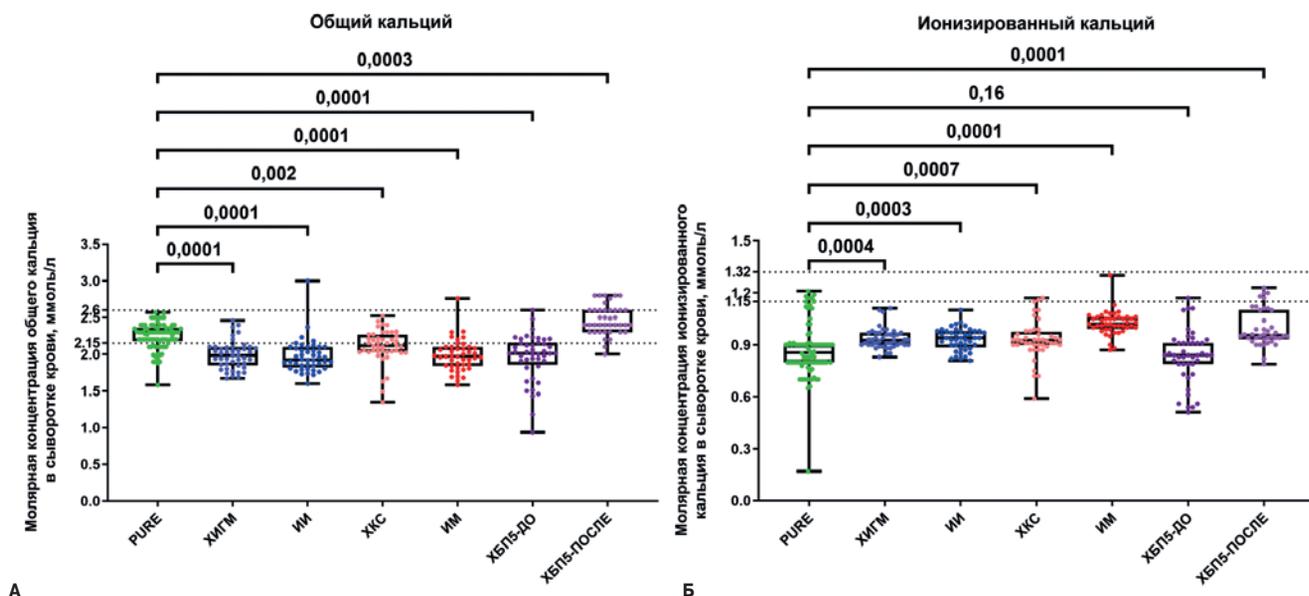
### Материал и методы

В исследование было включено 308 субъектов: 1) 88 участников эпидемиологического исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study), обследованных на базе НИИ КПССЗ и не имеющих гемодинамически значимого каротидного атеросклероза (стеноз >50% просвета сосуда) по данным ультразвуковой доплерографии и симптоматического коронарного атеросклероза в анамнезе; 2) 88 пациентов с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ), поступивших в нейрохирургическое отделение ГБУЗ КО "КОККД им. акад. Л. С. Барбараша" с потребовавшим проведения каротидной эндартерэктомии атеросклерозом сонных артерий (44 пациента с ИИ и 44 пациента с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ)); 3) 88 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), потребовавшей чрескожного коронарного вмешательства (44 пациента с ИМ, поступивших в кардиологическое отделение ГБУЗ КО "КОККД им. акад. Л. С. Барбараша") или коронарного шунтирования (44 пациента с хроническим коронарным синдромом (ХКС), поступивших в кардиохирургическое отделение НИИ КПССЗ); 4) 63 пациента с ХБП 5 стадии (ХБП5) (определяемой как скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ), поступивших в Центр нефрологии и гемодиализа ГАУЗ "КОКБ им. С. В. Беляева". Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (дата заседания 10.09.2018, протокол № 80/2018). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Гендерно-возрастные характеристики, коморбидные патологии и фармакологический анамнез включенных в исследование субъектов приведены в более ранней статье нашей группы [12].

У включенных в исследование пациентов при помощи автоматизированного биохимического анализатора (Konelab 60i, Thermo Scientific) были определены параметры, определяющие системный минеральный гомеостаз: уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, а также концентрации общего белка и альбумина. Концентрацию фетуина-А в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (RD191037100, BioVendor) согласно протоколу производителя на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific).

С целью прямой детекции КФБ в сыворотке крови использовали флуоресцентно меченный бисфосфонат OsteoSense 680EX (NEV10020EX, Perkin-Elmer), тропный к фосфату кальция, и липофильный флуоресцентный краситель РКН67 (MIDI67-1KT, Sigma-Aldrich), связывающийся с липидами, согласно авторской методике [9]. Такое сочетание красителей позволило надежно дифференцировать КФБ от внеклеточных мембранных везикул. Для проведения анализа сыворотку включенных в исследование пациентов после разморозки центрифугировали при 3500 × g в течение 5 мин (Microfuge 20R, Beckman Coulter) для осаждения криопреципитата. Затем в новую пробирку с номером исследуемого пациента было аликвотировано 50 мкл чистого надосадка, который был разведен в соотношении 1:5 в дважды отфильтрованном через поры диаметром 220 нм Tris-буферном растворе (TBS, pH 7,4, 252859, Sigma-Aldrich). Далее образцы были вновь центрифугированы для осаждения нецелевого крупного дедбриса при 10000 × g в течение 15 мин при 4° С. Для дальнейшего окрашивания 200 мкл надосадка были смешаны с 250 мкл флуоресцентного меченного бисфосфоната OsteoSense 680EX (предварительно разведенного в соотношении 1:75 в вышеуказанном TBS) и инкубированы в течение 50 мин в темноте при 4° С. По истечении времени инкубации в пробирку было добавлено 25 мкл флуоресцентного красителя РКН67 (растворенного в специальном растворителе Diluent C в соотношении 1:100 согласно инструкции к набору), с дальнейшим ресуспендированием и инкубацией в темноте в течение 10 мин при 4° С.

Далее был проведен анализ образцов на проточном цитометре CytoFlex (Beckman Coulter). В качестве отмывочной жидкости была использована отфильтрованная через поры диаметром 220 нм бидистиллированная вода. Для детекции флуоресцентного красителя OsteoSense 680EX был применен лазер с длиной волны 638 нм (фильтр 712/25 BP), для детекции РКН67 — лазер с длиной волны 488 нм (фильтр 525/40 BP). В качестве положительного контроля для установки напряжения каналов флуоресценции были использованы искусственно синтезированные КФБ [8]. В качестве отрицательного



**Рис. 1.** Молярная концентрация общего и ионизированного кальция в сыворотке крови исследованных субъектов. Значения Р указаны над графиками, пунктирные линии отражают нижнюю и верхнюю границы нормы. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту.

**Сокращения:** ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХКС — хронический коронарный синдром.

контроля (холостые пробы) для установки напряжения каналов флуоресценции и ежедневной проверки сходимости показаний прибора были использованы рабочие растворы обоих указанных флуоресцентных красителей, смешанные с чистым TBS без внесения сыворотки пациентов, а также сыворотка пациентов без внесения флуоресцентных красителей. КФБ детектировались как OsteoSense 680EX-положительные РКН67-отрицательные события.

Для сбора событий была установлена минимально возможная скорость 10 мкл/мин, что позволяло минимизировать детекцию ложноположительных "засвеченных частиц". Для максимальной стабилизации сигнала начало записи событий осуществлялось через 30 сек после загрузки образца в проточный цитометр. Длительность регистрации событий в каждом образце составила 2 мин, для повышения точности анализа все измерения были проведены дважды. Для исключения кросс-контаминации между различными образцами после анализа каждого образца дважды выполнялась короткая промывка прибора.

Статистический анализ был выполнен в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Сравнения между группами были проведены при помощи критерия Краскела-Уоллиса, при этом поправка на множественные сравнения была осуществлена посредством расчета средней доли ложных отклонений гипотез (FDR). Значения  $p < 0,05$  признавались статистически значимыми.

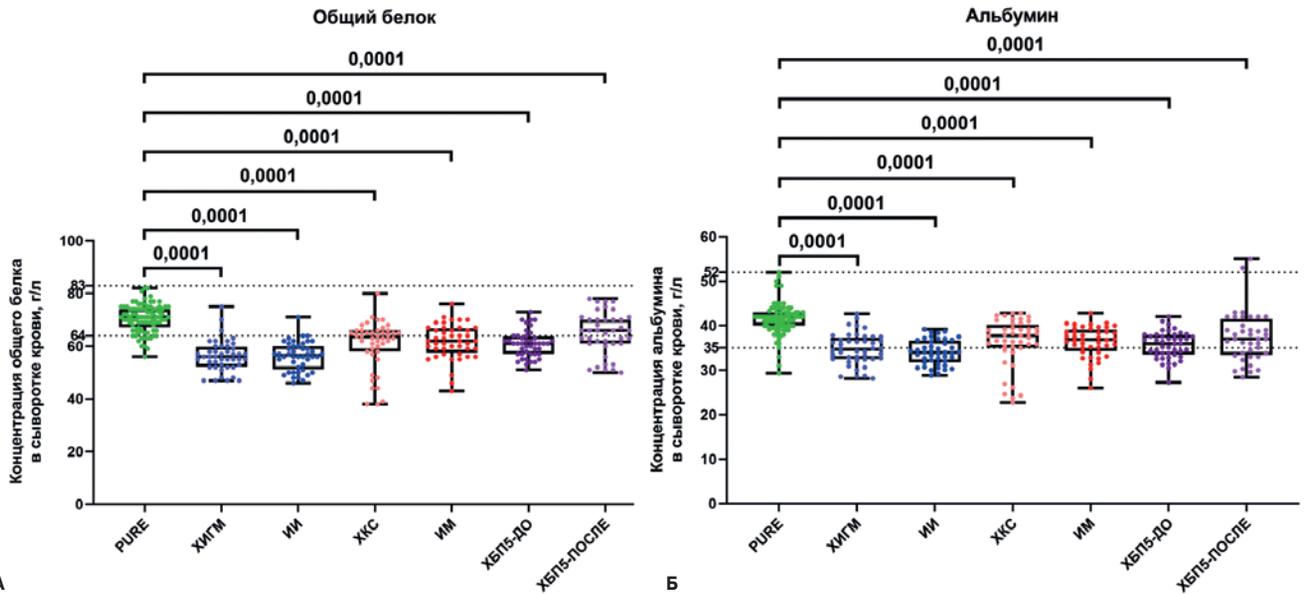
Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследова-

ний СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 "Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов".

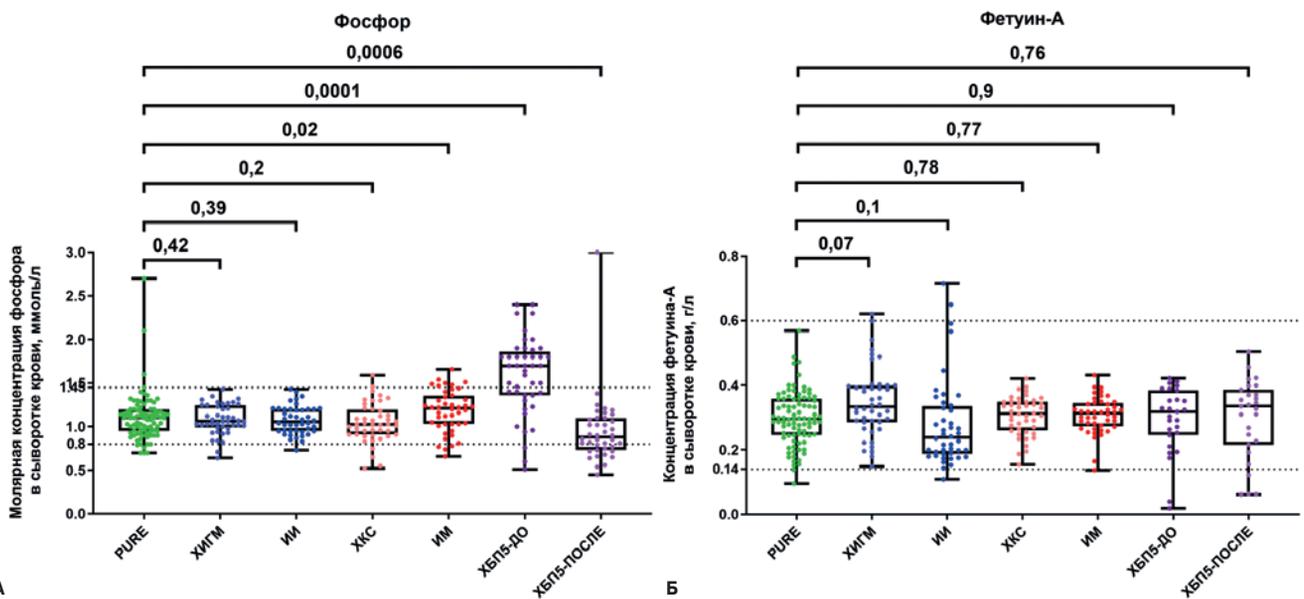
## Результаты

При измерении молярной концентрации общего кальция в сыворотке крови было выявлено, что пациенты с ЦВБ (ХИГМ, ИИ), ИБС (ХКС, ИМ) и ХБП5 до гемодиализа характеризуются его сниженным уровнем в сравнении с условно здоровыми донорами крови, в то время как после гемодиализа, наоборот, регистрируется повышение уровня общего кальция вследствие использования кальций-содержащих фосфат-биндеров и временному перераспределению кальция из костной ткани в кровотоки (рис. 1 А). Напротив, при измерении молярной концентрации ионизированного (физиологически активного, не связанного с белками или фосфором) кальция в сыворотке крови было обнаружено его повышение у пациентов с ЦВБ (ХИГМ, ИИ) и ИБС (ХКС, ИМ), а также у пациентов с ХБП5 после гемодиализа в сравнении с условно здоровыми донорами крови по описанным выше причинам (рис. 1 Б).

Наиболее вероятным объяснением повышенного уровня ионизированного кальция у пациентов с ЦВБ



**Рис. 2.** Концентрация общего белка и альбумина в сыворотке крови исследованных субъектов. Значения Р указаны над графиками, пунктирные линии отражают нижнюю и верхнюю границы нормы. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту.  
**Сокращения:** ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХКС — хронический коронарный синдром.

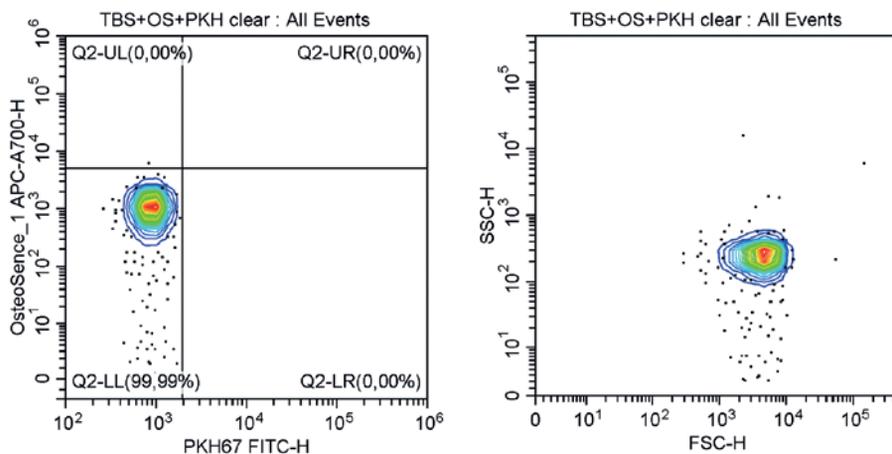


**Рис. 3.** Концентрация фосфора и фетуина-А в сыворотке крови исследованных субъектов. Значения Р указаны над графиками, пунктирные линии отражают нижнюю и верхнюю границы нормы. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту.  
**Сокращения:** ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХКС — хронический коронарный синдром.

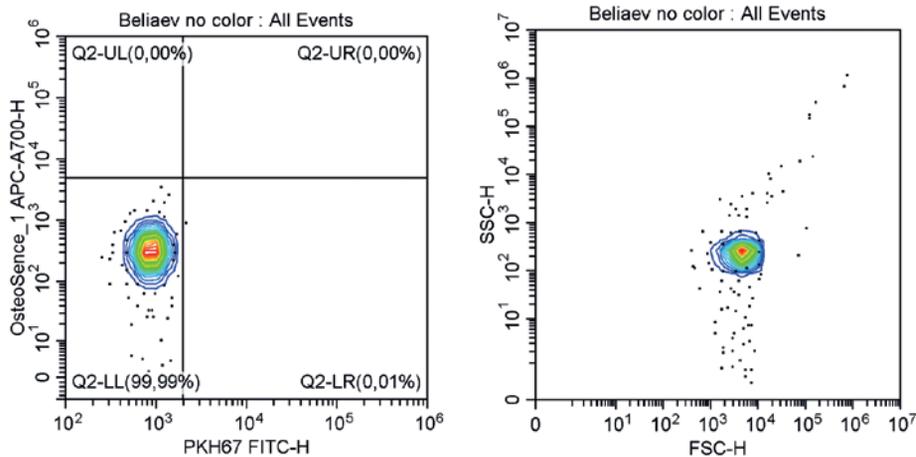
и ИБС может быть сниженная концентрация общего белка (рис. 2 А) и кальций-связывающего белка альбумина (рис. 2 Б). Стоит отметить гипопроteinемию и гипоальбуминемию у пациентов с ХБП5 до и ее частичную коррекцию после гемодиализа (рис. 2 Б), что указывает на техническую валидность выполненных измерений.

Молярная концентрация фосфора в сыворотке крови пациентов с ЦВБ и ИБС практически не отличалась от таковой у условно здоровых доноров крови (рис. 3 А). Выявленная гиперфосфатемия у пациентов с ХБП5 до гемодиализа и резкое снижение уровня фосфора в крови после проведения данной процедуры подтвердило техническую

**Контрольный образец  
без внесения сыворотки крови**

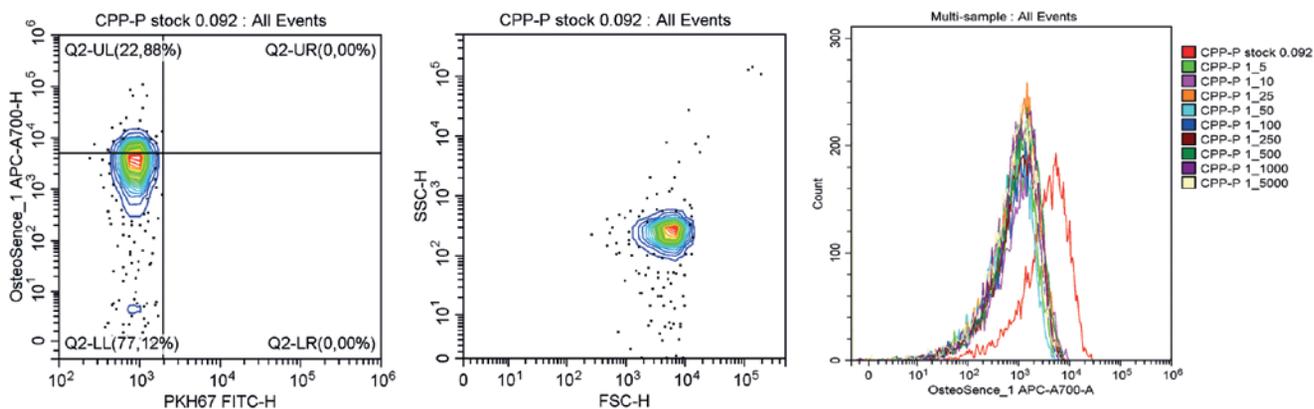


**Сыворотка крови  
без внесения флуоресцентных красителей**



**Рис. 4.** Репрезентативные гейты, отражающие процент КФБ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий, слева) и распределение размерности данных событий (справа). Холодная проба (TBS и флуоресцентные красители) без внесения сыворотки крови и сыворотка крови без внесения флуоресцентных красителей (отрицательный контроль).

**Искусственно синтезированные КФБ**



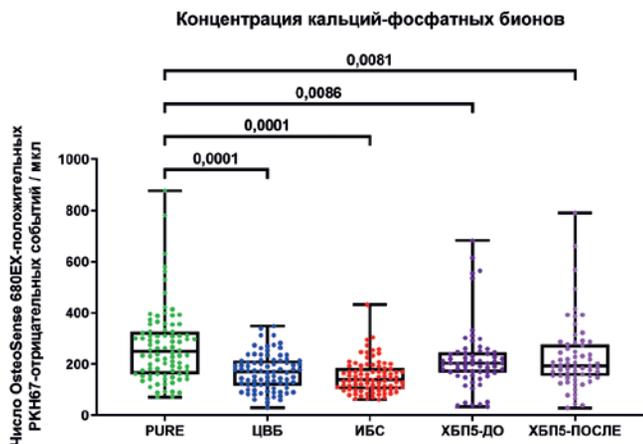
**Рис. 5.** Репрезентативные гейты, отражающие процент КФБ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КФБ между образцами (справа). Искусственно синтезированные КФБ (положительный контроль).

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращение:** КФБ — кальций-фосфатные бионы.

валидность выполняемых измерений (рис. 3 А). Измерение концентрации фетуина-А не выявило статистически значимых отличий между группами,

практически у всех пациентов его концентрация находилась в пределах физиологической нормы (рис. 3 Б).



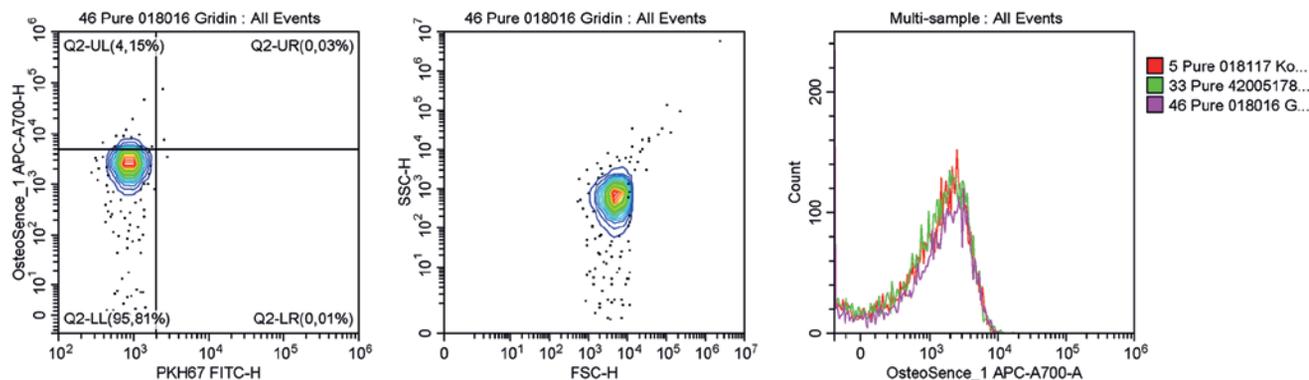
**Рис. 6.** Концентрация КФБ (OsteoSense 680EX-положительные RKN67-отрицательные события) в сыворотке крови исследованных субъектов. Значения P указаны над графиками. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

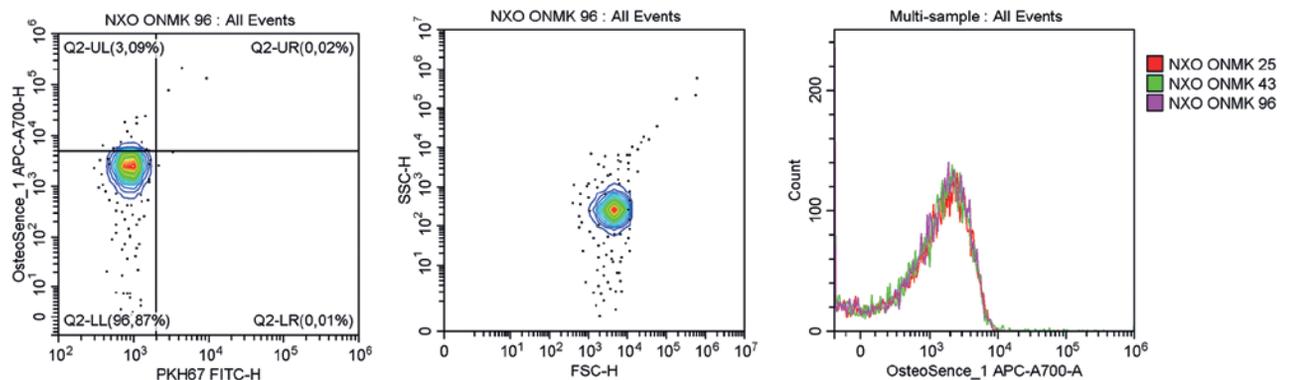
Далее была проведена оценка исходной концентрации КФБ в сыворотке крови методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентных красителей OsteoSense 680EX и RKN67. Сперва было проведено измерение холостых проб и отрицательного контроля, что позволило оценить фоновую флуоресценцию контрольных образцов и показать отсутствие в них OsteoSense 680EX-положительных RKN67-отрицательных событий до специфического флуоресцентного окрашивания (гейт Q2-UL, рис. 4).

С целью установки напряжения фотоэлектронного умножителя для лазера с длиной волны 638 нм (фильтр 712/25 BP), детектирующего флуоресцентный краситель OsteoSense 680EX, в качестве положительного контроля были использованы искусственно синтезированные КФБ в серии разведений, успешная флуоресцентная детекция которых подтвердила техническую валидность примененного подхода к измерению концентрации КФБ (рис. 5).

**Условно здоровые доноры крови**



**Цереброваскулярная болезнь**

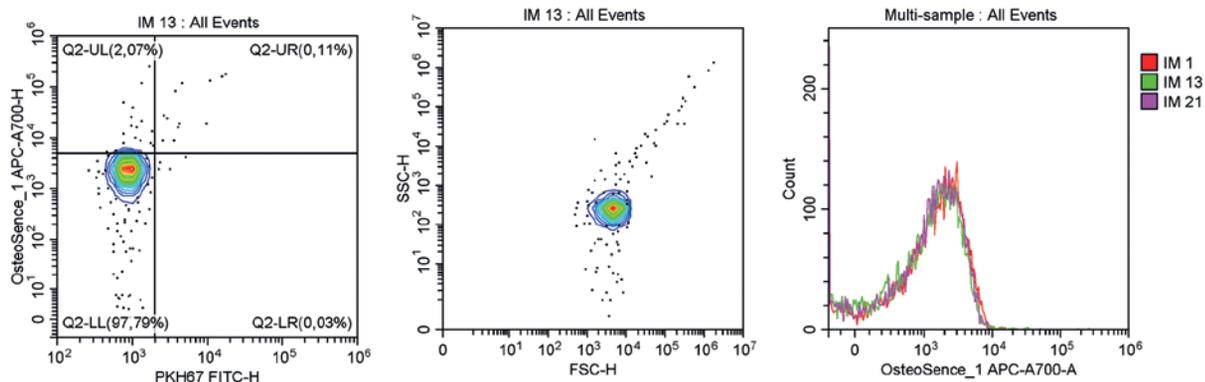


**Рис. 7.** Репрезентативные гейты, отражающие процент КФБ (OsteoSense 680EX-положительных RKN67-отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КФБ между образцами одной и той же группы (справа). Сыворотка крови исследованных пациентов.

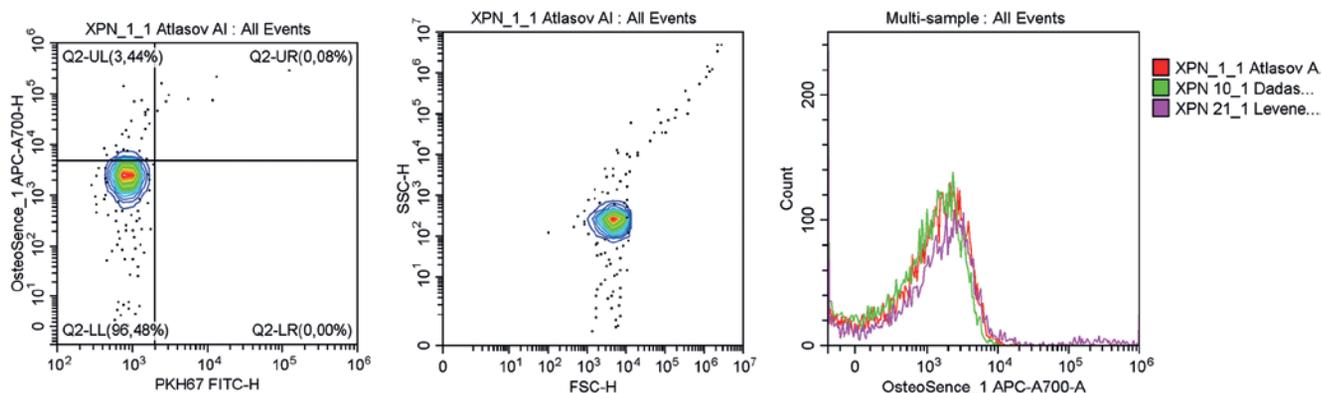
**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращение:** ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии.

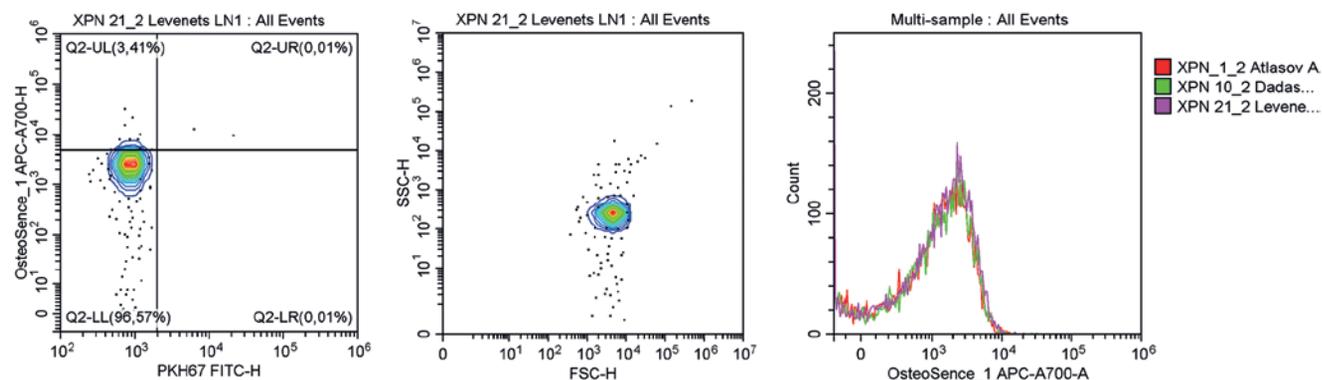
## Ишемическая болезнь сердца



## ХБП5 (до гемодиализа)



## ХБП5 (после гемодиализа)



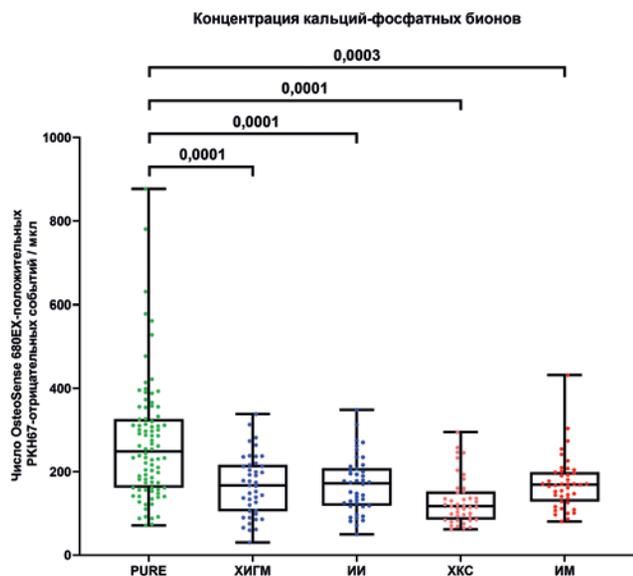
**Рис. 7. Продолжение.** Репрезентативные гейты, отражающие процент КФБ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий, слева), распределение размерности данных событий (в центре) и стабильность детекции КФБ между образцами одной и той же группы (справа). Сыворотка крови исследованных пациентов.

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращение:** ХБП5 — хроническая болезнь почек 5 стадии.

Измерение концентрации КФБ в сыворотке крови пациентов методом проточной цитометрии выявило снижение концентрации КФБ (OsteoSense 680EX-положительных РКН67-отрицательных событий) в крови пациентов с ЦВБ, ИБС и ХБП5 в сравнении с условно здоровыми донорами крови.

Медианная концентрация КФБ в сыворотке крови условно здоровых доноров составила 249 КФБ/мкл (межквартильный интервал (МКИ): 162-326), у пациентов с ЦВБ — 170 КФБ/мкл (МКИ: 117-213), у пациентов с ИБС — 139 КФБ/мкл (МКИ: 103-185), у пациентов с ХБП5 до гемодиализа — 203 КФБ/мкл



**Рис. 8.** Концентрация КФБ (OsteoSense 680EX-положительные PKH67-отрицательные события) в сыворотке крови исследованных субъектов. Значения P указаны над графиком. Каждая точка на графике отражает анализ по одному пациенту.  
**Сокращения:** ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХКС — хронический коронарный синдром.

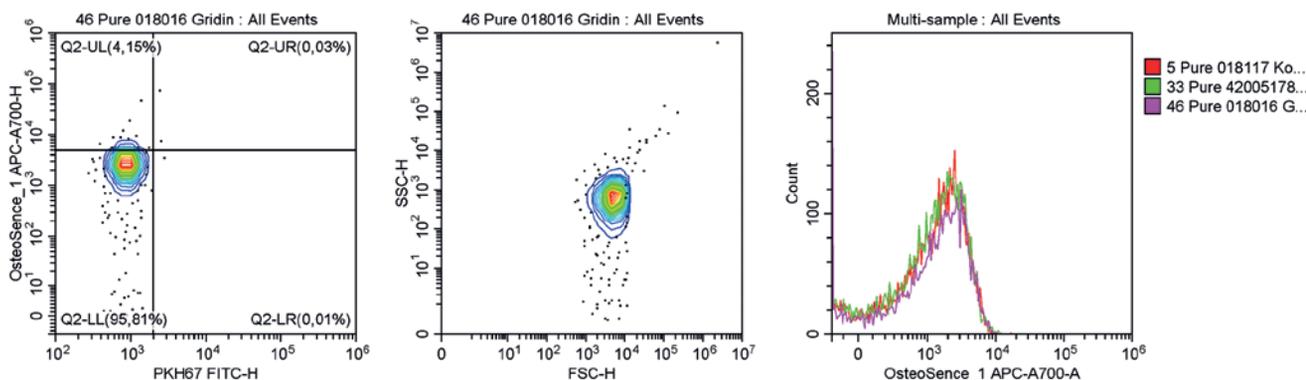
(МКИ: 167-245), у пациентов с ХБП5 после гемодиализа — 193 КФБ/мкл (МКИ: 154-276) (рис. 6). Примеры репрезентативных гейтов (проточно-цитометрических карт) приведены на рисунке 7.

Независимо от течения ишемии, все категории пациентов (пациенты с ЦВБ (ХИГМ и ИИ) и ИБС (ХКС и ИМ)) характеризовались статистически значимо сниженной концентрацией КФБ в сыворотке в сравнении с условно здоровыми донорами крови. Медианная концентрация КФБ в сыворотке крови условно здоровых доноров составила 249 КФБ/мкл (МКИ: 162-326), у пациентов с ХИГМ — 167 КФБ/мкл (МКИ: 105-216), у пациентов с ИИ — 172 КФБ/мкл (МКИ: 118-208), у пациентов с ХКС — 118 КФБ/мкл (МКИ: 85-152), у пациентов с ИМ — 169 КФБ/мкл (МКИ: 128-299) (рис. 8). Примеры репрезентативных гейтов (проточно-цитометрических карт) приведены на рисунке 9.

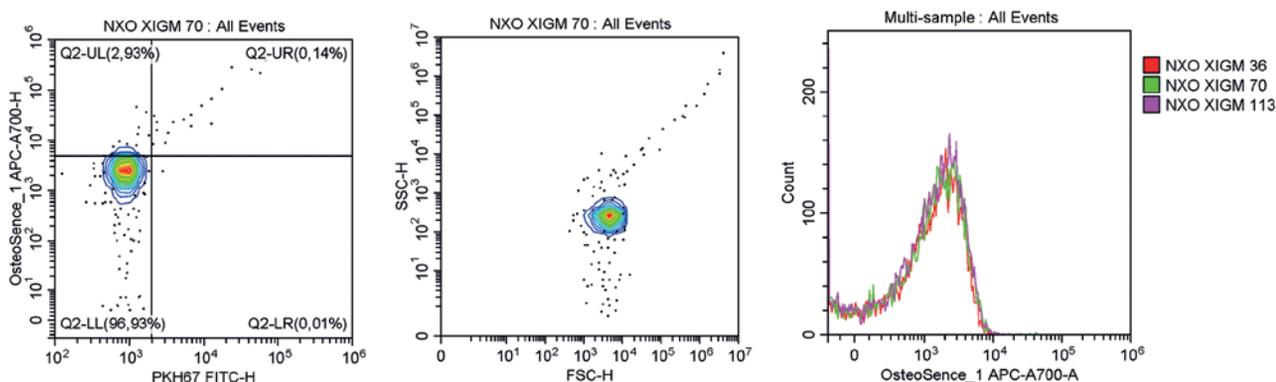
### Обсуждение

Патофизиологическая значимость частиц-скевенджеров избыточного кальция и фосфора (КФБ) достаточно активно привлекает внимание физиологов,

#### Условно здоровые доноры крови



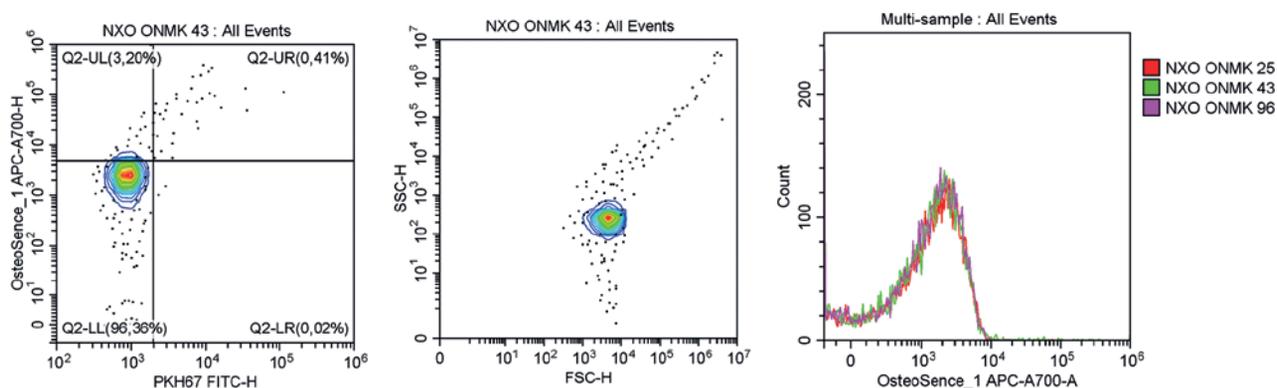
#### Хроническая ишемия головного мозга



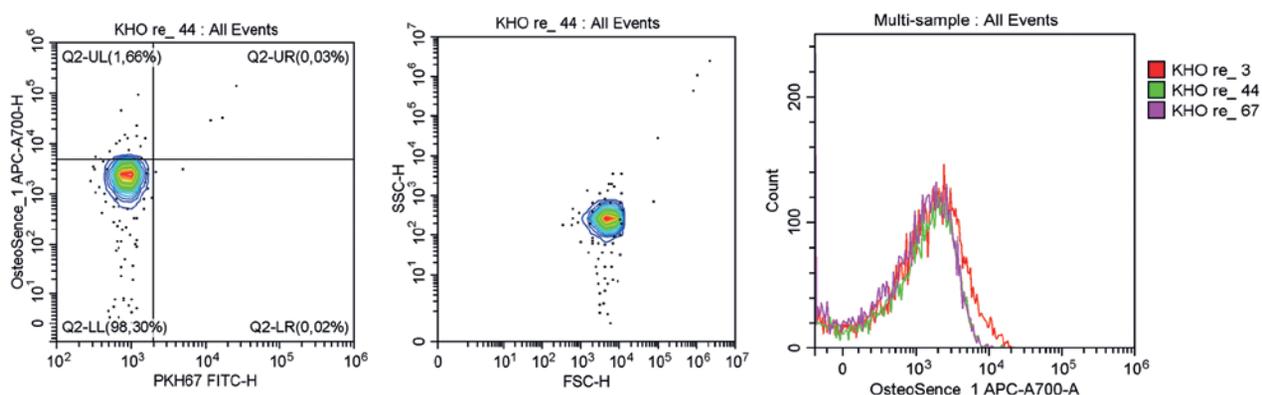
**Рис. 9.** Репрезентативные гейты, отражающие процент КФБ (OsteoSense 680EX-положительных PKH67-отрицательных событий, слева), распределение размерности событий (в центре) и стабильность детекции КФБ между образцами одной и той же группы (справа). Сыворотка крови исследованных пациентов.

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

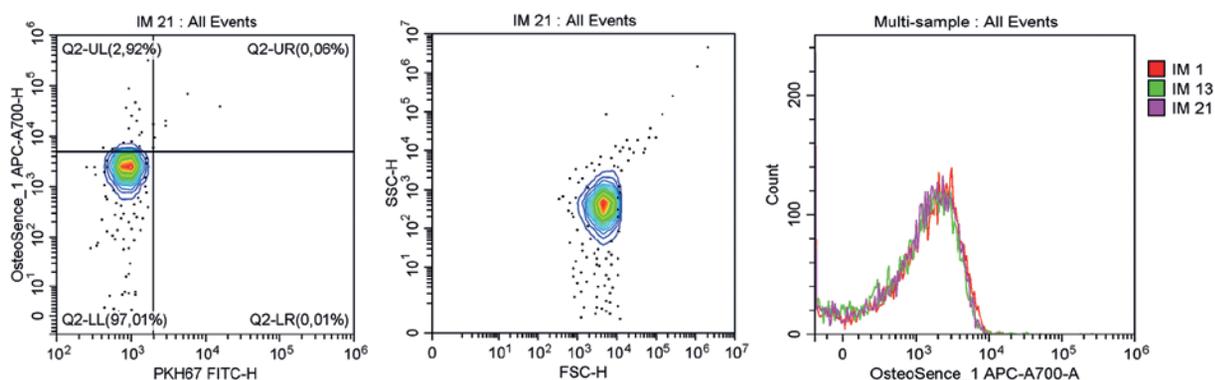
## Ишемический инсульт



## Хронический коронарный синдром



## Инфаркт миокарда



**Рис. 9. Продолжение.** Репрезентативные гейты, отражающие процент КФБ (OsteoSense 680EX-положительных PKH67-отрицательных событий, слева), распределение размерности событий (в центре) и стабильность детекции КФБ между образцами одной и той же группы (справа). Сыворотка крови исследованных пациентов.

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

кардиологов и нефрологов, поскольку ускоренное формирование данных минерало-органических частиц в крови ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, ИМ, ХИГМ, ИИ [7] и сердечно-сосудистой смертью [13] у субъектов без ХБП, а также с развитием заболеваний периферических артерий, ИМ и сердечно-сосудистой смертью у па-

циентов с ХБП5 (в т.ч. после трансплантации почки) [14]. Кроме того, было продемонстрировано, что ускоренное формирование КФБ в крови коррелирует с тяжестью и прогрессированием кальцификации коронарных артерий, а также развитием острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с 2-4 стадиями ХБП [14].

Ранее нашей группой было показано, что сыворотка крови пациентов с ЦВБ и ИБС обладает повышенной склонностью к преципитации КФБ при создании сценария искусственного минерального стресса путем ее перенасыщения солевыми растворами кальция ( $\text{CaCl}_2$ ) и фосфора ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) в концентрации 2 ммоль/л на фоне сниженной концентрации общего белка и альбумина [12]. Было предположено, что у таких больных истощаются как наиболее мощное первичное депо ионов кальция — альбумин, так и вторичное депо — способность организма формировать КФБ, что в совокупности приводит к избыточности ионизированного кальция, являющегося химическим субстратом для преципитации КФБ при искусственном перенасыщении сыворотки фосфат-анионами.

Прямая проточно-цитометрическая детекция КФБ в сыворотке крови при помощи сочетания флуоресцентных красителей OsteoSense 680EX и PKN67 действительно выявила снижение исходной концентрации КФБ в крови пациентов с ЦВБ (ХИГМ и ИИ), ИБС (ХКС и ИМ) и ХБП5 в сравнении с условно здоровыми донорами крови. На основании этих экспериментов был сделан вывод о том, что сыворотка условно здоровых доноров крови обладает сохранной способностью к компенсации нарушений минерального гомеостаза путем агрегации избыточного кальция и фосфора с белками. Соответственно, сниженное формирование КФБ у пациентов с ССЗ и ХБП5 свидетельствует о нарушенной способности крови агрегировать избыточный кальций и фосфор (вероятно, вследствие сниженного уровня общего белка и альбумина), что также отражается повышенным уровнем ионизированного кальция в крови. Помимо нашей группы, другому научному коллективу также удалось успешно детектировать КФБ в сыворотке крови пациентов с ХБП5 [9]. В этом исследовании было выявлено, что количество КФБ в группе условно здоровых доноров крови составило от 350 до 1400 (медианное значение 1050) КФБ/мкл, а у пациентов, находящихся на гемодиализе — от 300 до 9000 (медианное значение 1020) КФБ/мкл, а у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе — от 400 до 30000 (медианное значение 1090) КФБ/мкл, соответственно [9]. Иные результаты также были получены в другом исследовании этой научной группы, где исходная концентрация КФБ у пациентов с ХБП5 в зависимости от приема кальцимиметика цинакальцета и трансплантации почки

варьировала от 16200 КФБ/мкл (после трансплантации) до 32600 (в случае прекращения приема цинакальцета) [10]. Еще одно исследование с подобной методологией у пациентов с ХБП5 выявило исходную концентрацию КФБ в 720-900 частиц/мкл [11]. Существенные различия в показателях можно объяснить тем, что скорость потока для сбора событий (flow rate) в приведенных исследованиях [9-11] была в 5 раз выше (50 мкл/мин), чем в нашем исследовании (10 мкл/мин), что приводит к увеличению количества ложноположительных событий ("засвеченных частиц").

С клинической точки зрения представляет интерес возможность фармакологического воздействия на КФБ с целью их дезинтеграции до момента поглощения эндотелиальными клетками с параллельным выведением избыточных ионов кальция и фосфора из кровотока. Исследование EVOLVE показало, что назначение пациентам с ХБП кальцимиметика цинакальцета приводило к снижению вероятности сердечно-сосудистой смерти и острой сердечной недостаточности [15]. Перспективными подходами для проведения доклинических испытаний способов коррекции нарушений минерального гомеостаза представляются: 1) коррекция концентрации альбумина с "низкой нормальной" до "высокой нормальной"; 2) саплементация донорами ионов магния, конкурирующими с ионами кальция за связывание с фосфат-анионом; 3) использование соединений с хелатирующим действием, которые позволяют дезинтегрировать уже сформированные КФБ и одновременно вывести высвобождающийся из них кальций и фосфор из кровотока.

### Заключение

Проведенное исследование выявило высокую распространенность нарушений кальциевого гомеостаза у пациентов с ССЗ в сравнении с условно здоровым населением. Характерными особенностями таких нарушений у пациентов с ЦВБ и ИБС являются повышение молярной концентрации ионизированного кальция на фоне истощения кальций-связывающих депо (первичного — альбумина и вторичного — КФБ) и нормальном состоянии фосфорного звена минерального гомеостаза.

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

## Литература/References

1. Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Afzal S. Plasma Ionized Calcium and Risk of Cardiovascular Disease: 106 774 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2021;67(1):265-75. doi:10.1093/clinchem/hvaa245.
2. Ginsberg C, Houben AJHM, Malhotra R, et al. Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1626-33. doi:10.2215/CJN.02610319.
3. Campos-Obando N, Lahousse L, Brusselle G, et al. Serum phosphate levels are related to all-cause, cardiovascular and COPD mortality in men. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):859-71. doi:10.1007/s10654-018-0407-7.
4. Back M, Aranyi T, Cancela ML, et al. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med*. 2019;5:196. doi:10.3389/fcvm.2018.00196.
5. Uedono H, Mori K, Ochi A, et al. Effects of fetuin-A-containing calciprotein particles on posttranslational modifications of fetuin-A in HepG2 cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):7486. doi:10.1038/s41598-021-86881-0.
6. Xie WM, Ran LS, Jiang J, et al. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):e13091. doi:10.1111/eci.13091.
7. Shishkova DK, Velikanova EA, Bogdanov LA, et al. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12458. doi:10.3390/ijms222212458.
8. Shishkova D, Markova V, Sinitzky M, et al. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8802. doi:10.3390/ijms21228802.
9. Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, et al. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep*. 2017;7(1):5686. doi:10.1038/s41598-017-05474-y.
10. Ruderman I, Smith ER, Toussaint ND, et al. Longitudinal changes in bone and mineral metabolism after cessation of cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):113. doi:10.1186/s12882-018-0910-9.
11. Bressendorff I, Hansen D, Pasch A, et al. The effect of increasing dialysate magnesium on calciprotein particles, inflammation and bone markers: post hoc analysis from a randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(4):713-21. doi:10.1093/ndt/gfz234.
12. Kutihin AG, Shishkova DK, Hryachkova ON, et al. Formation of calcium phosphate bions in patients with carotid and coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3881. (In Russ.) Кутихин А. Г., Шишкова Д. К., Хрячкова О. Н. и др. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3881. doi:10.15829/1560-4071-2020-3881.
13. Bojic M, Koller L, Cejka D, et al. Propensity for Calcification in Serum Associates With 2-Year Cardiovascular Mortality in Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:672348. doi:10.3389/fmed.2021.672348.
14. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, et al. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806-14. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.024.
15. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation*. 2015;132(1):27-39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.

## Сравнительная оценка экспрессии ферментов пути синтеза керамидов *de novo* в жировой ткани сердца и сосудов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Груздева О. В.<sup>1,2</sup>, Дылева Ю. А.<sup>1</sup>, Белик Е. В.<sup>1</sup>, Учасова Е. Г.<sup>1</sup>, Понасенко А. В.<sup>1</sup>, Горбатовская Е. Е.<sup>1</sup>, Фанаскова Е. В.<sup>1</sup>, Иванов С. В.<sup>1</sup>, Стасев А. Н.<sup>1</sup>, Зинец М. Г.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценить в сравнительном аспекте экспрессию ферментов биосинтеза керамидов по пути *de novo* в жировой ткани (ЖТ) сердца и сосудов пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и приобретенными пороками сердца.

**Материал и методы.** В исследование включено 20 пациентов с ИБС и 18 пациентов с аортальным стенозом/недостаточностью. Биопаты подкожной, эпикардиальной, периваскулярной ЖТ (подкожная ЖТ (ПЖТ), эпикардиальная ЖТ (ЭЖТ), периваскулярная ЖТ (ПВЖТ), соответственно) получены во время оперативного вмешательства. Методом количественной ПЦР оценена экспрессия генов ферментов синтеза керамидов *de novo* (серинпальмитойлтрансферазы субъединицы C1 и C2: *SPTLC1*, *SPTLC2*; керамидсинтазы 1-6: *CERS1-6*; дигидроцерамиддесатуразы: *DEGS1*). Статистический анализ результатов проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

**Результаты.** Пациенты с ИБС характеризовались более высоким уровнем мРНК *SPTLC1* в ПЖТ и ЭЖТ, *SPTLC2*, *CERS1*, продуцирующей керамиды C18, *CERS5* и *CERS6*, генерирующих керамиды C14-C16 в ЭЖТ, *CERS2* — в ПЖТ, продуцирующей длинноцепочечные керамиды C20-C24, *CERS4*, синтезирующей очень длинноцепочечные керамиды C18-C20. В ПВЖТ выявлена высокая экспрессия *CERS4* и *CERS3*, синтезирующей очень длинноцепочечные керамиды C26 и выше. Экспрессия *DEGS1* была максимальной в ПЖТ и ЭЖТ. У пациентов с пороками сердца отмечалась высокая экспрессия *CERS3* в ПВЖТ, *CERS4* в ЭЖТ и ПЖТ, *DEGS1* в ЭЖТ. Уровень мРНК *SPTLC1* в ПЖТ и ЭЖТ, *SPTLC2* в ЭЖТ, *CERS2* во всех исследуемых ЖТ, *CERS4* и 5 в ЭЖТ, *DEGS1* в ПЖТ и ЭЖТ среди пациентов с ИБС был выше, чем в группе сравнения.

**Заключение.** Региональные жировые депо сердца отличались по уровню экспрессии ферментов биосинтеза керамидов *de novo*. Полученные результаты свидетельствуют об активации синтеза керамидов по этому пути в адипоцитах преимущественно эпикардиальной локализации при коронарогенной патологии, что может способствовать накоплению длинноцепочечных керамидов в ЖТ этой локализации.

**Ключевые слова:** керамиды, серинпальмитойлтрансфераза, керамидсинтаза, дигидроцерамиддесатураза, жировая ткань, ишемическая болезнь сердца.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 "Керамидный профиль локальных жировых депо сердца: клиничко-патогенетическое значение и терапевтический потенциал" <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Груздева О. В.\* — д.м.н., доцент, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Горбатовская Е. Е. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Фанаскова Е. В. — к.м.н., зав. трансфузиологическим кабинетом, ORCID: 0000-0003-2705-3252, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Стасев А. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории пороков сердца, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Зинец М. Г. — врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, лаборатория рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-4761-4080, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): o\_gruzdeva@mail.ru

ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, мРНК — микро рибонуклеиновая кислота, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, *CERS1-6* — гены керамидсинтазы 1-6, *DEGS1* — ген дигидроцерамиддесатуразы 1, *SPTLC1* — ген серинпальмитойлтрансферазы субъединицы C1, *SPTLC2* — ген серинпальмитойлтрансферазы субъединицы C2.

Рукопись получена 08.11.2022

Рецензия получена 24.11.2022

Принята к публикации 28.11.2022



**Для цитирования:** Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Горбатовская Е. Е., Фанаскова Е. В., Иванов С. В., Стасев А. Н., Зинец М. Г., Барбараш О. Л. Сравнительная оценка экспрессии ферментов пути синтеза керамидов *de novo* в жировой ткани сердца и сосудов пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5281. doi:10.15829/1560-4071-2022-5281. EDN AVUPVQ

## Comparative evaluation of the expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway in cardiac adipose tissue and blood vessels of cardiovascular patients

Gruzdeva O. V.<sup>1,2</sup>, Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Belik E. V.<sup>1</sup>, Uchasova E. G.<sup>1</sup>, Ponasenko A. V.<sup>1</sup>, Gorbatovskaya E. E.<sup>1</sup>, Fanaskova E. V.<sup>1</sup>, Ivanov S. V.<sup>1</sup>, Stasev A. N.<sup>1</sup>, Zinets M. G.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To compare the expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway in cardiac adipose tissue (AT) and blood vessels of patients with coronary artery disease (CAD) and acquired heart defects.

**Material and methods.** The study included 20 patients with CAD and 18 patients with aortic stenosis/regurgitation. Biopsies of subcutaneous, epicardial,

perivascular AT (SCAT, EAT, PVAT, respectively) were obtained during surgery. Quantitative PCR test was used to evaluate the gene expression of *de novo* ceramide synthesis enzymes (serine palmitoyltransferase C1 and C2: *SPTLC1*, *SPTLC2*; ceramide synthase 1-6: *CERS1-6*; dihydroceramide desaturase: *DEGS1*). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

**Results.** Patients with CAD were characterized by a higher level of mRNA *SPTLC1* in SCAT and EAT, *SPTLC2*, *CERS1*, producing C18 ceramides, *CERS5* and *CERS6*, generating C14-C16 ceramides in EAT, *CERS2* — in SCAT, producing long-chain ceramides C20-C24, *CERS4*, synthesizing very long-chain ceamides C18-C20. In PVAT, a high expression of *CERS4* and *CERS3*, which synthesizes very long-chain ceramides C26 and higher, was revealed. *DEGS1* expression was highest in SCAT and EAT. In patients with heart defects, there was a high expression of *CERS3* in PVAT, *CERS4* in EAT and PVAT, *DEGS1* in EAT. The mRNA level of *SPTLC1* in SCAT and EAT, *SPTLC2* in EAT, *CERS2* in all studied AT, *CERS4* and 5 in EAT, *DEGS1* in SCAT and EAT among patients with CAD was higher than in the comparison group.

**Conclusion.** Regional fat depots of the heart differed in the level of expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway. The results obtained indicate the activation of ceramide synthesis along this pathway in predominantly epicardial adipocytes in coronary pathology, which may contribute to the accumulation of long-chain ceramides in the AT of this localization.

**Keywords:** ceramides, serine palmitoyltransferase, ceramide synthase, dihydroceramide desaturase, adipose tissue, coronary heart disease.

**Relationships and Activities.** The study was carried out at the expense of the grant of the Russian Scientific Foundation No. 22-15-20007 "Ceramide profile of local fat depots of the heart: clinical and pathogenetic significance and therapeutic potential" <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> and funds of the Ministry of Science and Higher Education of Kuzbass.

#### Ключевые моменты

- В сравнительном аспекте оценена экспрессия ферментов биосинтеза церамидов по пути *de novo* в подкожной, эпикардальной и периваскулярной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными пороками сердца.
- При коронарогенной патологии наблюдается активация биосинтеза церамидов *de novo* в адипоцитах преимущественно эпикардальной локализации, что может приводить к аккумуляции церамидов и запускать патологические процессы, ассоциированные с атеросклерозом.
- Управление биосинтезом церамидов за счет ингибирования ферментов пути *de novo* — привлекательная терапевтическая стратегия для лечения сердечно-сосудистых патологий.

Жировая ткань (ЖТ) является активным эндокринным органом, который ассоциирован с патофизиологией ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Особенно тесную связь с атерогенезом имеют эпикардальный и периваскулярный компартменты ЖТ [2, 3]. В настоящее время широко признано, что эти компартменты чрезвычайно активны, продуцируют широкий спектр биологически активных веществ, среди которых церамиды (сфинголипиды) занимают особенное место. Церамиды являются не только важными структурными компонентами мембран клеток, но и выполняют роль вторичного мессенджера (участвуют во внутриклеточной и межклеточ-

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Gruzdeva O. V.\* ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Gorbatovskaia E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Fanaskova E. V. ORCID: 0000-0003-2705-3252, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Zinets M. G. ORCID: 0000-0002-4761-4080, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author:

[o\\_gruzdeva@mail.ru](mailto:o_gruzdeva@mail.ru)

**Received:** 08.11.2022 **Revision Received:** 24.11.2022 **Accepted:** 28.11.2022

**For citation:** Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Ponasenko A. V., Gorbatovskaia E. E., Fanaskova E. V., Ivanov S. V., Stasev A. N., Zinets M. G., Barbarash O. L. Comparative evaluation of the expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway in cardiac adipose tissue and blood vessels of cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5281. doi:10.15829/1560-4071-2022-5281. EDN AVUPVQ

#### Key messages

- The expression of enzymes of the ceramide *de novo* synthesis pathway in subcutaneous, epicardial and perivascular adipose tissue of patients with coronary artery disease and acquired heart defects was compared.
- In case of coronary pathology, activation of ceramide *de novo* synthesis in predominantly epicardial adipocytes is observed, which can lead to the accumulation of ceramides and trigger pathological processes associated with atherosclerosis.
- Controlling ceramide biosynthesis by inhibiting *de novo* pathway enzymes is an potential therapeutic strategy for the treatment of cardiovascular pathologies.

ной передаче сигналов), регулируют многие важные физиологические процессы: рост, дифференцировку, пролиферацию, миграцию, апоптоз клеток, активность киназ и фосфатаз, модулируют метаболизм глюкозы и липидов [4, 5]. За последние 20 лет интенсивные популяционные, когортные и экспериментальные, в т.ч. генетические, исследования убедительно продемонстрировали взаимосвязь церамидов и факторов сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, артериальная гипертензия, курение, ожирение) [6-8]. В многочисленных исследованиях, носящих экспериментальный характер, показана роль церамидов в формировании атеросклеротических бляшек [9, 10]. Исследования липида плазмы человека позволили выявить определенные виды церамидов, ко-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИБС и пороками сердца

Параметр	Пациенты с ИБС, n=20	Пациенты с пороками, n=18	p
Мужчины, n (%)	12 (60)	10 (55,6)	0,056
Возраст, лет	64,9 (47,8; 69,5)	59,3 (43,7; 62,1)	0,071
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,4 (22,5; 30,2)	27,3 (23,4; 31,2)	0,062
Ожирение, n (%)	7 (35)	1 (5,6)	0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (55)	4 (22,2)	0,002
Дислипидемия, n (%)	9 (45)	2 (11,1)	0,001
Курение, n (%)	10 (50)	3 (16,7)	0,0001
ИБС в анамнезе, n (%)	12 (60)	7 (38,9)	0,038
ИМ в анамнезе, n (%)	14 (70)	0	
ОНМК, n (%)	2 (10)	0	
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	3 (15)	0	
Нет стенокардии, n (%)	1 (5)	18 (100)	0,0001
Стенокардия I ФК, n (%)	0	0	
Стенокардия II ФК, n (%)	9 (45)	0	
Стенокардия III ФК, n (%)	10 (50)	0	
Стенокардия IV ФК, n (%)	0	0	
ХСН I ФК, n (%)	8 (40)	4 (22,2)	0,055
ХСН II ФК, n (%)	3 (15)	14 (77,8)	0,002
ХСН III ФК, n (%)	0	0	0,0002
ХСН IV ФК, n (%)	0	0	
Атеросклероз одной КА, n (%)	3 (15)	0	
Атеросклероз 2-х КА, n (%)	1 (5)	0	
Атеросклероз 3-х и более КА, n (%)	16 (80)	0	
Фракция выброса, %	53,6 (46,3; 58,9)	51,6 (42,5; 55,8)	0,046
С-реактивный белок до операции, n (%)	2,68 (2,18; 3,29)	3,22 (2,65; 3,64)	0,211
<b>Терапия в стационаре</b>			
Аспирин, n (%)	19 (95)	0	
Клопидогрель, n (%)	3 (15)	0	
Варфарин, n (%)	0	15 (83,3)	
β-блокаторы, n (%)	18 (90)	16 (88,9)	0,091
иАПФ, n (%)	15 (75)	14 (77,8)	0,247
Статины, n (%)	20 (100)	13 (72,2)	0,059
Блокаторы Са-каналов, n (%)	15 (75)	13 (72,2)	0,166
Нитраты, n (%)	1 (5)	2 (11,1)	0,107
Диуретики, n (%)	16 (80)	17 (84,4)	0,087

**Сокращения:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, КА — коронарная артерия, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

которые являются независимыми предикторами будущих фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [11, 12]. Вместе с тем должного внимания проблеме аккумуляции керамидов в ЖТ сердца и сосудов при ИБС и их роли в атерогенезе не уделялось. В то время как керамиды ЖТ посредством паракринного высвобождения могут выступать в качестве атерогенных медиаторов.

Основным источником керамидов в адипоцитах является путь *de novo* [13]. Благодаря скоординированному действию ферментов (серинпальмитоилтрансферазы, 3-кетодигидросфингозинредуктазы, керамидсинтазы, дигидроцерамиддесатуразы) в ре-

зультате четырех последовательных реакций генерируется до 80% клеточных керамидов. Наличие 6 изоформ фермента керамидсинтазы (CerS1-CerS6), присоединяющей ацильную цепь жирной кислоты к каркасу сфинганина, обеспечивает большое видовое разнообразие керамидов [13]. Так CerS1, CerS5 и CerS6 присоединяют жирные кислоты с более короткой длиной углеводородной цепи (C14-C18) к сфинганину, в то время как CerS2, CerS3 и CerS4 добавляют более длинноцепочечные жирные кислоты (C18-C26 и более). Дисбаланс CerS в клетке будет приводить к увеличению определенных керамидов, нарушая гомеостаз клетки [14], однако механизмы

Таблица 2

**Праймеры, используемые для оценки  
генной экспрессии ферментов синтеза церамидов**

Ген	Направленность	Sequence (5'→3')	Длина праймера
SPTLC1	Forward primer	aggaagcggctaactatggc	20
	Reverse primer	ccagaggatcagaatccctcc	22
SPTLC2	Forward primer	cgctgaagagatgggcttc	21
	Reverse primer	ccgatgtccgcttcagcat	20
CERS1	Forward primer	gcggttcagccaagggtgt	20
	Reverse primer	ttcaccaggccgttccctcag	20
CERS2	Forward primer	ggacgtgtctacgcaaaagc	20
	Reverse primer	atgtccaagggcagccaggt	21
CERS3	Forward primer	ctcgacagatggtgtcctg	20
	Reverse primer	cctgatgggatgtgtctcctg	22
CERS4	Forward primer	caggactgttggcagccct	20
	Reverse primer	cggtgggcttcactgtcctc	20
CERS5	Forward primer	ctcaatggcctgctgctgac	20
	Reverse primer	tgctccacatcatcgca	20
CERS6	Forward primer	cggacctgaagaacacggagga	22
	Reverse primer	atggcgacgggttgctac	20
DEGS1	Forward primer	ccactgagctggagtttct	20
	Reverse primer	caggaattgtagtgaggaggt	22

**Сокращения:** SPTLC1 — ген серинпальмитоилтрансферазы субъединицы C1, SPTLC2 — ген серинпальмитоилтрансферазы субъединицы C2, CERS1-6 — гены церамидсинтазы 1-6, DEGS1 — ген дигидроцерамиддесатуразы 1.

нарушения соотношений и значения этих соотношений до конца не изучены, необходимы дополнительные исследования.

На сегодняшний день недостаточно и данных, касающихся особенности экспрессии ферментов пути *de novo* в ЖТ, в особенности сердечной локализации. Работы носят в основном экспериментальный характер, и результаты зачастую противоречивы [5, 8, 15, 16]. Между тем, изменение активности ферментов синтеза в ЖТ сердца может приводить к избыточному синтезу и накоплению церамидов не только в ЖТ, но и в кардиомиоцитах. Избыточная аккумуляция церамидов, в свою очередь, может индуцировать целый ряд патологических процессов, ассоциированных с атерогенезом [17].

В связи с этим, целью исследования явилось оценить в сравнительном аспекте экспрессию ферментов биосинтеза церамидов по пути *de novo* в ЖТ сердца и сосудов пациентов с ИБС и приобретенными пороками сердца.

### Материалы и методы

В исследование включено 38 пациентов, среди которых было 20 пациентов с ИБС (основная группа). Группу сравнения составили 18 пациентов с некоронарогенными патологиями сердца — дегенеративные приобретенные неревматические пороки сердца (аортальный стеноз/недостаточность) и показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Все пациенты имели показания для проведения открытого вмешательства на сердце — прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования или операции на клапанах сердца.

Критериями включения явились возраст пациента до 75 лет; согласие пациента на исследование. Критерии исключения: возраст пациента >75 лет; наличие сахарного диабета 1 и 2 типа в анамнезе и/или выявленного при обследовании в период госпитализации; инфаркт миокарда (ИМ); клинически значимые сопутствующие заболевания (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания); отказ пациента от проведения исследования.

Клинико-анамнестическая характеристика представлена таблице 1. Критерии включения для пациентов группы сравнения: верифицированный приобретенный порок сердца, согласие на проведения исследования.

Среди пациентов с ИБС преобладали лица мужского пола (60%), средний возраст которых составил 64,9 (47,8; 69,5) лет, индекс массы тела (ИМТ) — 26,4 (22,5; 30,2) кг/м<sup>2</sup> (табл. 1). В анамнезе чаще фиксировались артериальная гипертензия, курение, стенокардия, отягощенная наследственность по сер-

дечно-сосудистой патологии. У 14 (70%) пациентов в анамнезе был ИМ, у 2 (10%) человек — инсульт. Пациенты с приобретенными пороками сердца были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ с основной группой. Средний возраст пациентов составил 59,3 (43,7; 62,1) лет. Пациенты с пороками сердца чаще страдали хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса и имели сниженную фракцию выброса в сравнении с группой ИБС.

В течение госпитального периода все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ (2020) и Европейского общества кардиологов (2020), включая гепарин, клопидогрел, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Пациенты с пороками сердца получали варфарин, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), антагонисты Ca (дигидропиридиновые), нитраты, диуретики.

Биоптаты ЖТ подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации (3-5 г) были получены у пациентов во время оперативного вмешательства (коронарного шунтирования или коррекции пороков сердца). Источник подкожной ЖТ (ПЖТ) — подкожная клетчатка нижнего угла средостенной раны, эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) — зоны ее наибольшего

Таблица 3

**Экспрессия генов основных ферментов синтеза церамидов пути *de novo* в ЖТ сердца различной локализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Параметры	Ишемическая болезнь сердца, n=20			Приобретенные пороки сердца, n=18			p <sub>m</sub>
	ПЖТ	ЭЖТ	ПВЖТ	ПЖТ	ЭЖТ	ПВЖТ	
	1	2	3	4	5	6	
<i>SPTLC1</i> , ΔCt	7,40 (6,03; 13,37)	6,45 (2,89; 9,12)	3,32 (1,58; 5,16)	3,49 (2,26; 5,01)	3,75 (2,82; 5,17)	3,45 (3,12; 5,37)	p <sub>m1,4</sub> =0,00003 p <sub>m2,5</sub> =0,0022
	p <sub>k</sub> =0,012/p <sub>m1,3</sub> =0,0002/p <sub>m2,3</sub> =0,010			p <sub>k</sub> =0,061			
<i>SPTLC2</i> , ΔCt	0,32 (0,21; 0,47)	0,58 (0,36; 0,72)	0,23 (0,15; 0,39)	0,18 (0,09; 0,31)	0,16 (0,08; 0,27)	0,18 (0,10; 0,34)	p <sub>m2,5</sub> =0,039
	p <sub>k</sub> =0,015/p <sub>m1,2</sub> =0,012/p <sub>m2,3</sub> =0,013			p <sub>k</sub> =0,071			
<i>DEGS1</i> , ΔCt	0,49 (0,29; 0,62)	2,26 (1,92; 2,55)	0,91 (0,72; 1,32)	0,27 (0,11; 0,46)	0,51 (0,30; 1,22)	0,28 (0,14; 0,41)	p <sub>m1,4</sub> =0,029 p <sub>m2,5</sub> =0,035
	p <sub>k</sub> =0,014/p <sub>m1,3</sub> =0,010/p <sub>m2,3</sub> =0,012			p <sub>k</sub> =0,017/p <sub>m1,2</sub> =0,014/p <sub>m2,3</sub> =0,011			p <sub>m3,6</sub> =0,030

**Сокращения:** ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, p<sub>k</sub> — уровень статистической значимости при сравнении трех групп методом Kruskal-Wallis, p<sub>m</sub> — уровень статистической значимости при сравнении двух групп методом Mann-Whitney, *SPTLC1* — ген серинпальмитоилтрансферазы субъединицы C1, *SPTLC2* — ген серинпальмитоилтрансферазы субъединицы C2, *DEGS1* — ген дигидроцерамид-десатуразы 1.

присутствия — правые отделы сердца (правое предсердие и правый желудочек), периваскулярной ЖТ (ПВЖТ) — из области правой коронарной артерии. Образцы ЖТ подвергались криогенной заморозке жидким азотом с последующим хранением при температуре -150° С.

**Экспрессия генов ферментов синтеза церамидов пути *de novo***

**Выделение и синтез нуклеиновых кислот.** Выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) из ЖТ проводили с помощью набора Fatty Tissue RNA Purification Kit (Norgen Biotek Corp., Канада), основным преимуществом которого является быстрое выделение и высокая степень очистки тотальной РНК из тканей с высоким содержанием липидов. Количество и чистоту выделенной РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Для проведения обратной транскрипции и синтеза комплементарной ДНК на основе образцов РНК использовали реагенты High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit with RNase Inhibitor (AB, США) и хранили при -20° С в течение 2 дней до момента постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Оценка генной экспрессии.** Для измерения экспрессии генов ферментов синтеза церамидов пути *de novo* использовался метод количественной ПЦР с праймерами, синтезированными ЗАО "Евроген" (г. Москва, Россия), на амплификаторе ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Структура праймеров представлена в таблице 2.

Для проведения ПЦР с интеркалирующим красителем SYBR Green использовали реакционную смесь мастер-микс БиоМастер UDG HS-qPCR Lo-ROX SYBR (2×) (ООО "Биолабмикс", Россия) согласно протоколу производителя. Количественная ПЦР

осуществлялась с помощью амплификатора CFX-96 Rial-Time System (Bio-Rad, США). Для расчета относительной величины экспрессии использовали метод ΔСТ (вариант метода Ливака), основанный на определении разницы между значениями СТ референсных генов и целевых значений СТ для каждого образца. Нормирование результатов ПЦР проводилось с помощью референсных генов *ACTB* (β-актин), *GAPDH* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), *B2M* (бета-2-микроглобулин).

**Статистический анализ**

Статистический анализ полученных результатов проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа межгрупповых различий использовали непараметрические критерии. Сравнение 3 независимых групп проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением с применением U-критерия Манна-Уитни. Сравнение 2 независимых групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные, выраженные в процентах, сравнивали с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Значения p<0,05 считались статистически значимыми.

**Результаты**

Для получения информации об особенностях экспрессии генов ферментов пути синтеза церамидов *de novo* в ЖТ были оценены уровни микро-РНК (мРНК) генов ферментов *SPT*, *CERS* и *DEGS1* с использованием количественной ПЦР в реальном времени. С учетом того, что *SPT* состоит как минимум из двух субъединиц, был оценен уровень экспрессии мРНК *SPTLC1* и мРНК *SPTLC2*.

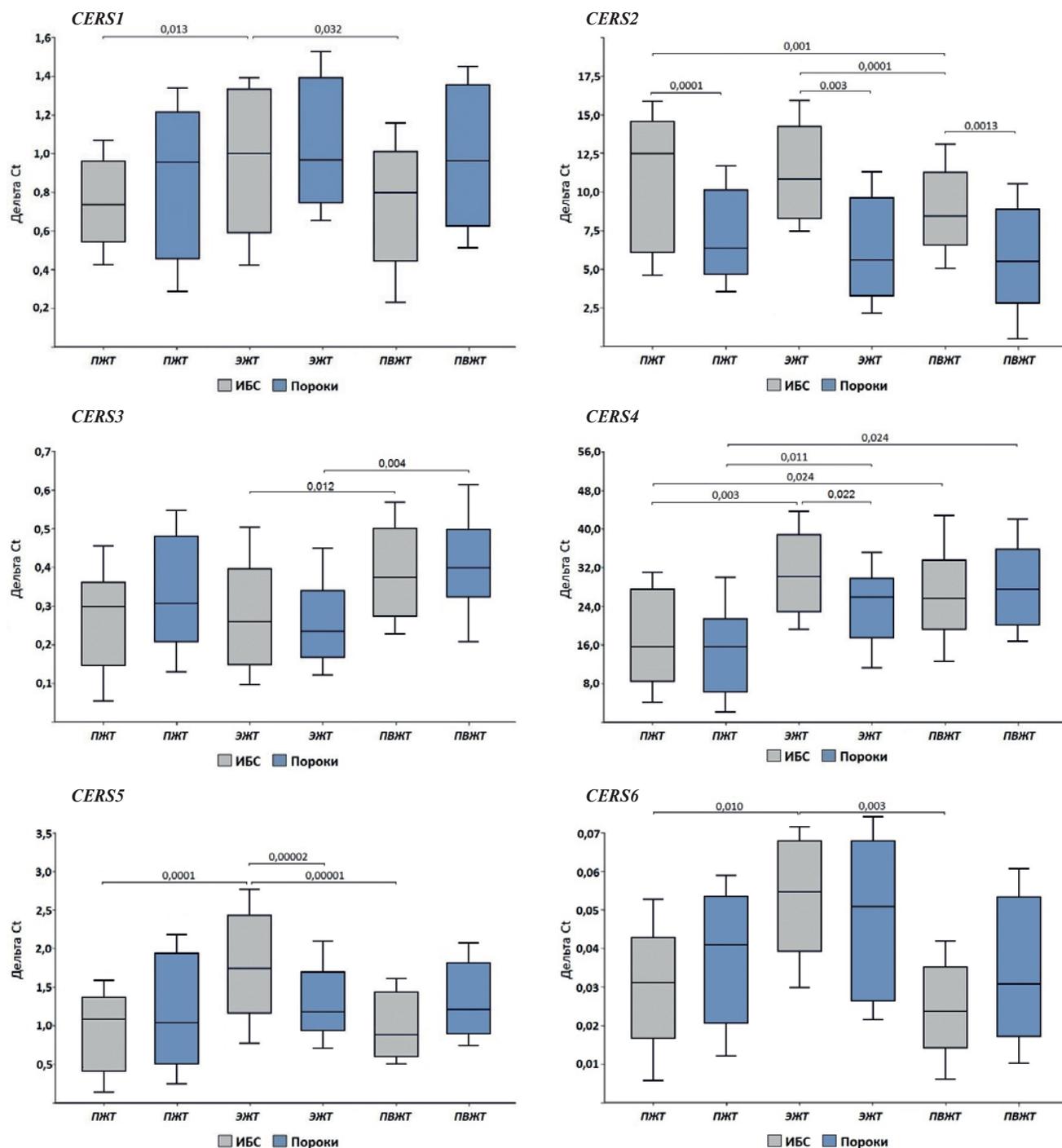


Рис. 1. Экспрессия генов церамидсинтаз в ЖТ сердца различной локализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань.

Среди пациентов с ИБС обнаружена более высокая экспрессия субъединицы С1 в образцах ПЖТ и ЭЖТ в сравнении с ЖТ периваскулярной локализации ( $p=0,0002$ ,  $p=0,010$ , соответственно). В отличие от субъединицы С1, уровень экспрессии субъединицы С2 был выше только в образцах ЭЖТ в сравнении с ПЖТ и ПВЖТ ( $p=0,012$ ,  $p=0,013$ , соответственно) (табл. 3).

Генная экспрессия церамидсинтаз в ЖТ пациентов с ИБС имела тканевые особенности. ПЖТ характеризовалась максимальной экспрессией гена *CERS2*, продуцирующей длинноцепочечные керамиды С20-С24 (рис. 1), ЭЖТ — экспрессией *CERS1*, продуцирующей керамиды С18 и высоким уровнем мРНК *CERS5*, *CERS5* и *CERS6*, генерирующих керамиды С14-С16. В ПВЖТ, аналогично ЭЖТ, выявлена

максимальная экспрессия *CERS4*, а также *CERS3*, отвечающих за синтез очень длинноцепочечных керамидов C18-C20 и C26, соответственно.

Уровень мРНК *DEGS1*, фермента завершающей стадии синтеза керамидов, был максимальным в образцах эпикардиальной и периваскулярной ЖТ в сравнении с ПЖТ ( $p=0,010$ ,  $p=0,012$ , соответственно).

В группе пациентов с пороками сердца образцы ЖТ не отличались по уровню мРНК *SPTLC1*, *SPTLC2* и *CERS1*, 2, 5 и 6, в то время как отмечалась высокая экспрессия *CERS3* в периваскулярных адипоцитах ( $p=0,004$ ) и *CERS4* в ЭЖТ ( $p=0,011$ ) и ПВЖТ ( $p=0,024$ ) (рис. 1). Генная экспрессия *DEGS1* в образцах ЭЖТ была максимальной в сравнении с подкожными и периваскулярными адипоцитами ( $p=0,014$  и  $p=0,011$ , соответственно) (табл. 3).

Оценка межзологических различий в экспрессии генов ферментов пути синтеза керамидов *de novo* в ЖТ показала, что пациенты с ИБС, в отличие от пациентов с пороками сердца, характеризовались более высокой экспрессией *SPTLC1* в ЖТ подкожной и эпикардиальной локализации ( $p=0,00003$ ,  $p=0,0022$ , соответственно), *SPTLC2* в образцах ЭЖТ ( $p=0,039$ ) (табл. 3). Среди пациентов с ИБС также отмечалась более высокая экспрессия *CERS2* в образцах всех исследуемых тканей (ПЖТ,  $p=0,0001$ , ЭЖТ,  $p=0,003$ , ПВЖТ,  $p=0,0013$ ), *CERS4* и 5 в эпикардиальных адипоцитах ( $p=0,022$ ,  $p=0,017$ ) (рис. 1). Генная экспрессия *CERS6* не имела межгрупповых различий. Уровень мРНК *DEGS1* среди пациентов с ИБС был выше в адипоцитах независимо от локализации (в ПЖТ,  $p=0,029$ ; ЭЖТ,  $p=0,035$ ; в ПВЖТ,  $p=0,030$ ) (табл. 3).

Таким образом, региональные жировые депо сердца отличались по уровню экспрессии ферментов биосинтеза керамидов *de novo*. Полученные результаты свидетельствуют об активации синтеза керамидов по пути *de novo* в адипоцитах преимущественно эпикардиальной локализации при коронарогенной патологии, что может способствовать накоплению длинноцепочечных керамидов в ЖТ этой локализации.

### Обсуждение

Экспериментальные и клинические исследования показали связь между керамидами и развитием атеросклероза [17]. Особый интерес вызывает накопление керамидов в жировых депо сердца и сосудов, поскольку ЭЖТ и ПВЖТ локализованы в непосредственной близости к очагу атеросклеротического поражения. Первым этапом исследования явилась оценка экспрессии гена ключевого фермента синтеза керамидов *de novo* серинпальмитойлтрансферазы в ЖТ подкожной и сердечной локализации. Установлено, что у пациентов с ИБС в ЭЖТ экспрессия *SPTLC1* и *SPTLC2* превышала аналогичные

показатели в группе пороков сердца. Максимальные значения мРНК *SPTLC1* также наблюдались в группе пациентов с ИБС. Можно предположить, что при ИБС усиление экспрессии *SPT*, ключевого фермента пути синтеза керамидов *de novo* в адипоцитах ПЖТ и ЭЖТ могло быть обусловлено наличием избыточной массы тела у обследованных пациентов. Ранее проведенные клинические исследования подтверждают такую точку зрения. Так, Włachnio-Zabielska AU, et al. (2012) продемонстрировали значительное увеличение мРНК обеих субъединиц *SPT* (*SPTLC1* и *SPTLC2*) в образцах ПЖТ брюшной полости у лиц с ожирением (ИМТ >30) по сравнению с контрольной группой без ожирения (ИМТ <25). Активность фермента, оцененная с использованием радиоактивно меченного субстрата, [<sup>3</sup>H]-L-серина (Moravek Biochemicals), также была повышена [18]. Однако следует принять во внимание отсутствие различий по ИМТ с группой пациентов с пороками сердца, которые имели более низкие значения экспрессии гена *SPTLC1*. С другой стороны, ишемия/гипоксия миокарда, обусловленная атеросклерозом коронарных артерий, могла также спровоцировать усиление экспрессии *SPT* в адипоцитах. Экспериментально показано, что адаптация к хронической гипоксии регулируется дифференциальным транскрипционным профилем, включающим активацию экспрессии *SPT*, направленным на метаболическое перепрограммирование клетки. Синтез керамидов с участием жирных кислот поначалу может носить приспособительный характер, однако по мере накопления керамидов в клетке наблюдается замедление ключевых клеточных и физиологических процессов, напротив, активируется запрограммированная гибель клетки. Важным аспектом также является индуцированное гипоксией усиление провоспалительной активности ЖТ. Считается, что гипоксия, развивающаяся в областях ЖТ, приводит к выработке адипоцитами провоспалительного фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, усиливает экспрессию *SPT* [19].

Следующим этапом анализа явилась оценка профиля экспрессии генов *CERS1-6*, кодирующих ферменты керамидсинтазы, со специфической субстратной специфичностью по отношению к жирным кислотам с разной длиной цепи. У млекопитающих длина ацильной цепи керамида колеблется от средней (12-14С), длинной (16-20С), очень длинной (22-26С) до сверхдлинной (>26С) цепи жирных кислот. Экспериментально показано, что активирование/блокировка керамидсинтаз может иметь широкий спектр функциональных и тканеспецифических эффектов [20]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что в ЖТ подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации экспрессируются все 6 ферментов керамидсинтаз независимо от наличия коронарогенной или неко-

ронарогенной нозологии. Экспрессия гена *CERS4* и *CERS2* была максимальной, а *CERS6* самой минимальной (независимо от локализации ЖТ). Наличие коронарогенной патологии (ИБС) сопровождалось наиболее высокими значениями экспрессии *CERS2* в ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ, *CERS4* и 5 в ЭЖТ. Имеющиеся на сегодняшний день данные экспериментальных и клинических исследований не позволяют однозначно трактовать полученные результаты. Так, отсутствует однозначное мнение о протективной или негативной роли изученных нами церамидсинтаз. Согласно данным Kim YR, et al. (2019), ингибирование экспрессии *CERS4* улучшает метаболический профиль печени у мышей [21]. С другой стороны, *CERS4* может генерировать C20 и C22 церамиды, обладающие защитной функцией при развитии сердечной недостаточности [22]. *CERS2* синтезирует церамиды с длиной цепи C22-C24. Отличительной особенностью гена *CERS2* является его организация, характерная для гена "домашнего хозяйства" и расположение в хромосомных областях, которые реплицируются на ранних стадиях клеточного цикла [23]. В физиологии клеток, в т.ч. адипоцитов, *CERS2* имеет ключевое значение, поскольку нокаунт *CERS2* приводит к нарушению цитокинеза [24]. Гомозиготные мыши с нокаутом *CERS2* отличались высокой восприимчивостью к дезадаптивным метаболическим нарушениям при диете, вызывающей ожирение. Следует отметить, что сверхэкспрессия *CERS2* была защитной при стрессовой реакции эндоплазматического ретикулума, индуцированной пальмитатом, предположительно потому, что она предотвращала индукцию *CERS6*, приводящую к усилению липогенеза в печени [21]. Другие исследования свидетельствуют о негативной роли *CERS2*. Так, избыточная экспрессия *CERS2* (и накопление церамидов C20-C24) вызывает окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию посредством липидной перегрузки, что в конечном итоге приводит к апоптозу кардиомиоцитов [25]. Некоторые авторы полагают, что *CERS2*-зависимое повреждение митохондрий клеток может являться объединяющим другие патологические состояния — инсулинорезистентность, окислительный стресс, усиление аутофагии и митофагии — патофизиологическим механизмом, приводящим в конечном итоге к гибели кардиомиоцитов. Показано также, что *CERS2* синергично усиливает экспрессию *CERS5*, для которой однозначно показано участие в индукции окислительного стресса и апоптоза [25]. Мыши с нулевым *CERS5* жизнеспособны, фертильны, не имеют каких-либо очевидных морфологических и фенотипических изменений при нормальном питании [26]. Однако при диете с высоким содержанием жиров потеря *CERS5* была ассоци-

рована со снижением прибавки в весе, улучшением общего состояния, уменьшением воспалительной активации белой ЖТ и снижением уровня лептина по сравнению с животными дикого типа [26].

Завершающим этапом работы была оценка экспрессии гена десатуразы, заключительного фермента пути *de novo*. Последняя стадия пути *de novo* считается не менее важной, поскольку именно церамиды, а не дигидроцерамиды, являются конечными продуктами, которые обладают разными профилями метаболической и клеточной активности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о более высоком уровне мРНК *DEGS1* в ЭЖТ у пациентов с ИБС. Ранее проведенные исследования не обнаружили подобных различий, более того, отмечена более высокая экспрессия *DEGS1* в образцах ЖТ подкожных адипоцитов по сравнению с адипоцитами медиастинального депо у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ  $29,4 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>, n=10), направленных на плановую операцию на аортальном клапане и/или на восходящей грудной аорте [27]. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ИБС значения уровня мРНК *DEGS1* в ПЖТ были существенно меньше, чем значения мРНК первого фермента пути *de novo* SPT. Напротив, значения мРНК *DEGS1* в ЭЖТ были сопоставимы с экспрессией фермента SPT. Возможным объяснением избыточной экспрессии десатуразы в ЭЖТ является нивелирование патологических эффектов гипоксии, некоторые исследователи рассматривают DES1 в качестве клеточных сенсоров кислорода [28].

### Заключение

Таким образом, ЖТ сердца при коронарогенной патологии характеризуются активацией синтеза церамидов по пути *de novo*, преимущественно в эпикардальной локализации, что может приводить к аккумуляции церамидов, потенцируя многие патологические процессы, ассоциированные с атеросклерозом. Управление биосинтезом церамидов за счет ингибирования ферментов пути *de novo* является привлекательной терапевтической стратегией по снижению уровня церамидов не только в плазме, но и в периферических тканях, в т.ч. в сердце и сосудах, и имеет огромные перспективы для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых патологий.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 "Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинико-патогенетическое значение и терапевтический потенциал" <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

**Литература/References**

1. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(9):593-606. doi:10.1038/s41569-022-00679-9.
2. Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3):51-63. (In Russ.) Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н. и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3):51-63. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-6.
3. Gruzdeva OV, Dyleva YA, Belik EV, et al. Relationship between Epicardial and Coronary Adipose Tissue and the Expression of Adiponectin, Leptin, and Interleukin 6 in Patients with Coronary Artery Disease. *J Pers Med.* 2022;12(2):129. doi:10.3390/jpm12020129.
4. Chatham JC, Young ME. Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought. *Circ. Res.* 2012;111:666-8. doi:10.1161/circresaha.112.277392.
5. Summers SA, Chaurasia B, Holland WL. Metabolic Messengers: Ceramides. *Nat. Metab.* 2019;1(11):1051-8. doi:10.1038/s42255-019-0134-8.
6. Mielke MM, Bandaru VV, Han D, et al. Factors affecting longitudinal trajectories of plasma sphingomyelins: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell.* 2015;14(1):112-21. doi:10.1111/acel.12275.
7. Middlekauff HR, William KJ, Su B, et al. Changes in lipid composition associated with electronic cigarette use. *J Transl Med.* 2020;18:379. doi:10.1186/s12967-020-02557-9.
8. Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. *Cell Metab.* 2014;20(4):678-86. doi:10.1016/j.cmet.2014.08.002.
9. Chathoth S, Ismail MH, Alghamdi HM, et al. Insulin resistance induced by de novo pathway-generated C16-ceramide is associated with type 2 diabetes in an obese population. *Lipids Health Dis.* 2022;21:24. doi:10.1186/s12944-022-01634-w.
10. Park TS, Rosebury W, Kindt EK, et al. Serine palmitoyltransferase inhibitor myriocin induces the regression of atherosclerotic plaques in hyperlipidemic ApoE-deficient mice. *Pharmacol Res.* 2008;58(1):45-51. doi:10.1016/j.phrs.2008.06.005.
11. McGurk KA, Keavney BD, Nicolaou A, et al. Circulating ceramides as biomarkers of cardiovascular disease: Evidence from phenotypic and genomic studies. *Atherosclerosis.* 2021;327:18-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.021.
12. Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, et al. Associations between specific plasma ceramides and severity of coronary-artery stenosis assessed by coronary angiography. *Diabetes Metab.* 2020;46(2):150-7. doi:10.1016/j.diabet.2019.07.006.
13. Li Y, Talbot CL, Chaurasia B. Ceramides in Adipose Tissue. *Front. Endocrinol.* 2020;11:407. doi:10.3389/fendo.2020.00407.
14. Tidhar R, Zelinik ID, Volpert G, et al. Eleven residues determine the acyl chain specificity of ceramide synthases. *J. Biol. Chem.* 2018;287:3197-206. doi:10.1074/jbc.RA118.001936.
15. Shah C, Yang G, Lee I, et al. Protection from high fat diet-induced increase in ceramide in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *J Biol Chem.* 2008;283(20):13538-48. doi:10.1074/jbc.M709950200.
16. Chaurasia B, Kaddai VA, Lancaster GI, et al. Adipocyte Ceramides Regulate Subcutaneous Adipose Browning, Inflammation, and Metabolism. *Cell Metab.* 2016;24(6):820-34. doi:10.1016/j.cmet.2016.10.002.
17. Choi RH, Tatum SM, Symons JD, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(10):701-11. doi:10.1038/s41569-021-00536-1.
18. Błachnio-Zabielska AU, Baranowski M, Hirnle T, et al. Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids.* 2012;47(12):1131-41. doi:10.1007/s11745-012-3722-x.
19. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94:206-18. doi:10.1016/j.physbeh.2007.10.010.
20. Ginkel C, Hartmann D, vom Dorp K, et al. Ablation of neuronal ceramide synthase 1 in mice decreases ganglioside levels and expression of myelin-associated glycoprotein in oligodendrocytes. *J Biol Chem.* 2012;287(50):41888-902. doi:10.1074/jbc.M112.413500.
21. Kim YR, Lee EJ, Shin KO, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases. *Exp Mol Med.* 2019;51(11):1-16. doi:10.1038/s12276-019-0340-1.
22. Goldenberg JR, Carley AN, Ji R, et al. Preservation of Acyl Coenzyme A Attenuates Pathological and Metabolic Cardiac Remodeling Through Selective Lipid Trafficking. *Circulation.* 2019;139(24):2765-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039610.
23. Laviad EL, Albee L, Pankova-Kholmyansky I, et al. Characterization of ceramide synthase 2: tissue distribution, substrate specificity, and inhibition by sphingosine 1-phosphate. *J Biol Chem.* 2008;283:5677-84. doi:10.1074/jbc.M707386200.
24. Atilla-Gokcumen GE, Muro E, Relat-Goberna J, et al. Dividing cells regulate their lipid composition and localization. *Cell.* 2014;156(3):428-39. doi:10.1016/j.cell.2013.12.015.
25. Law BA, Liao X, Moore KS, et al. Lipotoxic very-long-chain ceramides cause mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and cell death in cardiomyocytes. *FASEB J.* 2018;32(3):1403-16. doi:10.1096/fj.201700300R.
26. Gosejacob D, Jäger PS, Vom Dorp K, et al. Ceramide Synthase 5 Is Essential to Maintain C16:0-Ceramide Pools and Contributes to the Development of Diet-induced Obesity. *The Journal of biological chemistry.* 2016;291(13):6989-7003. doi:10.1074/jbc.M115.691212.
27. Kolak M, Gertow J, Westerbacka J, et al. Expression of ceramide-metabolising enzymes in subcutaneous and intra-abdominal human adipose tissue. *Lipids Health Dis.* 2012;11:115. doi:10.1186/1476-511X-11-115.
28. Devlin CM, Lahm T, Hubbard WC, et al. Dihydroceramide-based response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2011;286(44):38069-78. doi:10.1074/jbc.M111.297994.



## Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Каретникова В. Н.<sup>1,2</sup>, Хорлампенко А. А.<sup>2</sup>, Осокина А. В.<sup>1</sup>, Кочергина А. М.<sup>1,2</sup>, Поликутина О. М.<sup>1</sup>, Голубовская Д. П.<sup>2</sup>, Олейник И. Р.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценить ассоциацию гликемического контроля (по достижению индивидуального целевого значения гликированного гемоглобина) с исходами плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** В когортное наблюдательное исследование включено 74 пациента, медиана возраста которых составила 61 (57; 64) год, 49% мужчин — с ранее установленным диагнозом СД 2 типа, которым были определены показания для проведения планового первичного ЧКВ по поводу стабильной ишемической болезни сердца. При включении в исследование и через 1 мес. после его начала определена концентрация глюкозы венозной крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), концентрация фруктозамина, сывороточного креатинина.

Уровень глюкозы плазмы определяли с помощью гексокиназного метода. Процентное содержание HbA<sub>1c</sub> в цельной крови определяли иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Концентрация фруктозамина определялась кинетическим колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc. (США).

**Результаты.** На момент включения в исследование у 31% участников отмечено недостижение целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на фоне неоптимальной сахароснижающей терапии в большинстве случаев. Всего в течение 12 мес. после выполнения ЧКВ зарегистрировано 18 (25%) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: у 11 (15%) пациентов отмечено развитие острого коронарного синдрома, среди них у 6 (8%) по данным коронарографии выявлен рестеноз в стенке, у 4 (6%) отмечено прогрессирование атеросклероза, что потребовало выполнения повторного ЧКВ со стентированием другого сосуда, у 2 (3%) отмечено развитие острого нарушения мозгового кровообращения, 3 (4%) пациента были госпитализированы по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу, только уровень HbA<sub>1c</sub> являлся предиктором развития неблагоприятных исходов в течение года после ЧКВ — повышение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% увеличивало риск неблагоприятных исходов в 1,79 раза (отношение шансов 1,79, 95% доверительный интервал 1,06-3,02, p=0,028). Неудовлетворительный контроль гликемии за 1 мес. до выполнения ЧКВ в 4,04 раза увеличивал риск развития сердечно-сосудистых событий в течение последующего года, нецелевой уровень HbA<sub>1c</sub> непосредственно перед ЧКВ увеличивал риск неблагоприятных исходов в 4,7 раза, через 5 мес. после ЧКВ — в 7,34 раза.

**Заключение.** Установлено значение нецелевого уровня гликированного гемоглобина для развития неблагоприятных исходов в течение года после планового ЧКВ на фоне СД 2 типа с увеличением негативного эффекта по мере длительного (после реваскуляризации миокарда) сохранения неудовлетворительного гликемического контроля.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, атеросклероз, реваскуляризация миокарда, сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, контроль гликемии, неблагоприятные исходы, гликированный гемоглобин, фруктозамин.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Каретникова В. Н.\* — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КГМУ, зав. лабораторией патологии кровообращения НИИ КПССЗ, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Хорлампенко А. А. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5194-762X, Осокина А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-7784-5824, Кочергина А. М. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3998-7028, Поликутина О. М. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7458-6962, Голубовская Д. П. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3922-009X, Олейник И. Р. — аспирант, ORCID: 0000-0001-5470-3076, Барбараш О. Л. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): karevn@kemcardio.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет, СМ — сульфонилмочевина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТГ — триглицериды, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 28.06.2022

Рецензия получена 29.07.2022

Принята к публикации 24.09.2022



**Для цитирования:** Каретникова В. Н., Хорлампенко А. А., Осокина А. В., Кочергина А. М., Поликутина О. М., Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Барбараш О. Л. Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5137. doi:10.15829/1560-4071-2022-5137. EDN OXSWNA

## Role of glycemic control in elective percutaneous coronary interventions in patients with type 2 diabetes

Karetnikova V. N.<sup>1,2</sup>, Khorlampenko A. A.<sup>2</sup>, Osokina A. V.<sup>1</sup>, Kochergina A. M.<sup>1,2</sup>, Polikutina O. M.<sup>1</sup>, Golubovskaya D. P.<sup>2</sup>, Oleinik I. R.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess the association of glycemic control (achievement of an individual target glycated hemoglobin level) with the outcomes of elective percutaneous coronary interventions in patients with type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** This cohort observational study included 74 patients with a median age of 61 (57; 64) years. There were 49% of men with a previously established T2D, who had indications for elective primary percutaneous coronary intervention (PCI) for stable coronary artery disease. At inclusion in the study and after 1 month, the concentration of fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fructosamine, and serum creatinine were determined.

Plasma glucose levels were determined using the hexokinase method. HbA<sub>1c</sub> level was determined by immunoturbidimetry on a Konelab 30i chemistry analyzer. The concentration of fructosamine was determined by the kinetic colorimetric assay on a Konelab 30i chemistry analyzer. Statistical processing was carried out using the Statistica 10.0 program from StatSoft, Inc. (USA).

**Results.** At the time of enrollment, 31% of participants had not achieved the target glycated hemoglobin level against the background of nonoptimal hypoglycemic therapy in most cases. A total of 18 (25%) following adverse cardiovascular events were registered within 12 months after PCI: 11 (15%) patients developed acute coronary syndrome; among them, 6 (8%) patients had stent restenosis according to coronary angiography, 4 (6%) patients — progression of atherosclerosis, which required repeated PCI with stenting of another vessel, 2 (3%) patients — cerebrovascular accident, and 3 (4%) patients were hospitalized due to decompensated heart failure. According to multivariate logistic regression, only the HbA<sub>1c</sub> level was a predictor of adverse outcomes during the year after PCI — a 1% increase in HbA<sub>1c</sub> level increased the risk of adverse outcomes by 1,79 times (odds ratio, 1,79, 95% confidence interval, 1,06-3,02, p=0,028). Poor glycemic control 1 month before PCI increased the risk of cardiovascular events by 4,04 times over the next year, while non-target HbA<sub>1c</sub> level immediately before PCI increased the risk of adverse outcomes by 4,7 times, and 5 months after PCI, by 7,34 times.

**Conclusion.** The significance of non-target glycated hemoglobin level for adverse outcomes during the year after elective PCI against the background of T2D was established with an increase in the negative effect as long-term (after myocardial revascularization) maintenance of poor glycemic control.

**Keywords:** coronary artery disease, stable angina, atherosclerosis, myocardial revascularization, type 2 diabetes, hyperglycemia, glycemic control, adverse outcomes, glycated hemoglobin, fructosamine.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Karetnikova V. N.\* ORCID: 0000-0002-9801-9839, Khorlampenko A. A. ORCID: 0000-0002-5194-762X, Osokina A. V. ORCID: 0000-0002-7784-5824, Kochergina A. M. ORCID: 0000-0003-3998-7028, Polikutina O. M. ORCID: 0000-0001-7458-6962, Golubovskaya D. P. ORCID: 0000-0002-3922-009X, Oleinik I. R. ORCID: 0000-0001-5470-3076, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: karevn@kemcardio.ru

**Received:** 28.06.2022 **Revision Received:** 29.07.2022 **Accepted:** 24.09.2022

**For citation:** Karetnikova V. N., Khorlampenko A. A., Osokina A. V., Kochergina A. M., Polikutina O. M., Golubovskaya D. P., Oleinik I. R., Barbarash O. L. Role of glycemic control in elective percutaneous coronary interventions in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5137. doi:10.15829/1560-4071-2022-5137. EDN OXSWNA

### Ключевые моменты

- Выбор максимально эффективного способа реваскуляризации миокарда между коронарным шунтированием и чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с сахарным диабетом 2 типа представляет значительные трудности.
- Наличие сахарного диабета 2 типа значительно увеличивает риск появления ранних и поздних осложнений чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования.
- Нецелевой уровень гликированного гемоглобина на протяжении 5 мес. после вмешательства ассоциирован с 7-кратным увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года.

Негативное влияние сахарного диабета (СД) 2 типа на течение ишемической болезни сердца (ИБС) и результаты реваскуляризации миокарда убедительно доказано. Выбор оптимальной страте-

### Key messages

- The choice of the most effective method of myocardial revascularization between coronary bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes presents significant difficulties.
- The presence of type 2 diabetes significantly increases the risk of short- and long-term complications of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass surgery.
- Non-target glycated hemoglobin levels for 5 months after the intervention is associated with a 7-fold increase in the number of adverse cardiovascular events during the year.

гии реваскуляризации миокарда между коронарным шунтированием (КШ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) у пациентов с СД 2 типа представляет значительные трудности. Большинство исследований показали, что у пациентов со стабиль-

ной ИБС и СД 2 типа, независимо от вида выполненной реваскуляризации, имеется худший прогноз послеоперационного периода по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [1]. Наличие СД 2 типа существенно увеличивает риск как ранних, так и поздних осложнений ЧКВ (тромбоза стента, кровотечения, перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ)). Исследование FREEDOM (The Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) одно из первых сравнивало стратегии реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа с указанием на худшие исходы ЧКВ [2]. Однако и при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения по данным исследования BEST (Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease) получены худшие клинические и ангиографические результаты ЧКВ по сравнению с КШ у пациентов с СД [3]. В качестве

одного из ведущих факторов развития неблагоприятных исходов рассматривают хроническую гипергликемию, которая, потенцируя воспалительный ответ, способствует развитию окислительного стресса, усугубляет процесс неоатерогенеза и усиливает склонность к патологической кальцификации [4].

Рядом клинических исследований показана связь периоперационной гипергликемии и повышенного уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) с увеличением числа основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Напротив, данные другой работы не подтвердили влияние периоперационного уровня HbA<sub>1c</sub> на развитие ССС после ЧКВ [5].

Цель исследования: оценить ассоциацию гликемического контроля (по достижению индивидуального целевого значения HbA<sub>1c</sub>) с исходами плановых ЧКВ у пациентов с СД 2 типа.

### Материал и методы

Проведено когортное обсервационное исследование с одобрением протокола локальным этическим комитетом учреждения. Набор пациентов осуществлен с ноября 2016г по май 2019г. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

Всего на основании представленных ниже критериев в исследование было включено 74 пациента с ранее установленным диагнозом СД 2 типа в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, которым были определены показания для проведения планового первичного ЧКВ по поводу стабильной ИБС.

Критерии включения: наличие показаний к плановому ЧКВ; установленный диагноз СД 2 типа; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 85 лет, неуспешная попытка ЧКВ, предшествующая реваскуляризация миокарда (КШ и/или ЧКВ), острый коронарный синдром (ОКС) в индексную госпитализацию, ИМ в течение 3 мес., предшествующих исследованию, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), обострение сопутствующей патологии, протезирование клапанов сердца в анамнезе, наличие клапанных пороков сердца, требующих хирургической коррекции, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (для ограничения влияния почечной дисфункции на исходы ЧКВ).

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

До включения в исследование 8% пациентов находились на инсулинотерапии, 65% участников по-

Таблица 1

#### Основные клинико-анамнестические данные пациентов

Мужчины, n (%)	36 (49)
Возраст, Me (Q25; Q75), лет	61 (57; 64)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±StD	33,28±5,94
ОТ, см, M±StD	105,27±15,05
ОБ, см, M±StD	108,91±13,62
ОТ/ОБ	0,97±0,07
Курение в анамнезе, n (%)	25 (34)
Артериальная гипертония в анамнезе, n (%)	80 (100)
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (10)
Длительность анамнеза ИБС, Me (Q25; Q75), лет	2,0 (2,0; 5,0)
Длительность анамнеза СД, Me (Q25; Q75), лет	5,5 (3,0; 9,0)
ИМ в анамнезе, n (%)	37 (50)
Стенокардия	
I ФК	5 (7)
II ФК	44 (60)
III ФК	12 (16)
IV ФК	0
ХСН	
I ФК	0
II ФК	70 (95)
III ФК	4 (5)
IV ФК	0
ФП, n (%)	7 (10)
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	37 (50)
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, Me (Q25; Q75), балл	12 (7; 17)

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОБ — окружность бедер, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

лучали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), 12% получали комбинированную сахароснижающую терапию, включающую инсулин и ПССП, и 15% пациентов придерживались диетотерапии СД (табл. 2, 3).

По поводу ИБС пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II в 78% случаев, бета-блокаторы — в 81%, антиагреганты — в 87%, двойную антиагрегантную терапию — в 12%, статины — в 73%.

У всех пациентов оценены антропометрические показатели (определение индекса массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), расчет ОТ/ОБ), проводилась запись электрокардиограммы в 16 отведениях, эхокардиографическое исследование, проводился забор венозной крови для оценки лабораторных показателей углеводного обмена (глюкоза,  $HbA_{1c}$ , фруктозамин), липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛНП), липопротеины высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ)), сывороточного креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ (2009г, модификация 2011г).

Исходно всем пациентам определяли целевой уровень  $HbA_{1c}$  на основании возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистого заболевания и риска тяжелой гипогликемии. Определение концентрации фруктозамина выполнялось в качестве дополнительного краткосрочного маркера гликемического статуса пациентов.

За сутки до и через 48 ч после выполнения ЧКВ определяли уровень сывороточного креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Через 1 и 5 мес. после начала исследования определена концентрация глюкозы венозной крови натощак,  $HbA_{1c}$ , концентрация фруктозамина, сывороточного креатинина.

Для профилактики лактат-ацидоза при введении рентгеноконтрастного вещества за 48 ч до проведения ЧКВ пациенты прекращали прием метформина, если таковой ранее был назначен. В период отмены сахароснижающих препаратов гипергликемию корректировали введением инсулина короткого действия под контролем уровней тощачковой и постпрандиальной гликемии. Через 48 ч после рентгеноконтрастной процедуры возобновляли прием отмененных препаратов после контроля уровня сывороточного креатинина и расчета СКФ. Острое повреждение почек, связанное с введением рентгеноконтрастного вещества в соответствии с рекомендациями KDIGO [6], отмечено у 1 (1%) пациента по критерию повышения концентрации креатинина на  $\geq 26,5$  мкмоль/л через 48 ч после ЧКВ с нормализацией этого показателя через 72 ч после вмешательства. Пациенту проводилась парентеральная гидратация изотоническим раствором хлорида натрия.

Таблица 2

#### Лечение СД у пациентов до включения в исследование

Лечение СД	n (%)
Диетотерапия	11 (15)
ПССП	48 (65)
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП)	9 (12)
Инсулинотерапия	6 (8)

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

Таблица 3

#### Группы ПССП, используемых до начала исследования

Группы препаратов	n (%)
Бигуаниды	24 (34)
Производные сульфонилмочевины	12 (16)
идПП-4	1 (1)
Бигуаниды + производные сульфонилмочевины	11 (15)
Инсулинотерапия + бигуаниды	7 (10)
Инсулинотерапия + производные сульфонилмочевины	2 (3)

**Сокращение:** идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

В госпитальный период все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг/сут., а за 6 ч до выполнения ЧКВ больным назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем в поддерживающей дозе 75 мг/сут. После выполнения коронарного вмешательства всем пациентам без фибрилляции предсердий в анамнезе (91%) был рекомендован прием двойной антитромбоцитарной терапии в течение как минимум 12 мес. после стентирования, а пациентам с фибрилляцией предсердий в анамнезе (10%) — в течение 1-3 мес., с последующим приемом клопидогрела в сочетании с пероральными антикоагулянтами в течение 12 мес. Прием статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы был рекомендован всем пациентам, 93% — назначены бета-блокаторы. Антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная терапия, назначенная при выписке из стационара, в период исследования коррекции не подвергалась.

Всем пациентам были даны стандартные рекомендации по изменению образа жизни, направленные на снижение веса (ограничение животных жиров, легкоусвояемых углеводов и увеличение физической активности).

В течение периода исследования у всех участников оценивали наличие следующих событий: ОКС, повторной реваскуляризации миокарда (КШ или ЧКВ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по причине декомпенсации ХСН, смерти от сердечно-сосудистых причин.

Уровень глюкозы плазмы определяли с помощью гексокиназного метода.

Процентное содержание  $HbA_{1c}$  в цельной крови определяли иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Нормой считали уровень  $HbA_{1c} < 6,0\%$ .

Концентрация фруктозамина определялась кинетическим колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Уровень референсного значения составляет  $\leq 285$  мкмоль/л.

ЧКВ выполнялось на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). В качестве доступа для выполнения процедуры использовали лучевую артерию, при наличии технических сложностей применялся трансфеморальный доступ. Пункцию артерии проводили под местной анестезией по методике Сельдингера с установкой интродьюсера 6-7 Fr. Для визуализации коронарного русла вводили неионные мономерные рентгенконтрастные средства объемом 5-8 мл на одну съемку. ЧКВ со стентированием проводили при наличии гемодинамически значимого сужения просвета коронарной артерии ( $>70\%$ ) и ствола левой коронарной артерии ( $>50\%$ ). Стентирование проводили с применением стентов с лекарственным покрытием.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc. (США). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефоса и Шапиро-Уилка. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовали среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Количественные переменные с отличным от нормального распределением представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха ( $Me [Q25; Q75]$ ). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей ( $n (\%)$ ). Определение различий количественных показателей между двумя независимыми группами проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Две зависимые переменные сравнивались с помощью критерия Вилкоксона. Для оценки роли каждого фактора в развитии неблагоприятных ССС рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ взаимосвязи между развитием ССС и подмножеством количественных и качественных признаков проводился с использованием прямого пошагового алгоритма линейной логистической регрессии. Величину уровня статистической значимости  $p$  принимали равной 0,05.

### Результаты

На момент включения в исследование у 31% участников отмечено недостижение целевого уровня  $HbA_{1c}$ .

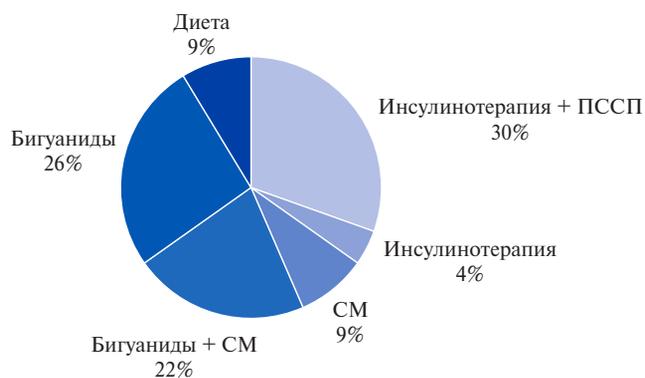


Рис. 1. Лечение СД у пациентов с недостижением целевого  $HbA_{1c}$  до включения в исследование, (%).

Сокращения: ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СМ — сульфонилмочевина.

Терапия пациентов с неэффективным контролем гликемии была представлена следующим образом: 9% участников придерживались диетотерапии, 57% принимали ПССП, из них: 26% бигуаниды в монотерапии и еще 22% в комбинации с производными сульфонилмочевины (СМ), 9% производные СМ, и еще 35% пациентов получали инсулинотерапию (в монотерапии или комбинации) (рис. 1).

Всего в течение 12 мес. после выполнения ЧКВ зарегистрировано 18 (25%) неблагоприятных ССС: у 11 (15%) пациентов отмечено развитие ОКС, среди них у 6 (8%) по данным коронарографии выявлен рестеноз в стенте, у 4 (6%) отмечено прогрессирование атеросклероза, что потребовало выполнения повторного ЧКВ со стентированием другого сосуда, у 2 (3%) пациентов определены показания к повторной реваскуляризации миокарда методом КШ в плановом порядке. У 2 (3%) отмечено развитие ОНМК, 3 (4%) пациентов были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН. Летальные исходы за период наблюдения не зарегистрированы.

Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных ССС по клинико-лабораторным характеристикам на момент включения в исследование представлен в таблице 4. Пациенты с наличием неблагоприятных событий имели более высокие показатели ОТ, соотношения ОТ/ОБ, маркеров гликемии (глюкозы натощак, фруктозамина,  $HbA_{1c}$ ), ТГ и более низкие концентрации ЛВП, также характеризовались более длительным анамнезом СД.

Для определения предикторов развития ССС проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 5), согласно которому только уровень  $HbA_{1c}$  являлся предиктором развития неблагоприятных исходов в течение года после ЧКВ — повышение уровня  $HbA_{1c}$  на 1% увеличивало риск неблагоприятных исходов в 1,79 раза (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,06-3,02,  $p=0,028$ ).

Таблица 4

**Клинико-лабораторные характеристики пациентов  
с наличием и отсутствием неблагоприятных ССС**

Показатель	Наличие ССС, n=18	Отсутствие ССС, n=55	p
Мужчины, n (%)	8 (44)	28 (51)	0,787
Возраст, лет (Me (Q25; Q75))	61,5 (59,0; 66,0)	61,0 (56,0; 64,0)	0,187
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±StD)	33,60±4,81	33,31±6,34	0,581
ОТ, см (M±StD)	112,72±13,47	103,00±14,96	0,020
ОБ, см (M±StD)	112,72±12,90	107,45±13,78	0,095
ОТ/ОБ (M±StD)	1,0±0,07	0,96±0,07	0,047
Курение в анамнезе, n (%)	7 (39)	18 (33)	0,775
Анамнез СД, лет (Me (Q25; Q75))	7,5 (5,0; 14,0)	5,0 (2,0; 9,0)	0,023
SYNTAX исходно, баллы	10,25 (7,0; 21,5)	12,50 (7,0; 16,5)	0,854
SYNTAX после ЧКВ, баллы	1,0 (0,0; 4,00)	2,0 (0,0; 7,0)	0,521
Глюкоза натощак, ммоль/л (Me (Q25; Q75))	10,30 (8,20; 13,40)	7,60 (7,0; 8,40)	<0,001
HbA <sub>1c</sub> , %	8,0 (7,2; 10,0)	7,0 (6,50; 7,40)	0,003
Фруктозамин, мкмоль/л (Me (Q25; Q75))	421,5 (340,0; 498,0)	320,0 (290,0; 365,0)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Me (Q25; Q75))	91,0 (80,0; 96,0)	88,0 (71,0; 96,0)	0,488
ОХ, ммоль/л (Me (Q25; Q75))	5,05 (3,70; 6,30)	4,50 (3,70; 5,90)	0,598
ЛВП, ммоль/л (Me (Q25; Q75))	0,98 (0,77; 1,07)	1,09 (0,90; 1,34)	0,036
ЛНП, ммоль/л (Me (Q25; Q75))	1,96 (2,10; 3,99)	2,50 (2,10; 3,89)	0,805
ТГ, ммоль/л (Me (Q25; Q75))	2,30 (1,76; 3,15)	1,50 (1,10; 2,18)	0,004

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХ — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТГ — триглицериды, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Таблица 5

**Анализ факторов риска возникновения ССС в течение года  
после выполнения ЧКВ (логистический регрессионный анализ)**

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Анамнез СД, лет	1,09	1,01-1,19	0,048	1,05	0,92-1,20	0,427
ОТ, см	1,05	1,01-1,09	0,027	1,04	0,99-1,10	0,107
HbA <sub>1c</sub> , %	2,04	1,29-3,22	0,003	1,79	1,06-3,02	0,028
ЛВП, ммоль/л	0,10	0,01-0,89	0,040	0,09	0,01-1,85	0,116
ТГ, ммоль/л	1,35	0,94-1,94	0,093	1,26	0,81-1,95	0,295

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Таблица 6

**Прогностическая ценность контроля гликемии для оценки риска ССС  
в течение года после ЧКВ в общей выборке пациентов**

Показатель	Однофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p
Нецелевой уровень HbA <sub>1c</sub> за 1 мес. до ЧКВ	4,04	1,32-12,36	0,015
Нецелевой уровень HbA <sub>1c</sub> перед ЧКВ	4,70	1,42-15,52	0,011
Нецелевой уровень HbA <sub>1c</sub> через 5 мес. после ЧКВ	7,34	2,22-24,24	0,043

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Неудовлетворительный контроль гликемии за 1 мес. до выполнения ЧКВ в 4,04 раза увеличивал риск развития ССС в течение последующего года, нецелевой

уровень HbA<sub>1c</sub> непосредственно перед ЧКВ увеличивал риск неблагоприятных исходов в 4,7 раза, через 5 мес. после ЧКВ — в 7,34 раза (табл. 6).

### Обсуждение

В проведенном исследовании показана роль не-удовлетворительного контроля гликемии в развитии ССС в течение года после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Так, исходный уровень  $\text{HbA}_{1c}$  был статистически значимо выше в группе пациентов с развитием неблагоприятных исходов (8,0 (7,2; 10,0)% vs 7,0 (6,50; 7,40)%,  $p=0,003$ ), а недостижение целевого  $\text{HbA}_{1c}$  за 1 мес. до процедуры реваскуляризации повышало риск развития ССС в течение года после выполнения ЧКВ в 4,04 раза (95% ДИ 1,32-12,36,  $p=0,015$ ). Причем важен не только контроль гликемии до выполнения ЧКВ, но также после проведения стентирования коронарных артерий, поскольку недостижение целевого  $\text{HbA}_{1c}$  через 5 мес. в настоящем исследовании в большей степени ассоциировалось с повышением риска ССС (ОШ 7,34; 95% ДИ 2,22-24,24,  $p=0,043$ ).

Следует отметить, что у пациентов с нецелевым  $\text{HbA}_{1c}$  чаще развивались неблагоприятные исходы: в основном ОКС, потребовавший выполнения экстренного ЧКВ по поводу рестеноза стента или ЧКВ *de novo* ( $p<0,05$ ). Полученные результаты согласуются с данными ряда исследований, в которых показана связь периоперационной гипергликемии, повышенного уровня  $\text{HbA}_{1c}$  с увеличением числа основных неблагоприятных событий после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. По данным Kassaian SE, et al. у больных СД с неудовлетворительным контролем гликемии в 2,1 раза выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений после выполнения ЧКВ с имплантацией стента, в то время как частота неблагоприятных клинических исходов у пациентов с удовлетворительным контролем гликемии сопоставима с таковой у лиц без диабета [4]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Ueda H, et al., в котором повышение уровня  $\text{HbA}_{1c}$  на 1% ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятных исходов после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,13-1,74,  $p=0,002$ ) [7]. Негативное влияние неудовлетворительного гликемического контроля на исходы ЧКВ и дальнейшее течение ИБС связано с реализацией ряда патофизиологических механизмов. Хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс на фоне хронической гипергликемии рассматриваются в качестве факторов развития и прогрессирования атеросклероза при СД [8]. Гипергликемия сопровождается накоплением активных форм кислорода с дисбалансом в системе про- и антиоксидантов, способствуя развитию оксидативного стресса со снижением выработки оксида азота, нарушением регуляции сосудистого тонуса и прогрессирующей потере физиологических протективных свойств эндотелия. Кроме того, на фоне гипергликемии и ин-

сулинорезистентности существенным изменениям подвергается морфология тромбоцитов с увеличением скорости их продукции и нарушением функции, что на фоне дисбаланса между простаглицлином и тромбоксаном, способствует резкому увеличению тромбогенного потенциала [9].

Также следует подчеркнуть, что независимо от выбранной стратегии (КШ, ЧКВ или только оптимальная медикаментозная терапия) контроль факторов сердечно-сосудистого риска имеет важное значение, поскольку снижает смертность, а также способствует уменьшению симптомов заболевания. Однако результаты проведенного исследования показали, что подготовка пациента к выполнению планового ЧКВ в амбулаторных условиях не позволяет в полной мере достигать целей, поставленных в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Так, на момент включения в исследование индивидуальный целевой уровень  $\text{HbA}_{1c}$  среди пациентов был достигнут у 69%, целевой уровень ЛНП, соответствующий высокому сердечно-сосудистому риску, — только у 16%, уровень ТГ  $<1,7$  ммоль/л отмечен у 49% больных. Анализ проводимой антидиабетической терапии показал, что только 85% пациентов принимали сахароснижающую терапию, среди них 52% назначена монотерапия различными ПССП, 15% — комбинированная терапия производными СМ и метформина, 20% находились на лечении препаратами инсулина (моно- или в комбинации с ПССП). Из ПССП метформин принимали 57% пациентов, производные СМ — 34%, а ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — 1%. При анализе терапии пациентов с неэффективным контролем гликемии обращает на себя внимание, что только 26% пациентов принимали метформин, еще 22% — метформин в комбинации с СМ, 9% пациентов принимали производные СМ, 35% получали лечение инсулином в монотерапии или комбинации, а 9% пациентов придерживались только диетотерапии. Сравнение антидиабетической терапии в группах с наличием и отсутствием неблагоприятных ССС в течение 1 года после ЧКВ выявило лишь тенденцию к более частому назначению инсулина в группе неблагоприятного прогноза, без статистической значимости различия ( $p=0,06$ ). Согласно рекомендациям по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC 2013г [10], актуальным в период набора материала исследования, метформин рассматривался в качестве терапии первой линии у всех пациентов с СД 2 типа, особенно при наличии ожирения (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). В то же время назначение производных СМ пациентам с ИБС рекомендуется проводить с осторожностью ввиду риска развития гипогликемий, повышения веса на фоне терапии, а также отсутствия однозначных данных о сердечно-сосудистой безо-

пасности этой группы препаратов [11]. До недавнего времени профилактика развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД основывалась на применении антитромбоцитарной и липидснижающей терапии. Однако на сегодняшний день, учитывая результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6 [12], назначение современных сахароснижающих препаратов является одним из приоритетных направлений улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД, наряду со стандартной терапией ИБС. Следует подчеркнуть, что современные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов [13] и отечественный Алгоритм специализированной медицинской помощи больным СД (9-й выпуск) [14] обозначают приоритет современных антидиабетических препаратов (агонистов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов натрийзависимого глюкозного контрапортера 2 типа), учитывая имеющуюся доказательную базу их высокой эффективности по улучшению исходов ИБС на фоне СД 2 типа, которая требует дальнейшего уточнения в отношении реваскуляризации миокарда в рамках масштабных клинических исследований.

**Ограничения исследования.** Проведенное когортное исследование с небольшим количеством участников установило ассоциацию между уровнем  $HbA_{1c}$  и прогнозом после планового ЧКВ у пациентов с СД 2 типа, для подтверждения гипотезы о повышении

эффективности реваскуляризации миокарда путем вмешательств, направленных на гликемический контроль, требуется проведение рандомизированных клинических исследований. Кроме того, в рамках проведенного исследования не оценивалась комплаентность пациентов врачебным рекомендациям по медикаментозной терапии.

### Заключение

Таким образом, в течение года после планового ЧКВ у пациентов с СД 2 типа в 24,66% случаев отмечено развитие неблагоприятных ССС: ОКС — у 15,07%, из них в 54,55% с рестенозом в ранее имплантированном стенте, в 36,36% случаях с прогрессированием атеросклероза и вовлечением ранее интактных коронарных артерий (*de novo*), у 2,74% развитие ОНМК, у 4,11% госпитализация по причине декомпенсации ХСН. При этом нецелевой уровень  $HbA_{1c}$  исходно (за 1 мес. до ЧКВ) увеличивает риск неблагоприятного исхода в 4,04 раза, непосредственно перед процедурой реваскуляризации — в 4,70 раза и неудовлетворительный гликемический контроль через 5 мес. после вмешательства ассоциирован с 7-кратным увеличением риска неблагоприятных ССС в течение года.

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

### Литература/References

- Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-48. doi:10.1016/S0140-6736(18)30423-9.
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84. doi:10.1056/NEJMoa1211585.
- Lee Y, Jin U, Lee WM, et al. Relationship of body mass index and waist circumference with clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208817. doi:10.1371/journal.pone.0208817.
- Kassaian SE, Goodarznejad H, Boroumand MA, et al. Glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:82. doi:10.1186/1475-2840-11-82.
- Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, et al. Prognostic value of hemoglobin A1C levels in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation. *Am. J. Cardiol*. 2009;104(1):41-5.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter. Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1.
- Ueda H, Mitsusada N, Harimoto K, et al. Glycosylated hemoglobin is a predictor of major adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *Cardiology*. 2010;116(1):51-7. doi:10.1159/000314331.
- Tsybulkin NA, Tuxvatullina GV, Tsybulkina VN, et al. Inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis. *Practical medicine*. 2016;4:165-9. (In Russ.) Цибулькин Н. А., Тухватуллина Г. В., Цибулькина В. Н. и др. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Практическая медицина*. 2016;4:165-9.
- Polyantsev AA, Frolov DV, Linchenko DV, et al. Hemostasis disorders in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of VolGМУ*. 2017;3(63). (In Russ.) Полянцева А. А., Фролов Д. В., Линченко Д. В. и др. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. *Вестник ВолГМУ*. 2017;3(63).
- Rydén L, J Grant P, D Anker S, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):7-61. (In Russ.) Rydén L, J Grant P, D Anker S и др. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):7-61. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-7-61.
- Raghavan S, Liu WG, Saxon DR, et al. Oral diabetes medication monotherapy and short-term mortality in individuals with type 2 diabetes and coronary artery disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000516. doi:10.1136/bmjdr-2018-000516.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839. (In Russ.) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V и др. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
- Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1.



## Предикторы ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей

Афонькина М. В.<sup>1</sup>, Мартынова О. Ю.<sup>2</sup>, Назарова С. С.<sup>2</sup>, Коротких А. В.<sup>3</sup>, Лебедев О. В.<sup>4,5</sup>, Артюхов С. В.<sup>2,6</sup>, Мухторов О. Ш.<sup>4</sup>, Лидер Р. Ю.<sup>7</sup>, Ван Ш.<sup>8</sup>, Рамазанова Т. Ш.<sup>6</sup>, Рошковская Л. В.<sup>6</sup>, Жарова А. С.<sup>2</sup>, Тришин В. С.<sup>2</sup>, Каргатова Г. Ю.<sup>2</sup>, Яхнис Е. Я.<sup>7</sup>, Пивоваров А. А.<sup>7</sup>, Хетагуров М. А.<sup>4</sup>, Унгуриян В. М.<sup>8</sup>, Казанцев А. Н.<sup>4</sup>, Белов Ю. В.<sup>9,10</sup>

**Цель.** Выявление предикторов ретромбоза и летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) после тромбэктомии из артерий нижних конечностей.

**Материал и методы.** За период с апреля 2020г по январь 2022г в настоящее исследование было включено 189 пациентов с острым артериальным тромбозом нижних конечностей и острой ишемией нижних конечностей. Во всех случаях был получен положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки идентифицировано наличие двусторонней полисегментарной пневмонии: 76 пациентов — 2 степень (25-50% поражения); 52 пациента — 3 степень (50-75% поражения); 61 пациент — 4 степень (>75% поражения). Дыхание осуществлялось следующим образом: у 88 пациентов — самостоятельное; у 42 — с кислородной поддержкой через носовые канюли; у 26 — неинвазивная вентиляция легких; у 33 — искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Все острые артериальные тромбозы развивались внутри стационара на 4,5±1,5 сут. после госпитализации. Время между манифестацией симптомов до верификации диагноза составляло 27,8±5,0 мин. Стратегия реваскуляризации устанавливалась мультидисциплинарным консилиумом. Промежуток между развитием симптомов острой ишемии и оперативным вмешательством составил 45,9±6,3 мин. Тромбэктомия реализовывалась по стандартной методике, под местной и/или внутривенной анестезией, с применением катетеров Фогарти 3F-7F.

**Результаты.** Ретромбоз развился в 80,4% случаев через 6,4±5,1 ч после операции. В 59,8% случаев ретромбэктомия оказалась неэффективной и больным реализовывалась ампутация конечности. У 65,6% больных был установлен летальный исход по причине формирования системной полиорганной недостаточности. Среди них ампутация конечности была выполнена у 103 пациентов. При проведении бинарного логистического регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы развития ретромбоза/летального исхода: возраст старше 70 лет (отношение шансов (ОШ) 30,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 11,52-33,7), ожирение (ОШ 15,53; 95% ДИ 6,41-78,19), сахарный диабет (ОШ 14,21; 95% ДИ 5,86-49,21), вазопрессорная поддержка гемодинамики (ОШ 8,55; 95% ДИ 4,94-17,93), дыхание через ИВЛ (ОШ 7,39; 95% ДИ 4,81-16,52).

**Заключение.** Предикторами ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей являются возраст старше 70 лет, ожирение, сахарный диабет, вазопрессорная поддержка гемодинамики, дыхание через ИВЛ.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, тромбэктомия, острый артериальный тромбоз, острая ишемия нижней конечности, критическая ишемия, сахарный диабет, предикторы, факторы риска, коагулопатия, тромбоз артерий нижних конечностей.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск; <sup>4</sup>ОГБУЗ Костромская областная клиническая больница им. Е.И. Королева, Кострома; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Ярославский

государственный медицинский университет, Ярославль; <sup>6</sup>ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; <sup>8</sup>ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; <sup>9</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>10</sup>ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия.

Афонькина М. В. — студент, ORCID: 0000-0002-5404-1217, Мартынова О. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-9177-3388, Назарова С. С. — студент, ORCID: 0000-0003-1000-8981, Коротких А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Лебедев О. В. — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2452-1631, Артюхов С. В. — к.м.н., зам. главного врача, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0001-8249-3790, Мухторов О. Ш. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3650-7677, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715, Ван Ш. — ординатор, ORCID: 0000-0002-8514-0824, Рамазанова Т. Ш. — студент, ORCID: 0000-0001-5307-8985, Рошковская Л. В. — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, ORCID: 0000-0003-2203-0457, Жарова А. С. — студент, ORCID: 0000-0001-9474-4972, Тришин В. С. — студент, ORCID: 0000-0003-4517-5632, Каргатова Г. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-2853-1925, Яхнис Е. Я. — ординатор, ORCID: 0000-0002-2827-4383, Пивоваров А. А. — студент, ORCID: 0000-0001-9461-4908, Хетагуров М. А. — к.м.н., главный хирург, ORCID: 0000-0003-4414-5458, Унгуриян В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596, Казанцев А. Н. — зав. отделением сосудистой хирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Белов Ю. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-9280-8845.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СПОН — системная полиорганная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 07.11.2022

Рецензия получена 18.11.2022

Принята к публикации 25.11.2022



**Для цитирования:** Афонькина М. В., Мартынова О. Ю., Назарова С. С., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рамазанова Т. Ш., Рошковская Л. В., Жарова А. С., Тришин В. С., Каргатова Г. Ю., Яхнис Е. Я., Пивоваров А. А., Хетагуров М. А., Унгуриян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В. Предикторы ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5279. doi:10.15829/1560-4071-2022-5279. EDN OZISAA

## Predictors of rethrombosis and death in patients with COVID-19 after lower limb arterial thrombectomy for acute ischemia

Afonkina M. V.<sup>1</sup>, Martynova O. Yu.<sup>2</sup>, Nazarova S. S.<sup>2</sup>, Korotkikh A. V.<sup>3</sup>, Lebedev O. V.<sup>4,5</sup>, Artyukhov S. V.<sup>2,6</sup>, Mukhtorov O. Sh.<sup>4</sup>, Lider R. Yu.<sup>7</sup>, Van Sh.<sup>8</sup>, Ramazanova T. Sh.<sup>6</sup>, Roshkovskaya L. V.<sup>6</sup>, Zharova A. S.<sup>2</sup>, Trishin V. S.<sup>2</sup>, Kargatova G. Yu.<sup>2</sup>, Yakhnis E. Ya.<sup>7</sup>, Pivovarov A. A.<sup>7</sup>, Khetagurov M. A.<sup>4</sup>, Unguryan V. M.<sup>8</sup>, Kazantsev A. N.<sup>4</sup>, Belov Yu. B.<sup>9,10</sup>

**Aim.** To identify predictors of rethrombosis and death in patients with coronavirus disease (COVID-19) after thrombectomy for acute lower limb ischemia.

**Material and methods.** For the period from April 2020 to January 2022, 189 patients with acute arterial lower limb thrombosis and acute lower limb ischemia were included in this study. In all cases, a positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2 was obtained. According to chest multislice computed tomography, bilateral multisegmental pneumonia was identified as follows: 76 patients — grade 2 (25-50% of lung tissue involvement); 52 patients — grade 3 (50-75%); 61 patients — grade 4 (>75%). Breathing was carried out as follows: in 88 patients — spontaneous; in 42 — with oxygen administration by nasal cannula; 26 — non-invasive ventilation; 33 had artificial ventilation. All acute arterial thromboses developed within the hospital at 4,5±1,5 days after hospitalization. The time between the onset to diagnosis verification was 27,8±5,0 min. The revascularization strategy was established by a multidisciplinary team meeting. The interval between the development of acute ischemia symptoms and surgery was 45,9±6,3 minutes. Thrombectomy was performed according to the standard technique, under local and/or intravenous anesthesia, using 3F-7F Fogarty catheters.

**Results.** Retrombosis developed in 80,4% of cases 6,4±5,1 hours after surgery. In 59,8% of cases, retrombectomy turned out to be ineffective and the patient underwent limb amputation. In 65,6% of patients, a death was established due to multiple organ dysfunction. Among them, limb amputation was performed in 103 patients. Binary logistic regression identified following predictors of retrombosis/death: age over 70 years (odds ratio (OR), 30,73; 95% confidence interval (CI), 11,52-33,7), obesity (OR, 15,53; 95% CI, 6,41-78,19), diabetes (OR 14,21; 95% CI, 5,86-49,21), vasopressor support (OR 8,55; 95% CI, 4,94-17,93), mechanical ventilation (OR 7,39; 95% CI, 4,81-16,52).

**Conclusion.** Predictors of retrombosis and death in patients with COVID-19 after lower limb arterial thrombectomy are age over 70 years, obesity, diabetes, vasopressor support, and mechanical ventilation.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, thrombectomy, acute arterial thrombosis, acute lower limb ischemia, critical ischemia, diabetes, predictors, risk factors, coagulopathy, lower limb arterial thrombosis.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; <sup>2</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; <sup>3</sup>Cardiac Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; <sup>4</sup>E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; <sup>5</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; <sup>6</sup>City Alexander Hospital, St. Petersburg; <sup>7</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo; <sup>8</sup>Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma; <sup>9</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>10</sup>Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow, Russia.

Afonkina M. V. ORCID: 0000-0002-5404-1217, Martynova O. Yu. ORCID: 0000-0002-9177-3388, Nazarova S. S. ORCID: 0000-0003-1000-8981, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Lebedev O. V. ORCID: 0000-0002-2452-1631, Artyukhov S. V. ORCID: 0000-0001-8249-3790, Mukhtorov O. Sh. ORCID: 0000-0002-3650-7677, Lider R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Van Sh. ORCID: 0000-0002-8514-0824, Ramazanova T. Sh. ORCID: 0000-0001-5307-8985, Roshkovskaya L. V. ORCID: 0000-0003-2203-0457, Zharova A. S. ORCID: 0000-0001-9474-4972, Trishin V. S. ORCID: 0000-0003-4517-5632, Kargatova G. Yu. ORCID: 0000-0002-2853-1925, Yakhnis E. Ya. ORCID: 0000-0002-2827-4383, Pivovarov A. A. ORCID: 0000-0001-9461-4908, Khetagurov M. A. ORCID: 0000-0003-4414-5458, Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596, Kazantsev A. N.\* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Belov Yu. B. ORCID: 0000-0002-9280-8845.

\*Corresponding author:  
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

**Received:** 07.11.2022 **Revision Received:** 18.11.2022 **Accepted:** 25.11.2022

**For citation:** Afonkina M. V., Martynova O. Yu., Nazarova S. S., Korotkikh A. V., Lebedev O. V., Artyukhov S. V., Mukhtorov O. Sh., Lider R. Yu., Van Sh., Ramazanova T. Sh., Roshkovskaya L. V., Zharova A. S., Trishin V. S., Kargatova G. Yu., Yakhnis E. Ya., Pivovarov A. A., Khetagurov M. A., Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Yu. B. Predictors of rethrombosis and death in patients with COVID-19 after lower limb arterial thrombectomy for acute ischemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5279. doi:10.15829/1560-4071-2022-5279. EDN OZISAA

### Ключевые моменты

- Оптимального способа лечения артериального тромбоза на фоне COVID-19 не найдено.
- Ретромбоз, ампутация конечности и смерть — наиболее частые исходы тромбэктомии у пациентов с COVID-19.
- Возраст старше 70 лет, ожирение, сахарный диабет, вазопрессорная поддержка гемодинамики, дыхание через искусственную вентиляцию легких — предикторы развития осложнений у пациентов с COVID-19.

### Key messages

- No optimal treatment for arterial thrombosis associated with COVID-19 has been found.
- Retrombosis, limb amputation and death are the most common outcomes of thrombectomy in patients with COVID-19.
- Age over 70 years, obesity, diabetes, vasopressor support, mechanical ventilation are predictors of complications in COVID-19 patients.

SARS-CoV-2 может приводить к артериальным тромбозам различной локализации [1-5]. Это утверждение уже давно стало аксиомой. И особенно часто такая перспектива формируется при средне-тяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1-4, 6]. Достаточно многообещающими в этих условиях являются гибридные методы реперфузии — открытая тромбэктомия с последующим стентированием [1-4, 6]. Однако недоступность данных технологий повсеместно ограничивает возможность получения такой помощи подавляющему числу пациентов. В конечном итоге самым распространенным видом хирургической реваскуляризации, если речь идет о тромбозе артерий нижних конечностей, остается открытая тромбэктомия с применением катетера Фогарти [1-3, 6]. Но результаты, публикуемые в мировой литературе, в большинстве своем — удручающие [7-11]. Более чем в половине случаев в раннем послеоперационном периоде формируется ретромбоз, необратимая ишемия конечности, что вызывает необходимость в выполнении ампутации [1, 6, 8, 9, 11]. В подавляющем большинстве развивается системная полиорганная недостаточность (СПОН) с последующим летальным исходом [1, 6, 8, 9, 11].

Целью настоящего исследования стало выявление предикторов ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей.

### Материал и методы

За период с апреля 2020г по январь 2022г в настоящее проспективное исследование было включено 189 пациентов с острым артериальным тромбозом нижних конечностей и острой ишемией нижних конечностей.

Во всех случаях был получен положительный результат полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки идентифицировано наличие двусторонней полисегментарной пневмонии: 76 пациентов — 2 степень (25-50% поражения); 52 пациентов — 3 степень (50-75% поражения); 61 пациент — 4 степень (>75% поражения).

Лечение пациентов после госпитализации в стационар осуществлялось согласно актуальной версии действующих временных рекомендаций. На момент написания настоящей статьи реализовывалась следующая схема [12]:

А) Фавипиравир (по схеме согласно массе тела) или Ремдесивир (первый день 200 мг однократно в/в; со 2 дня 100 мг в/в 1 раз/сут.);

Б) Дексаметазон (8 мг 2 раза/сут. в/в капельно);

В) Антикоагулянты в профилактической дозировке;

Г) Нестероидные противовоспалительные препараты, муколитики, инфузионная терапия.

Сатурация ( $SpO_2$ ) в общей выборке достигала  $95,5 \pm 4,5\%$ . Дыхание осуществлялось следующим образом: у 88 пациентов — самостоятельное; у 42 — с кислородной поддержкой через носовые канюли; у 26 — неинвазивная вентиляция легких; у 33 — искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Пациенты на неинвазивной вентиляции легких и ИВЛ проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, остальные в палате общего режима. Медицинская седация применялась только во время ИВЛ. Стабильная гемодинамика дооперационно определялась в 162 случаях, у 27 пациентов осуществлялась вазопрессорная поддержка кровообращения.

Все острые артериальные тромбозы развивались внутри стационара на  $4,5 \pm 1,5$  сут. после госпитализации. Время между манифестацией симптомов до верификации диагноза составляло  $27,8 \pm 5,0$  мин. За этот интервал осуществлялся осмотр дежурного сосудистого хирурга с выполнением цветного дуплексного сканирования артерий нижних конечностей. Затем для определения дальнейшей тактики проводилась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией пораженного сегмента (при нормальных показателях креатинина крови). Стратегия реваскуляризации устанавливалась мультидисциплинарным консилиумом в составе сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, реаниматолога, терапевта, анестезиолога, ответственного администратора.

Во всех случаях после установки диагноза (острый тромбоз) немедленно начиналась следующая медикаментозная терапия: анальгетики + ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз/сут. + нефракционированный гепарин: начальная доза внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия со скоростью 18 ЕД/кг/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. В послеоперационном периоде продолжалась аналогичная терапия.

Промежуток между развитием симптомов острой ишемии и оперативным вмешательством составил  $45,9 \pm 6,3$  мин. Тромбэктомия реализовывалась по стандартной методике, под местной и/или внутривенной анестезией, с применением катетеров Фогарти 3F-7F.

Критерии включения: отсутствие гемодинамически значимых стенозов/окклюзий артериальных сегментов, в которых был установлен острый тромбоз (т.к. целью работы являлась оценка изолированной тромбэктомии в данной когорте пациентов); отсутствие противопоказаний для выполнения оперативного вмешательства (тяжелая СПОН, сепсис и т.д.); отсутствие необратимой ишемии нижней конечности.

Критерии исключения: выполнение других вмешательств на пораженном артериальном сегменте помимо тромбэктомии (шунтирование, протезирование, стентирование и т.д.); наличие декомпенсированной сопутствующей патологии.

Осложнения, которые оценивались в рамках настоящей работы, включали в себя: летальный исход, кровотечение из операционной раны, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, ретромбоз, ампутация нижней конечности.

Работа выполнялась в соответствии со стандартом надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016г № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики".

Статистический анализ выполнялся при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США). Для идентификации предикторов развития ретромбоза и летального исхода проводилась бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (stepwise logistic regression).

Большинство пациентов соответствовало пожилому возрасту и мужскому полу. Каждый пятый страдал сахарным диабетом (СД). В половине случаев было установлено ожирение (табл. 1).

### Результаты

По данным лабораторных показателей в большинстве случаев отмечался выраженный воспалительный синдром (повышенный С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6), коагулопатия (повышенный D-димер) (табл. 2).

По данным визуализационных методов обследования чаще всего был установлен тромбоз поверхностной бедренной артерии или поверхностной бедренной артерии + подколенной артерии (табл. 3).

Ретромбоз развился в 80,4% случаев через  $6,4 \pm 5,1$  ч после операции. В 59,8% случаев ретромбэктомия оказалась неэффективной и большим реализовывалась ампутация конечности. У 65,6% больных был установлен летальный исход по причине формирования СПОН. Среди них ампутация конечности была выполнена у 103 пациентов (табл. 4).

При проведении бинарного логистического регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы развития ретромбоза/летального исхода: возраст старше 70 лет (отношение шансов (ОШ) 30,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 11,5-33,7),

Таблица 1

#### Характеристика группы

Показатель	n=189	%
Возраст, M±m, лет	67,3±8,4	–
Мужской пол, n	132	69,8
СД, n	37	19,6
ХОБЛ, n	26	13,7
ХПН, n	31	16,4
ЧКВ в анамнезе, n	5	2,6
КШ в анамнезе, n	2	1,05
ОНМК/ТИА в анамнезе, n	18	9,5
КЭЭ в анамнезе, n	2	1,05
Ожирение, n	93	49,2
Онкологическое заболевание (не терминальная стадия), n	6	3,2

**Сокращения:** КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндакрэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

#### Лабораторные показатели

Показатель	Единицы измерения	n
Тромбоциты	M±m, $10E^9/л$	118,4±5,5
Ферритин	M±m, нг/мл	741,5±83,7
D-димер	M±m, нг/мл	3746,5±135,7
С-реактивный белок	M±m, мг/л	313,1±10,1
Интерлейкин-6	M±m, пг/мл	175,2±56,2

Таблица 3

#### Артериальный сегмент, в котором локализовался тромбоз

Показатель	n=189	%
ОБА	9	4,7
ПБА	45	23,8
ПКА	37	19,6
ОБА + ГБА	7	3,7
ПБА + ПКА	38	20,1
ОБА + ГБА + ПБА + ПКА	23	12,2
ПКА + ЗББА + ПББА	30	15,9

**Сокращения:** ГБА — глубокая бедренная артерия, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ОБА — общая бедренная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, ПКА — подколенная артерия.

ожирение (ОШ 15,53; 95% ДИ 6,41-78,19), СД (ОШ 14,21; 95% ДИ 5,86-49,21), вазопрессорная поддержка гемодинамики (ОШ 8,55; 95% ДИ 4,94-17,93), дыхание через ИВЛ (ОШ 7,39; 95% ДИ 4,81-16,52) (табл. 5).

**Таблица 4**

**Осложнения**

Показатель	n=189	%
Летальный исход, n (%)	124	65,6
ИМ, n (%)	0	0
ОНМК, n (%)	0	0
Кровотечение, n (%)	6	3,2
Ретромбоз, n (%)	152	80,4
Ампутация, n (%)	113	59,8

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

**Таблица 5**

**Предикторы развития  
летального ретромбоза/летального исхода**

Показатель	Ретромбоз/летальный исход	
Переменная	ОШ	95% ДИ
Возраст старше 70 лет	30,73	1,152-33,70
Ожирение	15,54	6,41-78,19
Сахарный диабет	14,21	5,86-49,21
Вазопрессорная поддержка гемодинамики	8,55	4,94-17,93
Дыхание через ИВЛ	7,39	4,81-16,52
<b>Анализ ROC-кривой</b>		
Площадь под ROC-кривой	0,894	
Стандартная ошибка	0,065	
95% ДИ	0,83-0,95	

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОШ — отношение шансов.

**Обсуждение**

За время существования пандемии вышло 14 версий временных рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19 [12]. Несмотря на то, что проблема артериальных тромбозов была идентифицирована буквально с первых шагов распространения инфекции, каких-либо мер по лечению этого состояния действующие рекомендации до сих пор не предложили [12]. При этом способы профилактики и медикаментозного ведения больных с тромбозами глубоких вен конечностей описаны особенно тщательно [12]. Возможной причиной отсутствия каких-либо стандартов является дефицит исследований, посвященных лечению тромбозов артерий нижних конечностей. А имеющиеся публикации, к сожалению, приходят к единственному выводу, что и консервативная, и активная хирургическая тактика не сопровождаются оптимальными исходами [1, 2, 5-7]. Число ретромбозов, ампутаций и летальных исходов по-прежнему находится на критическом уровне [1, 2, 5-7].

Авторы разных работ подчеркивают, что после выполненной тромбэктомии причинные факто-

ры первичного поражения, такие как коагулопатия и эндотелиит, не ликвидируются [1, 2, 5-7]. Это, в свою очередь, является устойчивым плацдармом для развития повторной тромботической окклюзии [1, 2, 5-7]. К тому же аналогичное поражение микроциркуляторного русла в комбинации с эффектом реперфузионного синдрома будет способствовать дистализации процесса [2, 5, 8, 13, 14]. И в хронологическом финале хирурги сталкиваются не просто с ретромбозом магистральной артерии, а с тотальным тромбозом всех этажей конечности [2, 5, 8, 13, 14]. Итогом станет необратимая ишемия конечности и ампутация [2, 5, 8, 13, 14]. Возможным выходом из проблемы могла бы быть не тромбэктомия, а тромбинтимэктомия. В двух недавних работах были продемонстрированы исходы каротидной эндартерэктомии у больных с тромбозом внутренней сонной артерии на фоне COVID-19 [15, 16]. Во всей выборке пациентов случаев ретромбоза зафиксировано не было [15, 16]. Авторы связали успешность реваскуляризации с тем, что данная операция сопровождается не только удалением тромба с атеросклеротической бляшкой, но и инфицированной воспаленной интимы, покрывающей ее и служившей одним из триггеров этого состояния [15, 16]. Но, к сожалению, когда речь идет об артериях нижних конечностей, обычно подразумеваются обширные и глуболежащие сегменты сосудов, что не позволяет выполнить тромбинтимэктомию [1-3, 6, 14]. А применение катетера Фогарти лишь ликвидирует тромботическую окклюзию [1-3, 6, 14]. Таким образом, хирург в этих условиях занимается "сизифовым трудом". Вскоре после операции им же будет выполнена ретромбэктомия, а еще через несколько часов — ампутация конечности [1-3, 6, 14]. К концу дежурства он же будет оформлять эпикриз летального исхода. Эта закономерность существует на протяжении всей пандемии и до сих пор ничего не изменилось [1-3, 6, 14].

Но даже потеря конечности в результате ампутации не сдерживает прогрессирование инфекционного заболевания [1-3, 6, 14]. Пациенты с артериальным тромбозом на фоне COVID-19 уже находятся в состоянии "цитокинового шторма" [6, 15, 16]. При этом оперативная травма будет усиливать воспалительный процесс, что неминуемо усугубит течение основного заболевания. Таким образом, с одной стороны, больному показано экстренное хирургическое лечение, с другой стороны, оно же ему навредит. Подавляющее число пациентов с ретромбозом и последующей ампутацией конечности, по данным нашего исследования, достигают летального исхода в первые двое суток после операции. Таким образом, встает вопрос о целесообразности агрессивной хирургической тактики в этой когорте.

Известны публикации, которые свидетельствуют о том, что консервативная антикоагулянтная/дезагрегантная терапия не только сопоставима с результатами открытых операций, но в ряде случаев даже превосходит их [11-16]. Однако тех критериев, которые могли бы служить идентификатором к выбору только медикаментозного лечения, до сих пор не предлагалось.

Ряд отечественных исследований выделили следующие факторы риска, повышающие риск развития осложнений у пациентов с COVID-19: старческий возраст, ожирение, тяжелая коморбидная патология [17-20]. Однако предикторов развития ретромбоза и летального исхода у пациентов с артериальными стенозами не изучалось.

Благодаря нашему исследованию были выделены следующие предикторы ретромбоза/летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей: возраст старше 70 лет, ожирение, СД, вазопрессорная поддержка гемодинамики, дыхание через ИВЛ. Именно наличие нескольких (как правило, ни одного случая наличия единственного предиктора отмечено не было, всег-

да имелась комбинация 2-4 состояний) из указанных факторов, на наш взгляд, должно быть "красным флажком", сдерживающим операционную активность в лечении подобных больных. Тем не менее требуется проведение проспективного рандомизированного исследования по сравнению результатов консервативных и хирургических методов реваскуляризации нижних конечностей при развитии острого артериального тромбоза на фоне COVID-19 для подтверждения вышеперечисленных данных и введения новых стандартов лечения этой патологии в условиях COVID-19.

### Заключение

Предикторами ретромбоза и летального исхода у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей являются возраст старше 70 лет, ожирение, СД, вазопрессорная поддержка гемодинамики, дыхание при помощи ИВЛ.

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

### Литература/References

- Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, et al. Thrombosis in the structure of surgical complications of COVID-19. *Emergency*. 2020;21(4):24-9. (In Russ.) Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. и др. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(4):24-9. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-4-24-29.
- Polyanskaya EA, Sidorova KV, Oberina AP, et al. Results of thrombectomy from the arteries of the lower extremities in patients with COVID-19 and varying degrees of respiratory failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5260. (In Russ.) Полянская Е.А., Сидорова К.В., Оберина А.П. и др. Результаты тромбэктомии из артерий нижних конечностей у пациентов с COVID-19 и разной выраженностью дыхательной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5260. doi:10.15829/1560-4071-2022-5260.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Khatsimov KA, Bagdavadze GSh. Accumulated experience in the treatment of COVID-19. Own observations and world data. Literature review. *Medicine in Kuzbass*. 2021;20(2):20-8. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Хацимов К.А., Багдавадзе Г.Ш. Накопленный опыт лечения COVID-19. Собственные наблюдения и мировые данные. Обзор литературы. *Медицина в Кузбассе*. 2021;20(2):20-8. doi:10.24411/2687-0053-2021-10016.
- Moiseeva AG, Serova NYu, Shaikhutdinova RA, et al. Thrombosis in unvaccinated and vaccinated patients with the "satellite v" vaccine (gam-covid-vac) infected with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5091. (In Russ.) Моисеева А.Г., Серова Н.Ю., Шайхутдинова Р.А. и др. Тромбозы у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной "спутник v" (гам-ковид-вак), инфицированных COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5091. doi:10.15829/1560-4071-2022-5091.
- Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, et al. The course of COVID-19 in vaccinated patients. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021;10(4):636-41. (In Russ.) Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. и др. Течение COVID-19 у вакцинированных пациентов. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(4):636-41. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-4-636-641.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Bagdavadze GSh, et al. Express-dissection of the popliteal artery according to A.N. Kazantsev in acute thrombosis against the background of the course of COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4413. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Багдавадзе Г.Ш. и др. Экспресс-выделение подколенной артерии по А.Н. Казанцеву при остром тромбозе на фоне течения COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4413. doi:10.15829/1560-4071-2021-4413.
- Chernyavsky MA, Susanin NV, Solovyov VA, Kazantsev AN. Hybrid revascularization in a patient with COVID-19, chronic ischemia of the lower limb IV degree. *Surgery*. 2022;5:126-34. (In Russ.) Чернявский М.А., Сусанин Н.В., Соловьев В.А., Казанцев А.Н. Гибридная реваскуляризация у пациента с COVID-19, хронической ишемией
- нижней конечности IV степени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;5:126-34. doi:10.17116/hirurgia2022051126.
- Kazantsev AN, Zharova AS, Chernykh KP, et al. Spontaneous hematoma of the right psoas major muscle, hemorrhagic vasculitis, multiple arterial thromboses against the background of COVID-19. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2022;11(1):191-8. (In Russ.) Казанцев А.Н., Жарова А.С., Черных К.П. и др. Спонтанная гематома правой большой поясничной мышцы, геморрагический васкулит, множественные артериальные тромбозы на фоне COVID-19. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022;11(1):191-8. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-1-191-198.
- Kazantsev AN, Karkayeva MR, Tritenko AP, et al. Carotid Endarterectomy for Thrombosis of the Internal Carotid Artery in Patients With COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2022;101252. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101252.
- Kazantsev AN, Devlikamova AA, Dmitrieva IO, et al. Arterial thromboses: a paradigm shift in the era of COVID-19 (literature review). *Bulletin of Surgery. I.I. Grekov*. 2022;181(1):112-6. (In Russ.) Казанцев А.Н., Девликамова А.А., Дмитриева И.О. и др. Артериальные тромбозы: смена парадигмы в эру COVID-19 (обзор литературы). *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2022;181(1):112-6. doi:10.24884/0042-4625-2022-181-1-112-116.
- Kazantsev AN. Thrombectomy vs conservative treatment in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2931. (In Russ.) Казанцев А.Н. Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2931. doi:10.15829/1728-8800-2021-2931.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Artyukhov SV, et al. Carotid endarterectomy in patients with thrombosis of the internal carotid artery in the acute period of ischemic stroke on the background of COVID-19. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2021;121(10):25-31. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Артюхов С.В. и др. Каротидная эндалтерэктомия у пациентов с тромбозом внутренней сонной артерии в остром периоде ишемического инсульта на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):25-31. doi:10.17116/jnevro202112110125.
- Kazantsev AN, Artyukhov SV, Chernykh KP, et al. Emergency carotid endarterectomy for thrombosis of the internal carotid artery against the background of COVID-19. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2021;10(3):477-83. (In Russ.) Казанцев А.Н., Артюхов С.В., Черных К.П. и др. Экстренная каротидная эндалтерэктомия при тромбозе внутренней сонной артерии на фоне COVID-19. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2021;10(3):477-83. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-3-477-483.
- Abdullaev IA, Abasova SV, Daniichuk LB, et al. Comparative results of open thrombectomy and conservative therapy in patients with acute thrombosis of the arteries of the lower extremities against the background of a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital observation period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3305.

- (In Russ.) Абдуллаев И. А., Абасова С. В., Данильчук Л. Б. и др. Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 в госпитальном периоде наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3305. doi:10.15829/1728-8800-2022-3305.
15. Kazantsev AN, Korotkikh AV, Chernykh KP, et al. Choice of anticoagulant and deaggregant therapy in patients with COVID-19 after thrombectomy from lower limb arteries. Thoracic and cardiovascular surgery. 2021;63(6):557-64. (In Russ.) Казанцев А. Н., Коротких А. В., Черных К. П. и др. Выбор антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с COVID-19 после тромбэктомии из артерий нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;63(6):557-64. doi:10.24022/0236-2791-2021-63-6-557-564.
  16. Altymukhamedova LD, Rotanova AI, Katykhina VV, et al. Glomus-sparing autotransplantation of the internal carotid artery in the acute period of ischemic stroke against the background of COVID-19. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlova. 2022;30(2):233-42. (In Russ.) Алтымухамедова Л. Д., Ротанова А. И., Катыхина В. В. и др. Гломус-сберегающая аутотрансплантация внутренней сонной артерии в острейшем периоде ишемического инсульта на фоне COVID-19. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2022;30(2):233-42. doi:10.17816/PAVLOVJ76125.
  17. Rukavishnikova SA, Akhmedov TA, Pushkin AS, Saginbaev UR. Hematological parameters as predictors of the outcome of a new coronavirus infection COVID-19 in patients of various age groups. Doctor. 2020;31(7):33-6. (In Russ.) Рукавишникова С. А., Ахмедов Т. А., Пушкин А. С., Сагинбаев У. Р. Гематологические показатели как предикторы исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов различных возрастных групп. Врач. 2020;31(7):33-6. doi:10.29296/25877305-2020-07-05.
  18. Malinka TV, Krachak DI, Galitskaya SS, Trunova NA. Diagnostic predictors of severe COVID-19 infection. Medical news. 2021;316(1):72-5. (In Russ.) Малинка Т. В., Крачак Д. И., Галицкая С. С., Трунова Н. А. Диагностические предикторы тяжелого течения инфекции COVID-19. Медицинские новости. 2021;316(1):72-5.
  19. Shepelkevich AP, Dydysko YuV. Obesity and diabetes mellitus as predictors of adverse COVID-19 outcomes. Medical Journal. 2021;75(1):36-48. (In Russ.) Шепелькевич А. П., Дыдышко Ю. В. Ожирение и сахарный диабет как предикторы неблагоприятных исходов COVID-19. Медицинский журнал. 2021;75(1):36-48.
  20. Osyayev NYu, Ivannikova NV, Vavin GV. Risk factors for death in patients with severe COVID-19 at the stage of admission/transfer to the intensive care unit. Fundamental and clinical medicine. 2021;6(4):22-44. (In Russ.) Осяев Н. Ю., Иванникова Н. В., Вавин Г. В. и др. Факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021;6(4):22-44. doi:10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44.

## Факторы риска развития инфаркта миокарда при выполнении операции каротидной эндартерэктомии у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого риска

Вачев А. Н., Терешина О. В., Дмитриев О. В., Белкин Ю. С., Лебедев П. А.

**Цель.** Определить значимость различных факторов риска для прогнозирования развития инфаркта миокарда (ИМ) при выполнении операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) высокого риска.

**Материал и методы.** В одноцентровое когортное проспективное исследование включено 204 больных с ИБС высокого риска, у которых была установлена необходимость выполнения операции КЭАЭ. Перед операцией всем больным проводилась медикаментозная коррекция ИБС, и все больные были клинически стабилизированы. Первым этапом выполнялась КЭАЭ. Были изучены клинические и диагностические факторы, связанные с риском развития периоперационного ИМ. Конечными точками исследования были: инсульт, ИМ, летальный исход от ИМ. Диагноз ИМ устанавливали при наличии сочетания повышения уровня тропонина сТп-I выше 99-го перцентиля верхнего референсного предела с электрокардиографическими признаками ишемии миокарда, либо с болью в грудной клетке или эквивалентными симптомами и признаками, соответствующими ишемии миокарда.

**Результаты.** Инсультов не было. Летальности, связанной с ИМ, не было. Периоперационный ИМ развился у 8 (3,9%) пациентов. Установлено, что наиболее значимыми показателями для прогнозирования периоперационного ИМ оказались: наличие выраженных нарушений локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) (отношение рисков (ОР) 13,570; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,427-124,782,  $p < 0,05$ ) и снижение фракции выброса ЛЖ  $< 50\%$  (ОР 10,909; 95% ДИ 1,052-271,229,  $p < 0,05$ ). Тогда как такие факторы, как: баллы по шкале SYNTAX, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный ИМ, наличие инсулинозависимого сахарного диабета, ожирения, хронической обструктивной болезни легких, оказались статистически незначимы для прогнозирования периоперационного ИМ ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** У пациентов с ИБС высокого риска наличие выраженных нарушений локальной сократимости и снижение глобальной систолической функции ЛЖ являются наиболее значимыми факторами риска развития периоперационного ИМ при проведении КЭАЭ.

**Ключевые слова:** факторы кардиального риска, каротидная эндартерэктомия, ишемическая болезнь сердца, фракция выброса левого желудочка.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Вачев А. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии, ORCID: 0000-0002-4925-0129, Терешина О. В.\* — доцент кафедры терапии Института профессионального образования, зав. отделением функциональной диагностики Клиник, ORCID: 0000-0003-0382-3363, Дмитриев О. В. — доцент кафедры факультетской хирургии, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии Клиник, ORCID: 0000-0003-2756-7536, Белкин Ю. С. — клинический ординатор кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0003-4604-8918, Лебедев П. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0003-1404-7099.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovps@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КЭАЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.10.2022

Рецензия получена 12.11.2022

Принята к публикации 22.11.2022



**Для цитирования:** Вачев А. Н., Терешина О. В., Дмитриев О. В., Белкин Ю. С., Лебедев П. А. Факторы риска развития инфаркта миокарда при выполнении операции каротидной эндартерэктомии у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5267. doi:10.15829/1560-4071-2022-5267. EDN RSEPCJ

## Risk factors for myocardial infarction during carotid endarterectomy in high-risk patients with coronary artery disease

Vachev A. N., Tereshina O. V., Dmitriev O. V., Belkin Yu. S., Lebedev P. A.

**Aim.** To determine the value of various risk factors for predicting the myocardial infarction (MI) during carotid endarterectomy in high-risk patients with coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** The single-center cohort prospective study included 204 high-risk patients with CAD who required carotid endarterectomy (CEA). Before surgery, all patients underwent treatment of CAD, and all patients were clinically stabilized. The first step was CEA. Clinical and diagnostic factors associated with the risk of perioperative MI were studied. There were following end points of the study: stroke, MI, death due to MI. The diagnosis of MI was established when there was a combination of an increase in cTn-I troponin above the 99<sup>th</sup> percentile upper reference limit with electrocardiographic manifestations of myocardial ischemia, or with chest pain or equivalent symptoms consistent with myocardial ischemia.

**Results.** There were no strokes. There were no deaths due to MI. Perioperative MI developed in 8 (3,9%) patients. There were following most significant predictors of perioperative MI: severe impairment of local left ventricular (LV) contractility

(hazard ratio (HR), 13,57; 95% confidence interval (CI), 1,427-124,782,  $p < 0,05$ ) and a decrease in left ventricular ejection fraction  $< 50\%$  (HR, 10,909; 95% CI, 1,052-271,229,  $p < 0,05$ ). However, following factors were insignificant for predicting perioperative MI ( $p > 0,05$ ): SYNTAX score, prior cerebrovascular accident, myocardial infarction, insulin-dependent diabetes mellitus, obesity, chronic obstructive pulmonary disease.

**Conclusion.** In high-risk patients with CAD, severe impairment of local LV contractility and global LV systolic dysfunction are the most significant risk factors for perioperative MI during CEA.

**Keywords:** cardiac risk factors, carotid endarterectomy, coronary artery disease, left ventricular ejection fraction.

**Relationships and Activities:** none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Vachev A. N. ORCID: 0000-0002-4925-0129, Tereshina O. V.\* ORCID: 0000-0003-0382-3363, Dmitriev O. V. ORCID: 0000-0003-2756-7536, Belkin Yu. S. ORCID: 0000-0003-4604-8918, Lebedev P. A. ORCID: 0000-0003-1404-7099.

\*Corresponding author:  
ovpis@yandex.ru

Received: 26.10.2022 Revision Received: 12.11.2022 Accepted: 22.11.2022

For citation: Vachev A. N., Tereshina O. V., Dmitriev O. V., Belkin Yu. S., Lebedev P. A. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5267. doi:10.15829/1560-4071-2022-5267. EDN RSEPCJ

### Ключевые моменты

- Значимыми факторами риска развития периперационного инфаркта миокарда при выполнении операции каротидной эндартерэктомии являются наличие глобальной систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ.
- Пациентам перед операцией каротидной эндартерэктомии следует рекомендовать проведение эхокардиографии для выявления дисфункции ЛЖ.

Наиболее распространенными перипроцедурными осложнениями операции каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) являются неврологические и кардиологические события [1]. Выполнение этим больным сочетанных операций на двух сосудистых бассейнах сопровождается более высоким числом перипроцедурных неврологических и кардиальных осложнений, чем при проведении операции в 2 этапа [2].

Актуальные рекомендации свидетельствуют о том, что целесообразнее выполнять КЭАЭ первым этапом, однако этапность и simultанность операций должна определяться на основе опыта учреждения и стратификации риска осложнений [3]. Поэтому определение стратегии профилактики кардиальных осложнений в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) высокого риска при проведении операции КЭАЭ является важной медицинской проблемой. В опубликованных работах по данному вопросу представлены результаты, полученные в отдельных центрах, но при этом сегодня не существует общепринятой модели для прогнозирования периперационных кардиальных осложнений [4].

Цель работы: определить значимость различных факторов риска (ФР) для прогнозирования развития инфаркта миокарда (ИМ) при выполнении операции КЭАЭ у пациентов с ИБС высокого риска.

### Материал и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование было включено 204 пациента с ИБС высокого риска, у которых имелись показания к выполнению КЭАЭ. Больные находились на лечении в Клинике с 2020 по август 2022гг.

### Key messages

- Significant risk factors for perioperative myocardial infarction during carotid endarterectomy are left ventricular (LV) global systolic dysfunction and pronounced impairment of local LV contractility.
- Patients should be recommended to undergo echocardiography to detect LV dysfunction prior to carotid endarterectomy.

Критерии включения:

1. Пациенты, которым показано выполнение КЭАЭ.

2. ИБС высокого риска (типичная стенокардия при низком уровне физической нагрузки (3 функциональный класс (ФК)), положительный результат стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ), дисфункция левого желудочка (ЛЖ)).

3. Проведённая до операции медикаментозная коррекция ИБС привела к стабилизации больных до 2 ФК стенокардии.

4. Подтвержденная методом коронарной ангиографии ИБС.

Критерии исключения:

1. Выполнение повторной операции КЭАЭ.

2. Необходимость выполнения КЭАЭ в сочетании с другими сосудистыми вмешательствами на брахиоцефальных артериях.

3. Выполнение КЭАЭ в сочетании с коронарным шунтированием.

4. Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%.

5. Отсутствие клинической стабилизации стенокардии при дооперационной медикаментозной коррекции.

Таблица 1

### Демографические и анамнестические данные

Показатель	n=204	
Возраст (годы)	63,99±7,19	
Мужской пол	184 (90,2%)	
Перенесенный инфаркт миокарда	120 (58,8%)	
Неврологическая симптоматика	ТИА	24 (5,9%)
	ОНМК	64 (31,4%)

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2

## Клиническая характеристика больных при поступлении в клинику

Показатель	n=204
Стенокардия напряжения	II ФК 90 (44,1%)
	III ФК 114 (55,9%)
Гипертоническая болезнь 3 степень	171 (83,8%)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	38 (18,6%)
Сахарный диабет	46 (22,6%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	73 (35,8%)
Хроническая болезнь почек	88 (43,1%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	134 (65,7%)
Хроническая сердечная недостаточность 3 ФК по NYHA	17 (8,3%)
Дыхательная недостаточность (>I степени)	38 (18,6%)
Фибрилляция предсердий	27 (13,2%)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФК — функциональный класс.

Таблица 3

## Характеристика поражения сонных артерий

Показатель	n=204
Степень стеноза по NASCET	50-69% 34 (16,7)
	70-99% 170 (83,3)
Характеристика бляшки	Гипо- и анэхогенная бляшка 87 (42,6)
	Большая гипозоногенная зона вблизи просвета сосуда 108 (52,9)
	Изъязвленная бляшка 89 (43,6)
	Пенетрирующая бляшка 3 (1,5)
Цереброваскулярная реактивность	Сохранена 181 (88,7)
	Снижена 23 (11,3)
Контралатеральный стеноз	<50% 45 (22,1)
	50-69% 89 (43,6)
	70-99% 70 (34,3)

Таблица 4

## Основные показатели данных дополнительных методов обследования

Артерия	Стеноз по диаметру (n=204)			
	0-49%	50-69%	70-99%	Окклюзия
ПНА	12 (5,9%)	120 (58,8%)	46 (22,5%)	26 (12,7%)
ДА1	130 (63,7%)	74 (36,3%)	0	0
ДА2	152 (74,5%)	52 (25,5%)	0	0
ОА	14 (6,9%)	112 (54,9%)	42 (20,6%)	36 (17,6%)
ВТК1	84 (41,2%)	106 (52%)	12 (5,9%)	2 (1%)
ВТК2	140 (68,6%)	52 (25,5%)	8 (3,9%)	4 (2%)
ПКА	36 (17,6%)	78 (38,2%)	16 (7,8%)	74 (36,3%)
ЗМЖВ	120 (58,8%)	60 (29,4%)	24 (11,8%)	0

Сокращения: ВТК1 — первая ветвь тупого края, ВТК2 — вторая ветвь тупого края, ДА1 — первая диагональная артерия, ДА2 — вторая диагональная артерия, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия.

Средний возраст пациентов составил  $63,99 \pm 7,19$  лет, мужчин было 90,2%. ИМ перенесли 58,8% пациентов. В исследование вошло 37,3% пациентов с симптомным поражением внутренней сонной артерии — неврологический эпизод в течение 6 мес. до операции. Демографические и анамнестические данные представлены в таблице 1. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 2.

Показаниями к КЭАЭ были: 1. Симптомный стеноз внутренней сонной артерии 50-99%. 2. Асимптомный стеноз внутренней сонной артерии 60-99% с клиническими или визуализационными признаками нестабильной бляшки [5]. Степень стеноза оценивалась по NASCET. Морфологическая и гемодинамическая характеристика поражения сонных артерий представлена в таблице 3.

В связи с наличием ИБС высокого риска всем пациентам была выполнена коронарография. Показаниями к выполнению коронарной ангиографии были: стенокардия 3 ФК — 57 (27,9%) больных, дисфункция ЛЖ, указывающая на ИБС — 104 (51,0%)

пациента, положительный стресс тест с аденозином — 43 (21,1%) пациента. Шкала SYNTAX (баллы) [6].

Всем пациентам выполнялось исследование уровня тропонина сTn-I, в день поступления и на первый день после операции.

Основные показатели данных дополнительных методов обследования представлены в таблице 4.

Всем пациентам выполняли ЭхоКГ на ультразвуковом сканере Philips CVX. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывалась при трехмерной ЭхоКГ с использованием программного обеспечения Multi Beat Dynamic Heart Model (Qlab, Philips) при усредненном анализе 4 сердечных циклов (рис. 1). Среднее значение ФВ ЛЖ составило  $53,98 \pm 7,42\%$ , индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ 1,18. Выраженным нарушением локальной сократимости считали величину индекса  $>1,7$ .

Всем больным при подготовке к операции под наблюдением кардиолога проводился подбор дозы  $\beta$ -адреноблокаторов до целевой частоты сердечных

**Таблица 5**  
**ФК стенокардии до и после**  
**медикаментозной коррекции в стационаре**

	Поступление в стационар	Перед операцией
I ФК	0	21 (10,3%)
II ФК	90 (44,1%)	185 (90,6%)
III ФК	114 (55,9%)	0

Сокращение: ФК — функциональный класс.

сокращений не >60 уд./мин. Кроме этого, медикаментозная коррекция ИБС также включала нитраты, ацетилсалициловую кислоту, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины по показаниям. Первостепенным для выбора тактики этих больных был вопрос о том, как менялось клиническое состояние пациента после медикаментозной коррекции ИБС.

**Таблица 6**  
**Сравнительная характеристика подгрупп пациентов**  
**с развитием периоперационного ИМ и без развития кардиальных осложнений**

Показатель	Пациенты без осложнений, n=196	Пациенты с ИМ, n=8	p
Возраст (годы)	64,05±7,11	62,5±8,9	0,55
Мужской пол	176 (89,8%)	8 (100%)	1
Неврологическая симптоматика	ТИА	12 (6,1%)	0 (0%)
	ОНМК	62 (31,6%)	2 (25%)
Перенесенный ИМ	118 (60,2%)	2 (25%)	0,067
Стенокардия напряжения	II ФК	86 (43,9%)	4 (50%)
	III ФК	110 (56,1%)	4 (50%)
Гипертоническая болезнь 3 степень	162 (82,7%)	8 (100%)	0,357
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	36 (18,4%)	2 (25%)	0,644
Сахарный диабет	46 (23,5%)	0 (0%)	0,358
Хроническая обструктивная болезнь легких	72 (36,7%)	2 (25%)	0,713
Хроническая болезнь почек	86 (43,9%)	2 (25%)	0,47
Атеросклероз артерий нижних конечностей	126 (64,3%)	8 (100%)	0,053
ХСН 3 ФК по NYHA	14 (7,14%)	2 (25%)	0,122
Дыхательная недостаточность	36 (18,4%)	2 (25%)	0,644
Фибрилляция предсердий	26 (13,3%)	0 (0%)	0,6
Шкала SYNTAX (баллы)	25,5 [20; 34]	26,25 [20,25; 38,25]	0,66
Фракция выброса ЛЖ	55 [50; 58]	49 [44,5; 49,5]	0,001
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,18 [1; 1,29]	1,45 [1,09; 1,725]	0,086

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



**Рис. 1.** ЭхоКГ перед выполнением операции КЭАЭ с расчетом 3D объема и 3D ФВ ЛЖ, усредненных за 4 сердечных цикла. Увеличение объема ЛЖ (конечный диастолический объем 235 мл) и снижение систолической функции ЛЖ (32%).

Таблица 7

## Оценка влияния клинических ФР на развитие периоперационного ИМ

Предиктор в модели (фактор риска)	ОР	95% ДИ	p	
Выраженное нарушение локальной сократимости (ИНЛС >1,7)	13,57	1,427-124,782	<0,05	
Сниженная фракция выброса ЛЖ (>50%)	10,909	1,052-271,229	<0,05	
SYNTAX (баллы)	0,546	0,226-0,866	>0,05	
ТИА, ОНМК	0,55	0,055-5,48	>0,05	
Перенесенный ИМ	0,233	0,009-2,44	>0,05	
Возраст	≤60	1,217	0,123-11,996	>0,05
	61-69	2,607	0,267-25,497	>0,05
	70-79	0		0
	≥80	0		0
Инсулинозависимый сахарный диабет	0		0	
ХОБЛ	0,756	0,075-7,563	>0,05	
Ожирение	1,456	0,059-14,988	>0,05	
Креатинин >2 мг/дл	–		–	
Курение	3,083	0,412-23,088	>0,05	
Дыхательная недостаточность >1 степени	0		0	

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Учитывая то, что у всех этих пациентов при скорректированной в стационаре медикаментозной терапии ИБС в течение 5-7 дней стенокардия не превышала 2 ФК, мультидисциплинарным консилиумом в составе кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, невролога и анестезиолога принималось решение о возможности раздельного выполнения операции КЭАЭ и реваскуляризации миокарда (табл. 5).

Зона реконструкции после операции КЭАЭ оценивались двукратно методом дуплексного сканирования: сразу после операции и перед выпиской из стационара.

**Исходы.** Конечными точками были инсульт, ИМ, летальный исход от ИМ.

ИМ определялся как сочетание повышения уровня тропонина сTn-I >99-го перцентиля верхнего референтного предела, с электрокардиографическими признаками ишемии миокарда (вновь появившаяся депрессия или подъем сегмента ST на 1 мм в двух или более смежных отведениях, новая блокада левой ножки пучка Гиса или снижение вольтажа зубца R), либо с болью в грудной клетке или эквивалентными симптомами и признаками, соответствующими ишемии миокарда [7].

**Статистический анализ.** Нормальность распределения определяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. Ординарные параметры представлены в виде перевода n в проценты (%), количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), для данных с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75]. Качество взаимосвязи иссле-

дуемых переменных с исходом определяли методом множественной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов. Оценивался риск развития неблагоприятного исхода под влиянием выявленных ФР (отношение рисков (ОР)) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Все статистические тесты были двусторонними, значение  $p < 0,05$  считалось показателем статистической значимости. Статистический анализ производился с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26 (IBM Corporation, США).

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

### Результаты

Летальных исходов и инсультов не было. В исследуемой группе ( $n=204$ ) произошло 8 (3,9%) значимых неблагоприятных кардиальных осложнений в виде развития госпитального не летального ИМ. Болевой синдром не был зарегистрирован ни у одного больного. Все пациенты, у которых развился ИМ, были гемодинамически стабильны. У всех 8 пациентов диагноз ИМ был поставлен на основании повышения уровня тропонина сTn >99-го перцентиля верхнего референтного предела и изменений сегмента ST. У 6 пациентов была зарегистрирована новая горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента на  $ST \geq 0,5$  мм, как минимум в двух по-

следовательных отведениях, у 2 пациентов была зарегистрирована инверсия зубца Т >1 мм в двух последовательных отведениях с выраженным зубцом R. Подъема сегмента ST и формирования патологического зубца Q не было выявлено ни у одного пациента. Всем 8 пациентам с развившемся ИМ была выполнена повторная коронарная ангиография. Дополнительных изменений по сравнению с исходной коронароангиографией выявлено не было. В связи со значимым поражением передней нисходящей артерии 3 пациентам было выполнено стентирование. Остальным 5 пациентам рекомендовано выполнение аортокоронарного шунтирования в плановом порядке.

Подгруппы пациентов с развитием периоперационного ИМ и без него значимо не различались по большинству клинических показателей. Единственным параметром, который достоверно чаще выявлялся среди пациентов с периоперационным ИМ, было дооперационно установленное снижение ФВ ЛЖ (табл. 6).

Далее, выполнив многомерный логистический регрессионный анализ, мы проанализировали взаимосвязь между отдельными клиническими факторами и риском развития ИМ. Первым этапом строили модель множественной логистической регрессии с пошаговым включением предикторов, затем производилась оценка влияния выявленных факторов на исход. Данные представлены в таблице 7.

Оказалось, что такие показатели, как снижение ФВ ЛЖ <50% (ОР 10,9; ДИ 95% 1,052-271,229,  $p < 0,05$ ) и выраженное нарушение локальной сократимости (ОР 13,57; ДИ 95% 1,427-124,782,  $p < 0,05$ ) сопряжены с повышенным риском развития периоперационного ИМ у пациентов при выполнении КЭАЭ.

### Обсуждение

Большинство пациентов, которым необходимо выполнить сосудистое вмешательство, имеют поражение коронарных артерий [8]. У пациентов, которым проводится КЭАЭ, значимые поражения коронарных артерий выявляются в 20-30% [9]. КЭАЭ у симптомных и асимптомных пациентов относится к группе операций промежуточного кардиального риска (1-5%) [10].

Сегодня не существует однозначных клинических рекомендаций по расширенному предоперационному обследованию пациентов этой группы. Указывается, что выполнение ЭхоКГ перед внекардиальным вмешательством промежуточного риска может быть рассмотрено у пациентов с низким функциональным статусом, патологической электрокардиограммой, высоким уровнем N-концевого промозгового и мозгового натрийуретических пептидов (NT-proBNP/BNP) или  $\geq 1$  клиническим

ФР (класс IIb, уровень доказательности B) [10]. Стресс-визуализация может быть рассмотрена при подозрении на ишемию у пациентов с клиническими ФР и низкими функциональными возможностями (класс IIb, уровень доказательности B) [10]. Предоперационная коронарная ангиография может быть рассмотрена у стабильных пациентов с хроническим коронарным синдромом, подвергающихся плановой хирургической КЭАЭ (класс IIb, уровень доказательности B) [10]. Стоит отметить, что все рекомендации о дополнительном обследовании имеют низкий класс и уровень доказательности.

Данный факт в реальной клинической практике позволяет врачам достаточно свободно трактовать необходимость выполнения дополнительных исследований. Таким образом, объем обследования и стратификации кардиального риска перед КЭАЭ зависят от предпочтений и опыта каждого конкретного центра.

В проведенном исследовании степень поражения коронарного русла по шкале SYNTAX оказалась статистически не значима с развитием периоперационных ИМ. Это указывает на то, что анатомическая степень сужения коронарного русла не всегда может служить единственным достоверным индикатором риска кардиальных событий. Необходимо учитывать функциональную значимость стеноза по фракционному резерву кровотока, стресс-тестированию, ответу на медикаментозную терапию и наличию глобальной и локальной дисфункции миокарда ЛЖ [6].

Существующие различные шкалы риска включают такие переменные, как неврологическая симптоматика, наличие поражения периферических артерий, возраст, сахарный диабет [11].

В выполненном исследовании 6 из 8 больных, у которых развился ИМ, были асимптомны по неврологическому статусу. Полученные результаты подтверждают данные авторов, которые сообщили о том, что наличие перенесенного нарушения мозгового кровообращения не связано со значимым увеличением частоты периоперационных кардиальных осложнений [12].

В отдельных работах указано, что поражение периферических артерий независимо предсказывало неблагоприятные кардиальные события [13]. Однако мы не выявляли этого в анализируемой группе больных. Наличие инсулинозависимого сахарного диабета также не было связано с увеличением кардиального риска в выполненном исследовании. Это согласуется с данными одних исследователей [14] и противоречит результатам других авторов [15]. В целом это отражает противоречивое отношение к сахарному диабету как ФР кардиальных осложнений при КЭАЭ.

Возраст традиционно считается независимым предиктором периоперационных сердечно-сосудис-

тых событий, ФР выполнения открытой операции КЭАЭ и возможного предпочтения эндоваскулярной реваскуляризации [16]. Однако в выполненном исследовании увеличение частоты кардиальных осложнений после КЭАЭ у больных с ИБС не коррелировало с возрастом. Это подтверждает мнение исследователей, которые показали отсутствие увеличения кардиальных осложнений при выполнении КЭАЭ и летальности у пожилых пациентов [16].

Единственными факторами, значимо связанными с развитием периоперационного ИМ, в выполненном исследовании были эхокардиографические показатели локальной и глобальной дисфункции ЛЖ. Исходя из того факта, что наличие дисфункции ЛЖ может быть основанием для проведения коронарной ангиографии согласно актуальным рекомендациям [6], следует признать обоснованным обязательное рутинное выполнение ЭхоКГ у всех

пациентов перед операцией КЭАЭ, вне зависимости от функционального статуса, наличия изменений на электрокардиограмме, уровня N-концевого мозгового и мозгового натрийуретических пептидов (NT-proBNP/BNP) или наличия клинических ФР.

### Заключение

Пациентам перед операцией КЭАЭ следует рекомендовать проведение ЭхоКГ для выявления дисфункции ЛЖ. Значимыми ЭхоКГ ФР развития периоперационного ИМ при выполнении операции КЭАЭ следует считать наличие глобальной систолической дисфункции ЛЖ и выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ.

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

### Литература/References

1. Akchurin RS, Shirjaev AA, Galjautdinov DM, et al. Immediate results of simultaneous coronary bypass surgery and carotid endarterectomy. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2017;10(6):4-8. (In Russ.) Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Галютдинов Д. М. и др. Непосредственные результаты одномоментной операции коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(6):4-8. doi:10.17116/kardio20171064-8.
2. Chan JSK, Shafi AMA, Grafton-Clarke C, et al. Concomitant severe carotid and coronary artery diseases: a separate management or concomitant approach. *J Card Surg*. 2019;34(9):803-13. doi:10.1111/jocs.14145.
3. Abu Rahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *Journal of vascular surgery*. 2022;75(1S):4S-22S. doi:10.1016/j.jvs.2021.04.073.
4. Sheykina NA, Keren MA. The problem of choosing the optimal surgical tactics for the treatment of patients with critical lesions of the coronary and carotid arteries. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;64(3):252-8. (In Russ.) Шейкина Н. А., Керен М. А. Проблема выбора оптимальной хирургической тактики лечения больных с критическим поражением коронарных и каротидных артерий. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;3(64):252-9. doi:10.24022/0236-2791-2022-64-3-252-258.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink M, et al. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*. 2017;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
6. 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). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
7. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):107-38. (In Russ.) Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) (текст доступен в электронной версии). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
8. Tomai F, Piccoli A, Castriota F, et al. Long-Term Outcomes of Coronary and Carotid Artery Disease Revascularization in the FRIENDS Study. *Journal of interventional cardiology*. 2019;8586927. doi:10.1155/2019/8586927.
9. Drakopoulou M, Oikonomou G, Soulaïdopoulos S, et al. Management of patients with concomitant coronary and carotid artery disease. Expert review of cardiovascular therapy. 2019;17(8):575-83. doi:10.1080/14779072.2019.1642106.
10. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European heart journal*. 2022;43(39):3826-924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270.
11. Moses DA, Johnston LE, Tracci MC, et al. Estimating risk of adverse cardiac event after vascular surgery using currently available online calculators. *J Vasc Surg*. 2018;01;67(1):272-8. doi:10.1016/j.jvs.2017.06.105.
12. Che L, Xu L, Huang Y, et al. Clinical utility of the revised cardiac risk index in older Chinese patients with known coronary artery disease. *Clinical interventions in aging*. 2017;13:35-41. doi:10.2147/CIA.S144832.
13. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA cardiology*. 2017;2(2):181-7. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
14. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, et al. Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update. *Current cardiology reviews*. 2020;16(4):266-74. doi:10.2174/1573403X1566619111123622.
15. Hansen PW, Gislason GH, Jørgensen ME, et al. Influence of age on perioperative major adverse cardiovascular events and mortality risks in elective non-cardiac surgery. *European journal of internal medicine*. 2016;35:55-9. doi:10.1016/j.ejim.2016.05.028.
16. Droz NM, Lyden SP, Smolock CJ, et al. Carotid endarterectomy remains safe in high-risk patients. *J Vasc Surg*. 2020;S0741-5214(20)32144-3. doi:10.1016/j.jvs.2020.08.149.

## Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты

Гончарова И. А.<sup>1</sup>, Панфилов Д. С.<sup>2</sup>, Беляева С. А.<sup>1</sup>, Козлов Б. Н.<sup>2</sup>, Назаренко М. С.<sup>1</sup>

**Цель.** Анализ структуры коморбидности у пациентов с аневризмой восходящей аорты (АВА) в Сибирском федеральном округе (СФО).

**Материал и методы.** В исследование включены 163 пациента (114 мужчин (56,8±12,1 лет) и 49 женщин (59,4±10,4 лет)) с АВА, которым было проведено открытое хирургическое лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Заключение о наличии сопутствующих патологий ставили на основании анамнеза и инструментальных исследований. Сравнение частот сопутствующих заболеваний в группе больных АВА между мужчинами и женщинами, а также между больными с АВА СФО, другими группами больных с данной патологией, популяционными выборками и больными другими сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнено с использованием критерия  $\chi^2$  или точного теста Фишера в программе Statistica v. 12.

**Результаты.** У пациентов с АВА наиболее часто встречается артериальная гипертензия (67,5%), бикуспидальный аортальный клапан (44,2%), ишемическая болезнь сердца (38,6%), аритмия (31,3%) и хроническая сердечная недостаточность (27,6%). Атеросклероз аорты, коронарных и сонных артерий встречается с частотой 12,9%, 16,6% и 5,5%, соответственно. Среди других форм патологий наиболее частыми являются дисплазия соединительной ткани (65,6%), ожирение (12,3%), хронический обструктивный бронхит (9,8%). У мужчин с АВА чаще по сравнению с женщинами выявляется инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий (11,4% и 20,2% vs 2% и 6,1%;  $p < 0,05$ ), а у женщин — атеросклероз сонных артерий и нарушение мозгового кровообращения (12,2% и 18,4% vs 2,6% и 5,3%,  $p < 0,05$ ). Средняя "нагруженность" сопутствующими заболеваниями при АВА составляет 5,1±2,5 на человека и не различается между мужчинами и женщинами. У пациентов с АВА СФО по сравнению с другими сравниваемыми группами реже регистрируется атеросклероз аорты, коронарных и сонных артерий, инфаркт миокарда, инсульт, а также сахарный диабет 2 типа.

**Заключение.** Больные с АВА СФО характеризуются сложной структурой коморбидности, включающей как патологии сердечно-сосудистой системы и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и другие формы патологий, в т.ч. заболевания легких, почек, желудочно-кишечного тракта, инфекционные и онкологические заболевания. Для подтверждения наличия феномена обратной коморбидности между АВА, атеросклерозом сосудов других бассейнов и сахарным диабетом 2 типа необходимо проведение крупномасштабных унифицированных по дизайну эпидемиологических, морфологических и молекулярно-генетических исследований, позволяющих выявить фундаментальные механизмы, лежащие в его основе.

**Ключевые слова:** аневризма восходящего отдела аорты, сопутствующие заболевания, дистрофия.

**Отношения и деятельность.** Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

<sup>1</sup>НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Гончарова И. А.\* — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-9527-7015, Панфилов Д. С. — д.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Беляева С. А. — аспирант НИИ медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-0037-2205, Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Назаренко М. С. — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
irina.goncharova@medgenetics.ru

АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, БАК — бикуспидальный аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, РФ — Российская Федерация, СА — сонные артерии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СФО — Сибирский федеральный округ, ФП — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.06.2022

Рецензия получена 30.06.2022

Принята к публикации 08.07.2022



**Для цитирования:** Гончарова И. А., Панфилов Д. С., Беляева С. А., Козлов Б. Н., Назаренко М. С. Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5102. doi:10.15829/1560-4071-2022-5102. EDN OKNGZA

## Structure of comorbidity in ascending aortic aneurysm

Goncharova I. A.<sup>1</sup>, Panfilov D. S.<sup>2</sup>, Belyaeva S. A.<sup>1</sup>, Kozlov B. N.<sup>2</sup>, Nazarenko M. S.<sup>1</sup>

**Aim.** To analyze the comorbidity structure in patients with ascending thoracic aortic aneurysm (TAA) in the Siberian Federal District (SFD).

**Material and methods.** The study included 163 patients (114 men (56,8±12,1 years) and 49 women (59,4±10,4 years)) with ascending TAA, who underwent open surgical treatment at the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. Concomitant pathologies were assessed on the basis of anamnesis and paraclinical investigations. Comparison of the prevalence of concomitant diseases in the group of patients with ascending TAA between men and women, as well as between patients ascending TAA in the SFD, other groups of patients with this pathology, population samples and patients with other cardiovascular diseases was performed using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test in the Statistica 12 program.

**Results.** In patients with ascending TAA, hypertension (67,5%), bicuspid aortic valve (44,2%), coronary artery disease (38,6%), arrhythmia (31,3%), and heart

failure (27,6%). Atherosclerosis of the aorta, coronary and carotid arteries occur with a prevalence of 12,9%, 16,6% and 5,5%, respectively. Among other forms of pathologies, the most common are connective tissue dysplasia (65,6%), obesity (12,3%), and chronic obstructive bronchitis (9,8%). In men with ascending TAA, myocardial infarction and atrial fibrillation are detected more often than women (11,4% and 20,2% vs 2% and 6,1%;  $p < 0,05$ ), and in women — carotid atherosclerosis and impaired cerebral circulation (12,2% and 18,4% vs 2,6% and 5,3%,  $p < 0,05$ ). Compared to other compared groups, aortic, coronary and carotid atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and type 2 diabetes were less frequently recorded in patients with ascending TAA in the SFD.

**Conclusion.** Patients with ascending TAA in the SFD are characterized by a complex structure of comorbidity, including both cardiovascular pathologies and related risk factors, and other pathologies, including diseases of the lungs, kidneys,

gastrointestinal tract, infectious and cancer diseases. To confirm the presence of inverse comorbidity between ascending TAA, atherosclerosis of other location, and type 2 diabetes, large-scale epidemiological, morphological, and molecular genetic studies are needed, which will reveal the fundamental mechanisms underlying it.

**Keywords:** ascending aortic aneurysm, concomitant diseases, dystrophy.

**Relationships and Activities.** The collection and analysis of information was carried out with the financial support of the RGNF grant № 22-25-00701.

<sup>1</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Goncharova I. A.\* ORCID: 0000-0002-9527-7015, Panfilov D. S. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Belyaeva S. A. ORCID: 0000-0002-0037-2205, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Nazarenko M. S. ORCID: 0000-0002-0673-4094.

\*Corresponding author:  
irina.goncharova@medgenetics.ru

**Received:** 08.06.2022 **Revision Received:** 30.06.2022 **Accepted:** 08.07.2022

**For citation:** Goncharova I. A., Panfilov D. S., Belyaeva S. A., Kozlov B. N., Nazarenko M. S. Structure of comorbidity in ascending aortic aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5102. doi:10.15829/1560-4071-2022-5102. EDN OKNGZA

### Ключевые моменты

- Больные с аневризмой восходящей аорты имеют сложную структуру коморбидности, включающую различные формы патологий.
- При аневризме восходящей аорты реже, чем в других группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и популяционных выборках регистрируется атеросклероз аорты, коронарных и сонных артерий, инфаркт миокарда, инсульт и сахарный диабет типа 2, что может служить косвенным подтверждением наличия обратной коморбидности между данными патологиями.

### Key messages

- Patients with ascending aortic aneurysm have a complex structure of comorbidity, including various types of pathologies.
- Compared to other groups of patients with cardiovascular diseases and population samples, aortic, coronary and carotid atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, and type 2 diabetes were less frequently recorded in patients with ascending TAA, which can serve as an indirect confirmation of inverse comorbidity between these pathologies.

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приводят, с одной стороны, к снижению смертности, а с другой — к увеличению в популяции доли лиц с сочетанием нескольких хронических заболеваний [1]. Сосуществование двух или более хронических заболеваний у одного индивида определяется как коморбидность или мультиморбидность и наблюдается примерно у 75% пожилых людей независимо от их этнической принадлежности [2].

Понятие коморбидности включает в себя не только одновременно встречающиеся у одного индивида заболевания, но и альтернативные взаимоотношения, представляющие собой редкое сочетание или взаимоисключение болезней, определяемое как обратная коморбидность (дистропия) [3]. Согласно ряду исследований, к ССЗ, которые находятся в антагонистических взаимоотношениях друг с другом и могут служить примером дистропии, относятся аневризма восходящей аорты (АВА) и атеросклероз сонных (СА)/коронарных артерий (КА), а также сахарный диабет 2 типа (СД2) [4, 5].

Грудная аорта — это сложная, неоднородная структура с точки зрения эмбрионального развития, где корень аорты и нисходящая часть развиваются из мезодермы, а восходящая часть и дуга аорты — из клеток нервного гребня [6]. Каждый сегмент аорты

развивается и дифференцируется под воздействием своего специфического генетического паттерна [7]. Это, в свою очередь, может приводить к различной частоте атеросклероза и аневризм разных отделов аорты и их связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее клиническими проявлениями. Об этом говорят и факты, свидетельствующие о дифференциальной этиологической основе аневризмы разных отделов грудной аорты, где аневризма восходящего отдела является генетически опосредованной, а нисходящего — более тесно связанной с приобретенными патологиями (дислипидемия, атеросклероз, СД2) [8].

Вместе с тем данные о связи АВА и атеросклероза аорты и сосудов других бассейнов противоречивы. С одной стороны, атеросклероз, который является системным многофакторным заболеванием, рассматривают как фактор риска (ФР) развития аневризмы аорты. С другой стороны, есть некоторые свидетельства в пользу гипотезы о существовании обратной коморбидности между АВА и атеросклерозом сосудов других бассейнов. Эта гипотеза основывается на тех фактах, что пациенты с АВА имеют более низкие общие показатели толщины комплекса интима-медиа СА [9], характеризуются более низкими значениями кальцификации КА [10] и меньшую частоту встречаемости инфаркта миокарда (ИМ) [4] по сравнению с лицами без аневризмы.

Другим известным фактором сердечно-сосудистого риска является СД2, однако подавляющее большинство эпидемиологических исследований выявили обратную связь между распространенностью, заболеваемостью сахарным диабетом и аневризмой аорты, причем как грудного, так и брюшного отделов [5].

Следует отметить, что зачастую экспериментальные работы объединяют разные типы сахарного диабета и аневризмы аорты, включая сахарный диабет 1 и 2 типов, аневризму различных отделов грудной аорты и брюшную аорту, которые различаются как по патофизиологическим механизмам формирования, так и по эмбриональному происхождению [6].

Анализ спектра сопутствующих патологий при АВА проведен в единичных работах [4, 11-14]. При этом спектр сопутствующих заболеваний ограничен фенотипами, которые представляют собой ФР для АВА. Вместе с тем, как известно, "нагруженность" сопутствующими патологиями может быть одним из факторов изменения темпов прогрессирования, особенностей течения и исходов основного заболевания.

Таким образом, целью настоящего исследования является анализ структуры коморбидности у пациентов с АВА Сибирского федерального округа (СФО).

### Материал и методы

В анализ включены 163 пациента (средний возраст  $57,6 \pm 11,7$  лет) с АВА/дилатацией, проживающих на территории СФО, в основном Томска и Томской области (37,4%), Алтайского края (30,0%) и Хакасии (8,5%). Группа включала 114 мужчин ( $56,8 \pm 12,1$  лет) и 49 женщин ( $59,4 \pm 10,4$  лет). По этнической принадлежности — 95% пациентов — славяне.

Всем пациентам проведено открытое хирургическое лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период 2013-2020гг. Критерии включения в исследование: (i) расширение восходящей аорты  $>5,5$  см без сочетанного поражения аортального клапана, (ii) расширение восходящей аорты  $>4,5$  см при выраженном наличии стеноза аортального клапана или его недостаточности (2+ степень). Из исследования исключены пациенты с расслоением/разрывом аорты, с ложными аневризмами аорты, а также пациенты, требующие повторных вмешательств на проксимальных отделах грудной аорты. Размеры аорты определяли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии перпендикулярно продольной оси с захватом стенки на нескольких уровнях в соответствии с национальными рекомендациями [15]. Анализ и оценку изображений выполняли

Таблица 1

Спектр сопутствующих заболеваний у пациентов с АВА

Патология		Все пациенты, n=163	Мужчины, n=114 (69,9%)	Женщины, n=49 (30,1%)	p
		n/% от общего числа пациентов			
Ишемическая болезнь сердца		63/38,6	48/42,1	15/30,6	0,393
Инфаркт миокарда		14/8,6	13/11,4	1/2,0	0,040*
Хроническая сердечная недостаточность		45/27,6	34/29,8	11/22,4	0,438
Атеросклероз	Всего	61/37,4	41/36,0	20/40,8	0,681
	Аорты	21/12,9	15/13,2	6/12,2	0,924
	Коронарных артерий	27/16,6	22/19,3	5/10,2	0,229
	Сонных артерий	9/5,5	3/2,6	6/12,2	0,022*
	Висцеральных артерий	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Почечных артерий	1/0,6	0/0	1/2,0	–
	Бедренных артерий	2/1,2	0/0	2/4,1	–
Патологии сердца и сосудов	Всего	21/12,9	16/14,0	5/10,2	0,678
	Гипертрофия левого желудочка	8/4,9	6/5,3	2/4,1	0,137
	Аневризма левого желудочка	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Врожденные пороки сердца	10/6,1	8/7,0	2/4,1	0,718
	Аневризма коронарной артерии	1/0,6	0/0	1/2,0	–
	Мышечный мостик ПНА	1/0,6	1/0,9	0/0	–
Патология клапанов	Все	127/77,8	89/78,1	38/75,5	0,975
	Бикуспидальный АоК (БАК)	72/44,2	52/45,6	20/40,8	0,693
	Стеноз АоК	31/19,0	20/17,5	11/22,4	0,607
	Недостаточность АоК	17/10,4	11/9,6	6/12,2	0,346
	Стеноз МК	2/1,2	2/1,7	0/0	–
	Недостаточность МК	2/1,2	1/0,9	1/2,0	0,512*
	Недостаточность ТК	3/1,8	3/2,6	0/0	–

Таблица 1. Продолжение

Патология		Все пациенты, n=163	Мужчины, n=114 (69,9%)	Женщины, n=49 (30,1%)	p
		n/% от общего числа пациентов			
Наследственные заболевания	Всего	110/67,5	81/71,0	29/59,2	0,193
	Дисплазия соединительной ткани	107/65,6	78/68,4	29/59,2	0,338
	Синдром Марфана	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Марфаноподобный синдром	1/0,6	1/0,9	0/0	–
	Синдром Вильямса-Бойрена	1/0,6	1/0,9	0/0	–
Нарушение ритма	Всего	51/31,3	38/33,3	13/26,5	0,500
	Фибрилляция предсердий	26/15,9	23/20,2	3/6,1	0,017*
	Экстрасистолия	14/8,6	8/7,0	6/12,2	0,431
	Тахикардия	11/6,7	7/6,1	4/8,2	0,432*
Нарушение проводимости	Всего	8/4,9	7/6,1	1/2,0	0,247
	Атриовентрикулярная блокада	5/3,0	4/3,5	1/2,0	0,526
	Блокада левой ножки пучка Гиса	3/1,8	3/2,6	0/0	–
НМК	Всего	15/9,2	6/5,3	9/18,4	0,018
	Острое	4/2,4	1/0,9	3/6,1	0,082*
	Хроническое	11/6,7	5/4,4	6/12,2	0,135
Патология легких	Всего	27/16,6	22/19,3	5/10,2	0,229
	ХОБЛ	16/9,8	12/10,5	4/8,2	0,799
	Легочная гипертензия	6/3,8	6/5,3	0/0	–
	Бронхиальная астма	2/1,2	2/1,7	0/0	–
	Пневмофиброз	2/1,2	1/0,9	1/2,0	0,875*
	Тромбоэмболия легочной артерии	1/0,6	1/0,9	0/0	–
Патология почек	Всего	13/8,0	9/7,9	4/8,2	0,587*
	Мочекаменная болезнь	5/3,0	3/2,6	2/4,1	0,474*
	ХПН	5/3,0	4/3,5	1/2,0	0,651*
	Кисты	3/2,4	2/1,7	1/2,0	0,660*
Сахарный диабет 2 типа	9/5,5	6/5,3	3/6,1	0,542*	
Патологии ЖКТ <sup>1</sup>	6/3,7	4/3,5	2/4,1	0,584*	
Остеоартроз	2/1,2	1/0,9	1/2,0	0,875*	
Ожирение	20/12,3	32/28,1	18/36,7	0,360	
Дислипидемия	7/4,3	4/3,5	3/6,1	0,353*	
Артериальная гипертензия	110/67,5	78/68,4	32/65,3	0,836	
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	7/4,3	4/3,5	3/6,1	0,353*	
Паховая грыжа	4/2,4	3/2,6	1/2,0	0,651*	
Инфекционные заболевания <sup>2</sup>	3/1,8	1/0,9	2/4,1	0,215*	
Онкологические заболевания <sup>3</sup>	8/4,9	6/5,3	2/4,1	0,549*	

**Примечание:** \* — уровень значимости получен точным критерием Фишера; <sup>1</sup> — панкреатит, желчекаменная болезнь, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка, хронический гастрит; <sup>2</sup> — хронический гепатит В, инфекционный эндокардит; <sup>3</sup> — легких, мочевого пузыря, почек, позвоночника, простаты, поперечно-ободочной кишки.

**Сокращения:** Аок — аортальный клапан, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МК — митральный клапан, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТК — трикуспидальный клапан, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, p — уровень значимости, полученный методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса при сравнении частот патологий между мужчинами и женщинами.

независимо друг от друга 2 опытных исследователя. Заключение о наличии сопутствующих патологий ставили на основании анамнеза и инструментальных исследований, включающих дуплексное ультразвуковое исследование магистральных артерий (СА, подключичных, позвоночных и бедренных), эхокардиографию, коронароангиографию.

В группе больных АВА проведено сравнение частот сопутствующих заболеваний между мужчинами

и женщинами, а также между больными АВА СФО, другими группами больных с АВА, больными ССЗ и популяционными выборками.

Анализ различий частот сопутствующих заболеваний проводился с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса или точного теста Фишера в программе Statistica v. 12. Статистические гипотезы при сравнительном анализе данных проверяли на 5%-ом уровне значимости. Исследование было выполнено

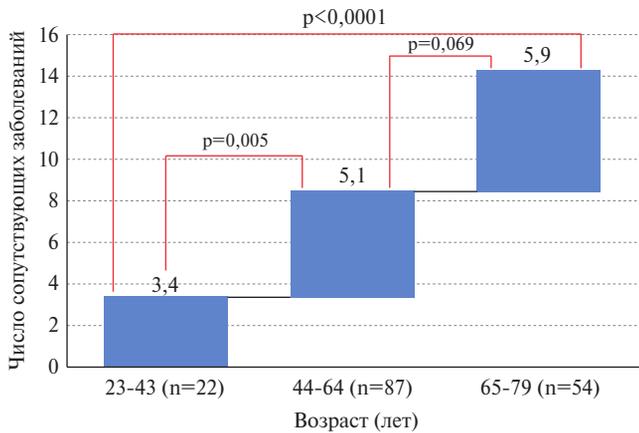


Рис. 1. Число сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах больных с АВА.

в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

### Результаты

Для анализа структуры коморбидности у пациентов с АВА оценена частота широкого спектра ССЗ, их ФР, патологий других органов и систем (табл. 1). Показано, что в данной группе больных из ССЗ и их ФР с максимальной частотой встречается артериальная гипертензия (АГ, 67,5%), бикуспидальный аортальный клапан (БАК, 44,2%), ИБС (38,6%), аритмия (31,3%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН, 27,6%). Атеросклероз аорты, КА и СА встречается с частотой 12,9%, 16,6% и 5,5%, соответственно. Среди других форм патологий наиболее частыми являются дисплазия соединительной ткани (65,6%), ожирение (12,3%) и хроническая обструктивная болезнь легких (9,8%).

У мужчин с АВА чаще регистрировались ИМ (мужчины — 11,4%, женщины — 2%,  $p=0,040$ ) и фибрилляция предсердий (мужчины — 20,2%, женщины — 6,1%,  $p=0,017$ ), а у женщин — атеросклероз СА (мужчины — 2,6%, женщины — 12,2%,  $p=0,022$ ) и нарушение мозгового кровообращения (мужчины — 5,3%, женщины — 18,4%,  $p=0,018$ ) (табл. 1). По частотам других сопутствующих заболеваний у пациентов с АВА гендерных особенностей не выявлено.

"Нагруженность" сопутствующими заболеваниями при АВА варьировала в общей группе от 1 до 15 на индивида (в среднем  $5,1 \pm 2,5$ ) и не различалась между мужчинами и женщинами ( $5,2 \pm 2,6$  и  $4,9 \pm 2,3$ , соответственно,  $p=0,48$ ). Число сопутствующих за-

болеваний увеличивалось с возрастом и значимо различалось между разными возрастными группами (рис. 1).

Сравнительный анализ частот сопутствующих заболеваний показал, что частота АГ в разных группах больных АВА колеблется от 58,2% до 80,9%, а у больных АВА СФО составляет 67,5%, что находится в пределах указанного диапазона, но значимо отличается от его крайних значений (рис. 2 А). Частота АГ в популяционных группах варьирует от 45,2% до 74,5% (рис. 2 А). Минимальная частота показана для Российской Федерации (РФ) (по данным ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [16]. Однако в возрастной группе 55-64 года, к которой относятся и больные АВА СФО, частота АГ в РФ составляет 74,5% [17], что не отличается от частоты, показанной для изученной в данном исследовании группы больных. У больных ИБС в РФ частота АГ составила 79,8% (Москва) и 83,1% (Кемерово) [18], что выше, чем у больных АВА СФО (рис. 2 А).

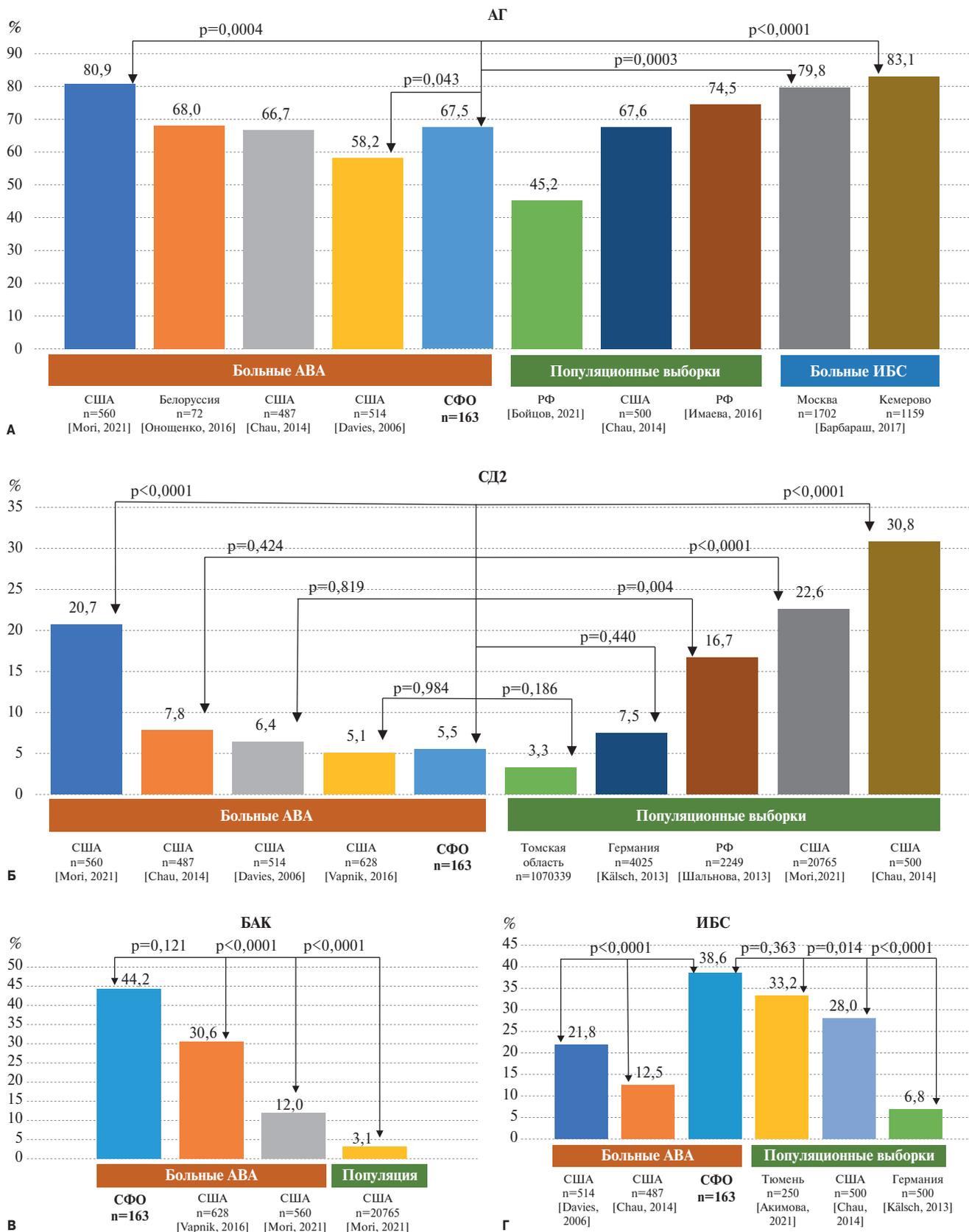
Частота СД2 в исследованной группе составила 5,5%, что сравнимо с частотой, полученной для больных АВА США, кроме данных, представленных в работе Mori M, et al. (20,7%) (рис. 2 Б). При сравнении с популяционными выборками частота СД2 в изученной группе сравнима с частотой распространенности СД2 в Томской области и группой Германии (7,5%), но ниже, чем в других популяционных выборках, в т.ч. и РФ (16,7%) [19] (рис. 2 Б).

Частота БАК в исследованной группе составила 44,2%, что выше, чем в других группах больных с АВА и у лиц без патологии аорты (рис. 2 В). Причем в работе Mori M, et al. указаны патологии аортального клапана без разделения на типы [14].

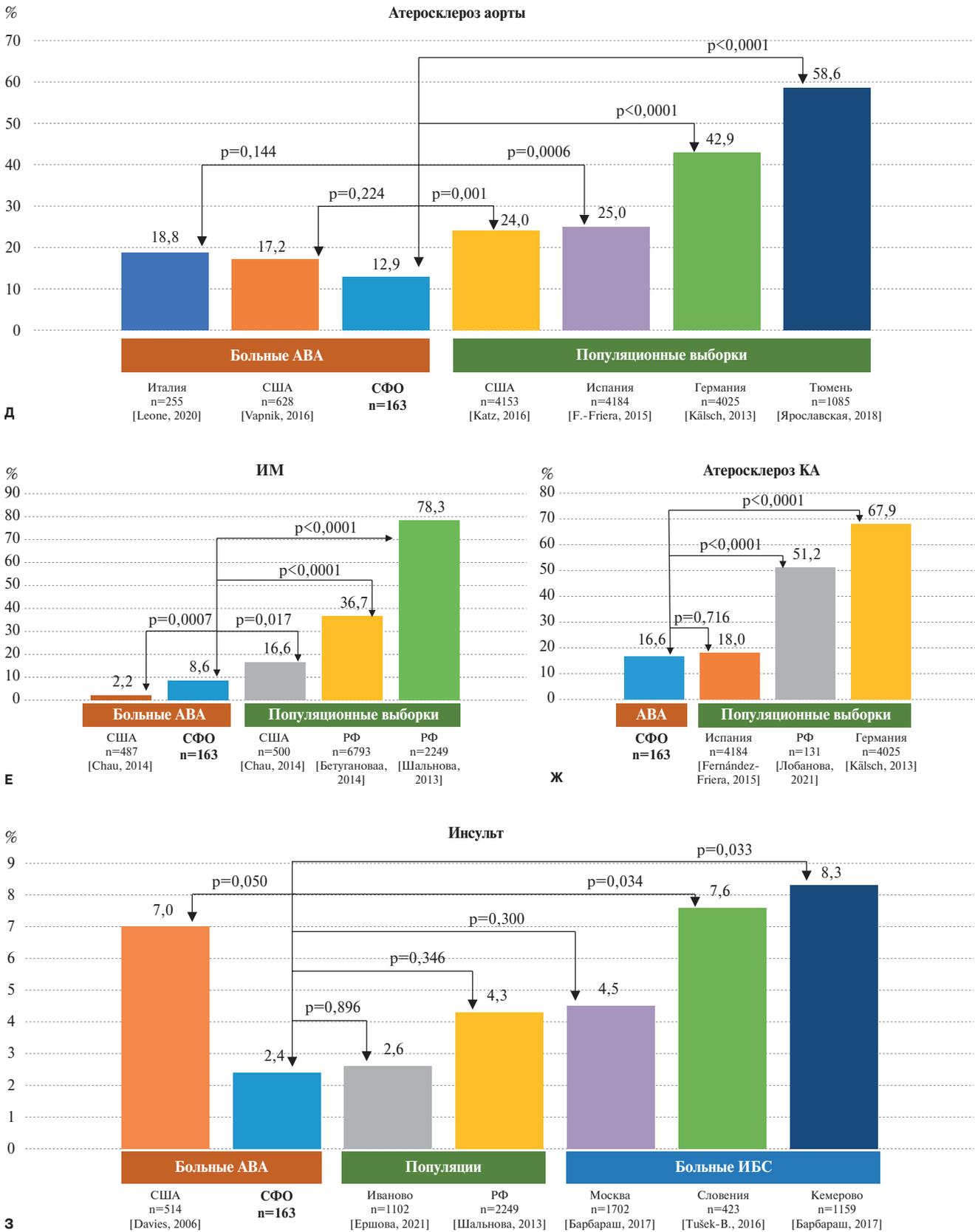
Распространенность ИБС у больных АВА СФО (38,6%) выше, чем в группах больных АВА США, а также популяционных групп случайно выбранных жителей г. Нью-Хейвен (США) без аневризмы аорты [4] и Германии [20]. Частота ИБС в исследованной группе сравнима с выявленной у мужчин возрастной группы 55-64 года, проживающих в г. Тюмени (33,2%) [21] (рис. 2 Г).

Частота ХСН в исследованной группе больных АВА (27,6%) выше по сравнению с другими группами (больные АВА США (17,0%;  $p<0,0000$ ) [14]; контрольная группа США (11%;  $p<0,0001$ ) [14]; выборка из жителей девяти регионов РФ (8,2%;  $p<0,0001$ ) [22]), но ниже, чем у больных ИБС Словении (39,2%,  $p=0,011$ ) [23].

Частота атеросклероза восходящего отдела аорты (12,9%) у больных СФО сравнима с таковой у больных АВА штата Массачусетс США (17,2%) и Италии (18,8%), и значимо ниже частот, полученных для различных популяционных выборок, в т.ч. у лиц без



**Рис. 2.** Частоты наиболее часто встречающихся патологий у больных АВА СФО, других группах с АВА, больных ССЗ и популяционных выборках.  
**Сокращения:** АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, БАК — бикуспидальный аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СФО — Сибирский федеральный округ.



**Рис. 2. Продолжение.** Частоты наиболее часто встречающихся патологий у больных АВА СФО, других групп с АВА, больных ССЗ и популяционных выборках. **Сокращения:** АВА — аневризма восходящей аорты, АГ — артериальная гипертензия, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СФО — Сибирский федеральный округ.

коронарного атеросклероза (58,6%), обследованных на базе Тюменского кардиологического центра [24] (рис. 2 Д).

Данные о частотах атеросклероза КА и СА у больных АВА в анализируемых источниках литературы не приводятся и о наличии атеросклероза данных артерий можно судить по частотам ИМ и инсульта. В связи с этим сравнительный анализ распространенности данных патологий проводился с привлечением других групп больных АВА, тогда как для сравнения частот атеросклероза КА и СА привлечены только популяционные выборки и группы больных другими ССЗ. Так, частота ИМ у больных АВА СФО находится на уровне 8,6%, что значимо выше, чем в группе больных АВА США (2,2%) и ниже, чем в контрольной группе из США без аневризмы аорты (16,6%), популяционных выборках, в т.ч. из регионов РФ (36,7%) [25] и 78,3% [19] (рис. 2 Е), а также больных ИБС Словении (58,4%;  $p < 0,0001$ ) [23].

Распространенность атеросклероза КА у больных АВА исследуемой группы (16,6%) сравнима с частотой, наблюдаемой в группе лиц без симптомов атеросклероза в Испании (18%) и значимо ниже, чем у лиц без ИБС РФ (51,2%) и Германии (67,9%) (рис. 2 Ж).

Частота инсульта в исследуемой группе составляет 2,4%, что ниже, чем у больных АВА США (7%), больных ИБС Кемерово (8,3%) и Словении (7,6%) и сравнима с популяционными выборками РФ (рис. 2 З). Распространенность атеросклероза СА в исследуемой группе (5,5%) ниже чем у лиц без симптомов атеросклероза в Испании (31%;  $p < 0,001$ ) [26] и Ивановской области РФ (32,2%;  $p < 0,0001$ ) [27].

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что больные АВА СФО характеризуются сложной структурой коморбидности, включающей как патологии сердечно-сосудистой системы и ФР развития ССЗ, так и другие формы патологий, в т.ч. заболевания легких, почек, желудочно-кишечного тракта, инфекционные и онкологические заболевания. Среди основных ФР развития АВА выделяют пожилой возраст, мужской пол, высокий рост, большую площадь поверхности тела, аритмию, пороки аортального клапана, АГ, семейный анамнез аневризмы аорты [14, 28, 29]. Как показывают результаты настоящего исследования, АГ, аритмия, ХСН и патология аортального клапана также являются наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с АВА СФО. Среди других форм патологий с наибольшей частотой встречаются дисплазия соединительной ткани, ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Известно, что наследственные патологии соединительной ткани, связанные с моногенными синдромами, являются ФР развития АВА [30]. Вместе с тем, несиндромальная

дисплазия соединительной ткани как ФР не учитывается в исследованиях АВА за исключением единичных работ [31]. Заболевания легких и ожирение не рассматриваются как ФР развития АВА и в основном не учитываются. Вместе с тем у больных с АВА США частота хронических заболеваний легких (без классификации) составляет 26% [14].

Ранее были показаны различия между мужчинами и женщинами в скорости прогрессирования размеров аневризмы грудной аорты и риска развития аортальных событий [32]. В настоящем исследовании выявлены гендерные различия в структуре коморбидности у больных с АВА — ИМ и фибрилляция предсердий чаще регистрировались у мужчин, а атеросклероз СА и нарушение мозгового кровообращения — у женщин, что ранее не обсуждалось в доступной научной литературе. Был невозможен учет гендерных различий при сравнении частот данных патологий в различных группах больных и популяционных выборках. Увеличение частоты коморбидной патологии с возрастом, выявленное у обследованных в настоящей работе больных АВА, наблюдается и у больных с другими ССЗ [1].

При проведении сравнительного анализа частот сопутствующих заболеваний в разных группах больных с АВА был выявлен ряд проблем, а именно: практически отсутствуют исследования, фокусирующиеся на широком спектре коморбидной патологии у больных АВА и не уделяется внимание атеросклерозу аорты и сосудов других бассейнов; исследования объединяют гетерогенные группы больных разного этнического происхождения с аневризмами различных отделов аорты или не указывается точная локализация аневризмы грудного отдела аорты; неоднозначно определяются границы размеров аорты, характеризующие аневризму и в исследуемые группы включаются пациенты с диаметром аорты начиная от 3,5-4,0 см.

Вместе с тем сравнительный анализ показал, что частота АГ у больных АВА СФО находится в среднем диапазоне величин, характерных для больных АВА США [4, 13], Белоруссии [12], и приближена к частотам в различных популяционных группах, в т.ч. РФ [14, 17, 32]. Частота БАК в исследованной группе выше, чем в других группах больных с АВА и у лиц без патологии аорты [13, 14]. Частоты ИБС и ХСН выше, чем в группах больных АВА и в контрольных группах США [4, 11, 14], но ниже, чем у больных ССЗ [23].

Предполагается, что АВА ассоциирована с меньшей частотой атеросклероза сосудов других бассейнов, в частности КА и СА [4, 9, 10]. Вышеприведенные исследования опираются на данные по измерению степени кальцификации артерий, общего содержания кальция в организме и толщины интима-медиа СА. Однако в данных работах не приведены частоты атеросклероза сосудов различных

бассейнов. В настоящем исследовании при рассмотрении частот атеросклероза в различных сосудах отдельно можно отметить, что частота атеросклероза аорты, КА и СА, в основном ниже частот, полученных для различных популяций и больных ССЗ. В целом при учете атеросклероза аорты, КА, СА, висцеральных, бедренных и почечных артерий атеросклеротическое поражение наблюдается в 37,4%, а атеросклероз СА только в 5,5%, что значительно ниже, чем в популяционных группах и может служить косвенным подтверждением наличия обратной коморбидности между атеросклерозом и АВА.

Патологические фенотипы ИБС, острые сосудистые катастрофы — ИМ и ишемический инсульт, отражают клинически значимый процесс атеросклероза КА и СА. Особенностью пациентов с АВА СФО является относительно высокая частота ИБС, что может быть связано не столько с основным заболеванием, а с другими факторами, поскольку она сравнима с таковой у мужчин возрастной группы 55-64 года, проживающих в г. Тюмени. Однако частота ИМ и атеросклероза КА у пациентов с АВА СФО в целом ниже, чем для популяции в РФ. Частота инсульта и атеросклероза СА в исследуемой группе сравнима или ниже частот для популяционных выборок РФ.

Обратная коморбидность СД2 и аневризмы аорты показана в группах, включающих аневризму различных отделов аорты [33]. Данные же о связи СД2 и АВА противоречивы. Так, в исследовании Mori M, et al. частота СД2 не отличалась между группой больных с АВА и лицами без данной патологии и составила 20,75 и 22,6%, соответственно [14]. Тогда как в исследовании Chau K, et al. частоты СД2 значительно различались и составили 7,8% в группе больных АВА и 30,8% у лиц без нее ( $p=0,001$ ) [4]. По данным

настоящего исследования распространенность СД2 у больных с АВА СФО сопоставима с частотами данной патологии в других группах больных АВА [4, 11, 13, 14] и в разных популяционных выборках, включая популяцию Томской области<sup>1</sup> [4, 14, 20, 32], но ниже, чем у больных ССЗ [1].

### Заключение

В заключение следует отметить, что из-за значительной гетерогенности групп пациентов АВА и популяционных выборок, описанных в научной литературе, невозможно сделать однозначного вывода о наличии обратной коморбидности между АВА и атеросклероза сосудов других бассейнов на основании сравнения частот данных патологий и их клинических осложнений. СД2 не является ФР развития АВА, как для других ССЗ, возможно, находится в антагонистических взаимоотношениях с АВА и представляет собой пример обратной коморбидности. В целом для подтверждения наличия феномена обратной коморбидности между АВА, системным атеросклерозом и СД2 необходимо проведение крупномасштабных унифицированных по дизайну эпидемиологических, морфологических и молекулярно-генетических исследований, позволяющих выявить фундаментальные механизмы, лежащие в его основе.

**Отношения и деятельность.** Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

<sup>1</sup> Federal Register of Diabetes Mellitus of the Russian Federation. (In Russ.) Федеральный Регистр сахарного диабета РФ, <http://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html>.

### Литература/References

- Buddeke J, Bots M, van Dis I, et al. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data. *Br J Gen Pract.* 2019;69:e398-e406. doi:10.3399/bjgp19X702725.
- Currie G, Delles C. Vascular biomedicine in an era of chronic disease and multimorbidity. *Clin Sci (Lond).* 2019;133:1137-43. doi:10.1042/CS20180764.
- Puzryev VP. Genetic bases of human comorbidity. *Russian Journal of Genetics.* 2015;51:491. (In Russ.) Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика.* 2015;51:491. doi:10.7868/S0016675815040098.
- Chau K, Elefteriades J. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions. *Int J Angiol.* 2014;23:177-82. doi:10.1055/s-0034-1382288.
- Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. *Cardiovasc Res.* 2018;114:1702-13. doi:10.1093/cvr/cvy174.
- Sawada H, Rateri D, Moorleghen J, et al. Smooth Muscle Cells Derived From Second Heart Field and Cardiac Neural Crest Reside in Spatially Distinct Domains in the Media of the Ascending Aorta—Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1722-6. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309599.
- Sherif H. Heterogeneity in the Segmental Development of the Aortic Tree: Impact on Management of Genetically Triggered Aortic Aneurysms. *Aorta (Stamford).* 2014;2:186-95. doi:10.12945/j.aorta.2014.14-032.
- Ahmad M, Kiani I, Ammar K, et al. Ascending Aortic Aneurysm Is an Inherited Disease: A Contemporary Literature Review Based on Hill's Criteria of Specificity, Strength of Association, and Biological Coherence. *Cardiol Rev.* 2017;25:268-78. doi:10.1097/CRD.0000000000000146.
- Hung A, Zafar M, Mukherjee S, et al. Carotid intima-media thickness provides evidence that ascending aortic aneurysm protects against systemic atherosclerosis. *Cardiology.* 2012;123:71-7. doi:10.1159/000341234.
- Achneck H, Modi B, Shaw C, et al. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest.* 2005;128:1580-6. doi:10.1378/chest.128.3.1580.
- Davies R, Kaple R, Mandapati D, et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1338-44. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.10.074.
- Anoshchanka A, Yanushka A, Talmachevets V, et al. On the question of the causes of the thoracic aortic aneurysms. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2016;1:33-5. (In Russ.) Онощенко А., Янушко А., Толмачевец В. и др. К вопросу о причинах формирования аневризмы грудного отдела аорты. *Журнал гродненского государственного медицинского университета.* 2016;1:33-5.
- Vapnik J, Kim J, Isselbacher E, et al. Characteristics and outcomes of ascending versus descending thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol.* 2016;117:1683-90. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.048.
- Mori M, Gan G, Deng Y, et al. Development and Validation of a Predictive Model to Identify Patients With an Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e022102. doi:10.1161/JAHA.121.022102.
- Hiratzka L, Bakris G, Beckman J, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation.* 2014;35:2873-926. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.

16. Boytsov S, Drapkina O, Shlyakhto E, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of russian federation (esse-rf) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С., Драпкина О., Шлякто Е. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
17. Imaeva A, Tuueva E, Shalnova S, Kiseleva N. Coronary heart disease and risk factors in elderly population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):93-9. (In Russ.) Имаева А., Тууева Е., Шальнова С., Киселева Н. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-93-99.
18. Barbarash N, Semjonov V, Samorodskaya I, et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):6-13. (In Russ.) Барбараш О., Семенов В., Самородская И., Евсеева М. В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):6-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-6-13.
19. Shalnova S, Oganov R, Steg P, Ford I. Coronary artery disease in Russia: today's reality evidenced by the international clarify registry. *Kardiologija*. 2013;53:28-33. (In Russ.) Шальнова С., Оганов Р., Стэг Ф. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013;53:28-33.
20. Kälsch N, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Prevalence of thoracic aortic calcification and its relationship to cardiovascular risk factors and coronary calcification in an unselected population-based cohort — the Heinz Nixdorf Recall Study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:207-16. doi:10.1007/s10554-012-0051-3.
21. Akimova E, Akimov M, Kayumova M, Gafarov V. Prevalence of ischemic heart disease depending on factors of psychoemotional stress among men of mature age (epidemiological study). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93:25-9. (In Russ.) Акимова Е., Акимов М., Каюмова М., Гафаров В. Распространенность ишемической болезни сердца в зависимости от факторов психоэмоционального напряжения среди мужчин зрелого возраста (эпидемиологическое исследование). *Терапевтический архив*. 2021;93:25-9. doi:10.26442/00403660.2021.01.200589.
22. Polyakov D, Fomin I, Belenkov Y, et al. Chronic heart failure in the russian federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the epoch-CHF study. *Kardiologija*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д., Фомин И., Беленков Ю. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
23. Tušek-Bunc K, Petek D. Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: their impact on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:159. doi:10.1186/s12955-016-0560-1.
24. Yaroslavskaya E, Kuznetsov V, Gorbatenko E. Diagnosis of non-obstructive coronary atherosclerosis in men with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;14:56-66. (In Russ.) Ярославская Е., Кузнецов В., Горбатенко Е. Диагностика неструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца. *Атеросклероз*. 2018;14:56-66. doi:10.15372/ATER20180406.
25. Betuganova L, Elgarov A, Baysultanova M, et al. Myocardial infarction — frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. *CardioSomatics*. 2014;2:10-4. (In Russ.) Бетуганова Л. В., Эльгаров А. А., Байсултанова М. Б. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *КардиоСоматика*. 2014;2:10-4.
26. Fernández-Friera L, Peñalvo J, 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.
27. Ershova A, Balakhonova T, Meshkov A, 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., Балахонова Т., Мешков А. 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.
28. Lenivtceva I, Panfilov D, Kopanitsa G, Kozlov B. Aortic Risks Prediction Models after Cardiac Surgeries Using Integrated Data. *J. Pers. Med*. 2022;12:637. doi:10.3390/jpm12040637.
29. van Andel M, de Waard V, Timmermans J, et al. Aortic distensibility in Marfan syndrome: a potential predictor of aortic events? *Open Heart*. 2021;8(2):e001775. doi:10.1136/openhrt-2021-001775.
30. Luneva E, Uspenskii V, Mitrofanova L, et al. Causal factors in the development of thoracic aortic aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1):19-22. (In Russ.) Лулева Е., Успенский В., Митрофанова Л. и др. Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1):19-22. doi:10.15829/1560-4071-2013-1-19-22.
31. Boczar K, Cheung K, Boodhwani M, et al. Sex Differences in Thoracic Aortic Aneurysm Growth. *Hypertension*. 2019;73:190-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11851.
32. van der Toorn J, van der Willik K, Ruiters R, et al. Aortic Arch Calcification and the Risk of Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Front Oncol*. 2020;10:1700. doi:10.3389/fonc.2020.01700.
33. Jiménez-Trujillo A, Smith T, Ziganshin B, et al. Ascending Aortic Proaneurysmal Genetic Mutations with Antiatherogenic Effects. *Int J Angiol*. 2015;24:189-97. doi:10.1055/s-0035-1556075.

## Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом

Тавлуева Е. В.<sup>1,2</sup>, Савкова О. Н.<sup>1</sup>, Зернова Е. В.<sup>1</sup>, Бернс С. А.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить частоту назначения прямых оральных антикоагулянтов на амбулаторном и стационарном этапах у пациентов, госпитализированных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу.

**Материал и методы.** В открытое обсервационное проспективное исследование в условиях реальной клинической практики включено 114 больных с фибрилляцией предсердий (ФП), госпитализированных с подтвержденным ОНМК.

**Результаты.** Только 26,3% больных с ФП, госпитализированных с подтвержденным диагнозом ишемического инсульта, принимали антикоагулянты (из них 70% — ПОАК, 30% — варфарин). При этом среди принимающих варфарин только у одного больного международное нормализованное отношение (МНО) оказалось в пределах нормативных значений на момент госпитализации (МНО 2,6). Во всех остальных случаях МНО было <2. Из 105 пациентов, выписанных на амбулаторный этап, 93 (88,6%) больным назначены антикоагулянты, причем в большинстве случаев (89 (84,8%)) были назначены ПОАК. 4 (3,8%) пациентов настояли на продолжении приема варфарина. Причины неназначения пероральных антикоагулянтов: 4 (33,3%) пациентам была диагностирована в период госпитализации язвенная болезнь в стадии обострения, 2 (16,7%) — геморрагическая трансформация ишемического очага.

**Заключение.** Одной из частых причин развития ОНМК у пациентов с ФП остается отказ от приема пероральных антикоагулянтов на амбулаторном этапе или отсутствие достаточного контроля МНО при приеме варфарина.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, инсульт, антикоагулянты.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Тавлуева Е. В.\* — д.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-6796-212X, Савкова О. Н. — зав. отделением неврологии для больных острым нарушением мозгового кровообращения регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-8256-5686, Зернова Е. В. — врач-кардиолог отделения кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0003-4565-6743, Бернс С. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tavlev1@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, МНО — международное нормализованное отношение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭО — тромбозмозгоческие осложнения, ФП — фибрилляция предсердий.

**Рукопись получена** 17.07.2022

**Рецензия получена** 07.09.2022

**Принята к публикации** 19.11.2022



**Для цитирования:** Тавлуева Е. В., Савкова О. Н., Зернова Е. В., Бернс С. А., Драпкина О. М. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5149. doi:10.15829/1560-4071-2022-5149. EDN FLK0XZ

## Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke

Tavluева E. V.<sup>1,2</sup>, Savkova O. N.<sup>1</sup>, Zernova E. V.<sup>1</sup>, Berns S. A.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the prevalence of oral anticoagulant therapy at the outpatient and inpatient stages in patients hospitalized with ischemic stroke.

**Material and methods.** This open observational prospective real-world study included 114 patients with atrial fibrillation (AF) hospitalized with confirmed stroke.

**Results.** Only 26,3% of patients with AF hospitalized with a confirmed diagnosis of ischemic stroke took anticoagulants (70% — direct oral anticoagulants (DOACs), 30% — warfarin). At the same time, among those taking warfarin, only one patient had normal international normalized ratio (INR) at the time of hospitalization (INR 2,6). In all other cases, the INR was <2. Of the 105 patients discharged at the outpatient stage, 93 (88,6%) patients were prescribed anticoagulants, and in most cases — DOACs (89 (84,8%)). 4 (3,8%) patients insisted on continuing warfarin therapy. There were following reasons for not prescribing DOACs: 4 (33,3%) patients were diagnosed with acute peptic ulcer during hospitalization, 2 (16,7%) — hemorrhagic transformation of the ischemic focus.

**Conclusion.** One of the common reasons for stroke in outpatients with AF is the refusal to take oral anticoagulants or insufficient INR control when taking warfarin.

**Keywords:** atrial fibrillation, stroke, anticoagulants.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Tavluева E. V.\* ORCID: 0000-0002-6796-212X, Savkova O. N. ORCID: 0000-0001-8256-5686, Zernova E. V. ORCID: 0000-0003-4565-6743, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
tavlev1@mail.ru

**Received:** 17.07.2022 **Revision Received:** 07.09.2022 **Accepted:** 19.11.2022

**For citation:** Tavluева E. V., Savkova O. N., Zernova E. V., Berns S. A., Drapkina O. M. Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(12):5149. doi:10.15829/1560-4071-2022-5149. EDN FLK0XZ

## Ключевые моменты

- Остается проблема низкой частоты применения пероральных антикоагулянтов с целью профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий на амбулаторном этапе.
- Причины низкой частоты применения пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий связаны как с пациентом, так и с врачом.
- При развитии кардиоэмболического инсульта не всегда возможно назначить пероральные антикоагулянты в период госпитализации.

## Key messages

- The problem of the low frequency of oral anticoagulant therapy for stroke prevention in outpatients with atrial fibrillation remains.
- The reasons for the low frequency of oral anticoagulant use in atrial fibrillation are both patient and physician related.
- With the development of cardioembolic stroke, oral anticoagulant therapy during the hospitalization period is not always possible.

Во всем мире фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией у взрослых и ассоциируется со значительной смертностью, что увеличивает нагрузку на общественное здоровье и экономику здравоохранения [1]. В настоящее время предполагаемая распространенность ФП у взрослых в общей популяции составляет от 2% до 4% [1], и вследствие увеличения продолжительности жизни среди населения в целом и активизации поиска недиагностированной ФП ожидается рост в 2,3 раза [2]. Пожилой возраст является наиболее значимым фактором риска развития ФП. Многоцентровое когортное исследование (2015) на популяционном уровне показало увеличение распространенности ФП при увеличении возраста населения. Так, для китайцев в возрастной группе 65-74 лет распространенность ФП составила только 3,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-7,0), тогда как в возрастной группе 75-84 лет — 8,6% (95% ДИ 4,6-14,9); для нелатиноамериканских чернокожих — 4,9% (95% ДИ 3,1-7,3) и 10,6% (95% ДИ 7,2-15,1), соответственно; для латиноамериканцев — 7,3% (95% ДИ 4,7-10,7) и 9,4% (95% ДИ 5,9-14,4), соответственно; для неиспаноязычных белых — 13,4% (95% ДИ 10,6-16,7) и 19,6% (95% ДИ 15,6-24,3), соответственно [3].

ФП — частая причина развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), наиболее грозным из которых является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Вероятность развития ОНМК у больных ФП увеличивается в 3-5 раз, составляя ежегодно ~3 млн случаев [4]. Примечательно, что пароксизмальная форма ФП увеличивает риск ОНМК в той же степени, как и персистирующая или постоянная. ОНМК, связанное с ФП, характеризуется большей степенью поражения головного мозга, чаще приводит к инвалидизации пациентов и летальным исходам [5]. Учитывая более высокую степень риска

развития инсульта и смерти среди пациентов с ФП с  $\geq 1$  фактором риска ОНМК по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, сегодня на первое место в профилактике развития ОНМК и других ТЭО у пациентов с ФП входят прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) [6]. Согласно метаанализам, ПОАК значительно снижают риск развития ОНМК (на 64%) и смертность от всех причин (на 26%) по сравнению с контрольной группой или плацебо [7, 8].

Однако, несмотря на существование возможности бесплатного обеспечения антикоагулянтами больных ФП, одной из наиболее актуальных проблем в реальной клинической практике остается низкая комплаентность пациента к антикоагулянтной терапии. Российские исследователи показали, что у больных ФП наиболее неблагоприятным прогностическим фактором развития жизнеугрожающих и летальных осложнений на фоне приема варфарина является низкая приверженность к модификации образа жизни и лекарственной терапии [9].

Данные факты послужили поводом для изучения частоты применения ПОАК у больных, госпитализированных в Региональный сосудистый центр ГБУЗ "Городская клиническая больница имени Ф. И. Иноземцева ДЗМ" с диагнозом ОНМК.

Цель: оценить частоту назначения ПОАК на амбулаторном и стационарном этапах у пациентов, госпитализированных с ОНМК по ишемическому типу.

## Материал и методы

В открытое обсервационное проспективное исследование в условиях реальной клинической практики включено 114 больных ФП, госпитализированных в Региональный сосудистый центр ГБУЗ "Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" с января по июнь 2019г с диагнозом ОНМК. Диагноз был подтвержден методом компьютерной томографии (КТ) головного мозга, которая проводилась в приемном отделении всем пациентам в течение 40 мин от момента госпитализации. У всех

пациентов при госпитализации был проведен сбор анамнеза на предмет приема антикоагулянтов на амбулаторном этапе. В случае, если тяжесть состояния больного не позволяла получить у него информацию, данные собирались методом телефонного разговора с родственниками. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; установленный диагноз ишемического ОНМК (кардиоэмболический подтип по критериям TOAST) на основании клинических данных КТ головного мозга; установленный в анамнезе или на момент госпитализации факт наличия любой формы ФП; риск кардиоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (≥1 у мужчин и ≥2 у женщин); подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения: противопоказания для назначения ПОАК в связи с наличием сопутствующей патологии; отказ пациента от участия в исследовании; показания для приема дезагрегантов (инфаркт миокарда <12 мес., коронарная реваскуляризация <6 мес.).

Исследование проводилось в период госпитализации и составило в среднем 10 (8; 16) дней. Большая часть наблюдаемых были женщины — 72 (63,2%) пациентки, 42 (36,8%) — мужчины, средний возраст составил 78,7 (69,1; 85,3) лет и 70,2 (61,3; 78,9) лет, соответственно, p<0,05. Большинство больных (78,3%) имели >3 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, что подтверждает высокий риск развития ишемического инсульта. Наряду с этим также большая часть пациентов (69,1%) характеризовались высоким риском развития геморрагических осложнений (>3 баллов) по шкале HAS-BLED. Тяжесть ОНМК оценивалась при госпитализации и при выписке больного на основании функциональных шкал (Римермид, Рэникин, NIHSS). Всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом учреждения.

Для статистического анализа использовался стандартный пакет прикладных программ 10.0 "Statsoft Inc., США". Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Ме: 25; 75). Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

## Результаты

Тактика ведения всех пациентов с диагнозом ОНМК соответствовала порядку оказания медицинской помощи больным ОНМК (приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 928н).

Основные клинико-анамнестические характеристики обследованных больных представлены в таблице 1. Значимые стенозы брахиоцефальных артерий (>50%) встречались лишь у 4,4% пациентов, у такого же числа больных имелся перенесенный ранее инфаркт миокарда, примерно треть пациентов характеризовалась снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличием сахарного диабета 2 типа, 10,5% пациентов ранее уже переносили ОНМК.

Согласно существующим рекомендациям по ведению больных ФП [6, 10], все пациенты на амбулаторном этапе должны были принимать антикоагулянты. У 12 (10,5%) пациентов не удалось выяснить факт приема лекарственных препаратов на амбулаторном этапе из-за тяжести состояния, наличия афазии, контакт с родственниками отсутствовал.

Из оставшихся 102 пациентов только 30 (29,4%) больных принимали антикоагулянты (21 — ПОАК, 9 — варфарин). При этом среди принимающих варфарин только у одного больного международное нормализованное отношение (МНО) оказалось в пределах нормативных значений на момент госпитализации (МНО 2,6). Во всех остальных случаях МНО было <2. Среди пациентов, принимающих ПОАК, у 15 из 21 (71,4%) человек дозы были ниже рекомендованных с учетом уровня СКФ. Остальные пациенты — 72 (70,6%) человека не принимали антикоагулянты, из 72 пациентов 9 (12,5%) принимали АСК или клопидогрел на амбулаторном этапе (табл. 2).

В период госпитализации в связи с наличием ОНМК пациентам назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 100 мг, в случае выраженного пареза или плегии конечностей — низкомолекуляр-

Таблица 1

### Клинико-анамнестические характеристики больных

Показатель	n=114
Стенозы брахиоцефальных артерий >50%, n (%)	5 (4,4)
Уровень гемоглобина при госпитализации, г/л (Ме: 25; 75)	138,1 (127; 151,5)
СКФ при госпитализации <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	27 (23,7)
СД 2 тип в анамнезе, n (%)	31 (27,2)
ИМ в анамнезе, n (%)	5 (4,4)
ОНМК в анамнезе, n (%)	12 (10,5)

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

**Частота приема антитромботических препаратов на амбулаторном этапе и при выписке из стационара**

Принимаемая терапия	На амбулаторном этапе, n=102	При выписке, n=105	p
Антикоагулянты, n (%)	30 (29,4)	93 (88,6)	<0,05
ПОАК, n (%)	21 (20,6)	89 (84,8)	<0,05
Варфарин, n (%)	9 (8,8)	4 (3,8)	<0,05
АСК/клопидогрел, n (%)	9 (8,8)	12 (11,4)	>0,05
Не принимали ПОАК/АСК/клопидогрел, n (%)	63 (61,8)	–	–

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Таблица 3

**Оценка тяжести неврологического дефицита при госпитализации и при выписке больных с ОНМК**

Шкала	При госпитализации, n=14	При выписке, n=105	p
NIHSS, балл	8,9 (6,2; 14)	7,1 (4,1; 10,3)	<0,05
Ривермид, балл	4,5 (3,1; 6,7)	6,9 (5,2; 8,1)	<0,05
Рэнкин, балл	3,5 (3; 5,1)	2,0 (1; 2,9)	>0,05

ные гепарины с целью профилактики ТЭО. В последующем назначение антикоагулянтов осуществлялось согласно правилу Динера, в зависимости от тяжести ОНМК. Средние показатели тяжести ОНМК при госпитализации и на момент выписки из стационара представлены в таблице 3. В динамике отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение количества баллов по шкале NIHSS и увеличение ( $p < 0,05$ ) по шкале мобильности Ривермид. Перед переводом пациентов с приема АСК на прием пероральных антикоагулянтов в случае тяжелого ОНМК (NIHSS >8 баллов) выполнялась контрольная КТ для исключения геморагической трансформации ишемического очага. В период госпитализации при переводе больных на пероральные антикоагулянты значимых геморагических осложнений, требующих отмены препарата, выявлено не было.

Несмотря на проводимую терапию, 9 (7,9%) пациентов умерли на этапе реанимационного отделения. Причины летального исхода: в 1 (11,1%) случае — тромбоэмболия легочной артерии, в 8 (88,9%) — смерть наступила от прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне обширного ишемического ОНМК. Выписаны на амбулаторный этап 105 пациентов. 93 (88,6%) выписанным больным были рекомендованы антикоагулянты на амбулаторный этап, причем в большинстве случаев (89 (84,8%)) были назначены ПОАК согласно современным рекомендациям (табл. 2). Назначение ПОАК при выписке из стационара значимо превышало процент приема ПОАК на амбулаторном этапе до госпитализации по поводу развившего ишемического инсульта (84,8% и 18,4%, соответственно,  $p < 0,05$ ). При выписке па-

циентов дозы антикоагулянтов на амбулаторный этап подбирались на основании последнего анализа креатинина сыворотки крови и рассчитанного СКФ по формуле Кокрофта-Голта. 4 (3,8%) пациентов настаивали на продолжении приема варфарина. В этом случае был рекомендован более жесткий контроль целевого уровня МНО (2-3). В 12 (11,4%) случаях больным на амбулаторный этап был рекомендован прием АСК с последующим определением возможности назначения антикоагулянтов. Причины неназначения пероральных антикоагулянтов: 4 (33,3%) пациентам была диагностирована в период госпитализации язвенная болезнь в стадии обострения, в связи с чем АСК назначалась совместно с ингибиторами протонной помпы.

У 2 (16,7%) пациентов антикоагулянты не были назначены из-за геморагической трансформации ишемического очага, было рекомендовано рассмотреть возможность их назначения на амбулаторном этапе. На 2 этап реабилитации были переведены 6 (50%) пациентов до наступления сроков назначения пероральных антикоагулянтов согласно критериям правила Динера.

**Обсуждение**

Низкая частота назначения пероральных антикоагулянтов на амбулаторном этапе с целью профилактики развития ОНМК является не только проблемой в российской популяции пациентов. В глобальном регистре антикоагулянтов при ФП (GARFIELD-AF) была изучена реальная клиническая практика в общей сложности у 57149 (5069 ретроспективных, 52080 проспективных) пациентов

с впервые диагностированной ФП и риском инсульта или системной эмболии. В регистр было включено более чем 1 тыс. центров, в 35 странах мира. "GARFIELD-AF" показал, что в целом количество пациентов, которым назначаются ПОАК, существенно увеличилось в ходе исследования с 2013 по 2016гг [11]. Однако процент назначения антикоагулянтов в значительной мере зависел от страны участника регистра.

Так, латиноамериканские страны показали низкий процент назначения ПОАК. Всего в регистр были включены 4162 пациента (2010–2014гг). На момент постановки диагноза ФП 39,9% пациентам были назначены антагонисты витамина К или антиагрегантная терапия и только 21,8% — ПОАК, не относящиеся к антагонистам витамина К. В 14,1% случаев пациенты не получали никакой антитромботической терапии. Доля пациентов со средним и высоким риском, не получавших лечения в участвующих центрах, была самой высокой в Мексике (46,4%) и самой низкой в Чили (14,3%). В течение года наблюдения показатели смертности от всех причин, инсульта и большого кровотечения составили: 5,77 (95% ДИ 5,06–6,56), 1,58 (95% ДИ 1,23–2,02) и 0,99 (95% ДИ 0,72–1,36) на 100 человеко-лет, соответственно, что выше общемировых показателей по всем странам в "GARFIELD-AF" [12].

В то время как в Бельгии процент назначения антикоагулянтов оказался одним из самых высоких в европейских странах: 80,1% пациентов получали антикоагулянты (14,5% — принимали антагонисты витамина К; 65,6% — получали ПОАК), 10,7% пациентов получали антиромбоцитарную терапию и 9,2% пациентов не принимали какую-либо антиромботическую терапию. У пациентов с высоким риском инсульта ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ ) антикоагулянты использовались в 84,3%, оставив 15,7% пациентов незащищенными. У пациентов с низким риском ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} 0\text{-}1$ ) антикоагулянты использовались чрезмерно (58,7%) [13].

Российский регистр "ПРОФИЛЬ" (2013–2014гг) показал, что сами врачи не всегда соблюдают клинические рекомендации и в ряде случаев не назначают антикоагулянты, даже при наличии показаний. Полученные результаты продемонстрировали, что достаточно большое количество больных ФП готовы принимать ПОАК, если им предварительно были объяснены все преимущества этих препара-

тов. Однако больные, ранее принимавшие варфарин, реже соглашались на прием ПОАК. Авторы сделали вывод, что неудобство приема варфарина преувеличено [14]. В нашем исследовании несколько больных отказались заменить варфарин на ПОАК, даже после развития инсульта.

Золотовская И. А. и др. (2017) в своем исследовании "АПОЛЛОН" показали, как меняется менталитет российских врачей со временем, оценив рекомендации при выписке больным с инсультом в разные годы [15]. При выписке из стационара всем пациентам с ФП после инсульта были рекомендованы различные антиромботические препараты. На момент включения в исследование в 2014г антиромботические препараты принимали 95,4% (334 из 350) пациентов, а в 2015г — 86,2% (268 из 311). В 2014г из рекомендованных врачами препаратов 62,3% составлял АСК или клопидогрел, а 37,7% — антикоагулянтные препараты. Ситуация кардинально изменилась в 2015г. Доля назначений АСК и клопидогрела у больных после ОНМК снизилась до 1,6% и 4,2%, соответственно. Необходимость терапии антикоагулянтами в 2015г была отмечена врачами в 95,8% выписных эпикризах.

В настоящем исследовании был отмечен высокий процент назначения антикоагулянтов как в период госпитализации, так и при выписке больного с ОНМК. Все случаи, при которых антикоагулянты не были назначены при выписке, были обоснованы наличием противопоказаний или отсутствием критериев для их назначения, согласно правилу Динера.

### Заключение

В нашем исследовании продемонстрировано, что в большинстве случаев пациентам с наличием постоянной формы ФП, которые поступают в стационар с развившимся ишемическим инсультом, определено в недостаточном проценте случаев проводится антикоагулянтная терапия. При этом на этапе стационарного лечения назначение антикоагулянтов проводилось согласно действующим рекомендациям, ~90% пациентов принимали антикоагулянты на момент выписки из стационара.

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

### Литература/References

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528. doi:10.1161/cir.0000000000000659.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501–17. doi:10.1161/circresaha.117.309732.
- Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2015;25:71–6.e1. doi:10.1016/j.annepidem.2014.11.024.
- Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premorbid anticoagulation. *Stroke*. 2019;50:21–7. doi:10.1161/strokeaha.118.022249.
- An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:35–42. doi:10.1093/ehjqcco/qcy033.

6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi:10.1016/s0140-6736(13) 62343-0.
9. Skirdenko YuP, Nikolaev NA. The contribution of adherence to anticoagulant therapy at the risk of complications of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):64-9. (In Russ.) Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(2):64-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-64-69.
10. Atrial fibrillation. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
11. Haas S, Camm AJ, Bassand JP, et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J*. 2019;213:35-46. doi:10.1016/j.ahj.2019.03.013.
12. Jerjes-Sanchez C, Corbalan R, Barretto ACP, et al. GARFIELD-AF Investigators. Stroke prevention in patients from Latin American countries with non-valvular atrial fibrillation: Insights from the GARFIELD-AF registry. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):553-60. doi:10.1002/clc.23176.
13. Cools F, Wollaert B, Vervoort G, et al. GARFIELD-AF Investigators. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiol*. 2019;74(4):309-18. doi:10.1080/00015385.2018.1494089.
14. Marceвич SYu, Navasardyan AR, Kutishenko P, Zaharova AV. Assessment of adherence to new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the Profile register. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(6):625-30. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра Профиль. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):625-30. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630.
15. Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke: assessment of adherence to anticoagulant therapy in real clinical practice (Results of the APOLLO cohort study). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):105-10. (In Russ.) Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (Результаты когортного исследования "АПОЛЛОН"). *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):105-10. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-105-110.



## Деформационные характеристики миокарда и вагосимпатический баланс при различных вариантах течения постинфарктного периода на фоне высокодозовой терапии аторвастатином

Олейников В. Э.<sup>1</sup>, Голубева А. В.<sup>1</sup>, Барменкова Ю. А.<sup>1</sup>, Кулюцин А. В.<sup>2</sup>, Бурко Н. В.<sup>1</sup>, Лукьянова М. В.<sup>1</sup>, Донецкая Н. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) динамику параметров деформации левого желудочка (ЛЖ) и вариабельности сердечного ритма (BCP) при различных вариантах течения постинфарктного периода на фоне высокодозовой терапии аторвастатином.

**Материал и методы.** В исследование включено 96 больных ИМнST. Всем пациентам проводили двухмерную эхокардиографию с методикой спекл-трекинг и суточное мониторирование электрокардиограммы с анализом BCP. Включенные лица были поделены на группы без патологического ремоделирования ЛЖ ("БПР", n=57) и с патологическим постинфарктным ремоделированием ЛЖ ("ПР", n=39), критерием которого стало увеличение индексов конечного диастолического >20% и/или систолического >15% объемов. Далее в зависимости от достижения/не достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — 1,5 ммоль/л и/или снижения более чем на 50%, выделили подгруппы: 17 (43,6%) человек, достигшие целевого уровня ХС ЛНП — "ВЭТ-ПР" и 22 (56,4%) больных, не достигшие целевого уровня ХС ЛНП — "ОЭТ-ПР". Аналогичные подгруппы выделили в группе "БПР": 28 (49,1%) человек "ВЭТ-БПР" и 29 (50,9%) лиц "ОЭТ-БПР".

**Результаты.** В подгруппе "ОЭТ-ПР", начиная с 12 нед. наблюдения, зарегистрировано ухудшение глобальной продольной (GLS), циркулярной (GCS) и радиальной (GRS) деформаций ( $p < 0,01$ ). В подгруппе "ВЭТ-ПР" ухудшение данных видов деформаций зарегистрировали лишь к 48 нед. наблюдения ( $p < 0,01$ ). В подгруппе "ВЭТ-БПР" выявлено увеличение GLS к 48 нед. наблюдения ( $p = 0,001$ ), GCS и GRS — к 12 нед. ( $p < 0,05$ ). В подгруппе "ОЭТ-БПР" благоприятную динамику наблюдали только по GLS и GCS к 48 нед. ( $p < 0,01$ ). Значимое изменение уровня параметров BCP наблюдалось в подгруппе "ВЭТ-БПР". К 48 нед. отмечен прирост временных показателей (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50) ( $p < 0,0001$ ) и общей мощности спектра ( $p = 0,0001$ ) за счет роста всех частотных показателей ( $p < 0,001$ ), индекс вагосимпатического баланса L/H снизился на 33% ( $p = 0,002$ ). В подгруппе "ОЭТ-БПР" выявлен рост лишь SDNN, SDANN и pNN50 ( $p < 0,05$ ), а также общей мощности спектра ( $p = 0,001$ ), но без изменения отдельных частот. При межгрупповом анализе в остром периоде ИМнST у больных подгруппы "ОЭТ-БПР" BCP была выше, чем у пациентов подгруппы "ВЭТ-БПР" ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Высокоэффективная гиполипидемическая терапия аторвастатином благоприятно воздействует на деформационные характеристики ЛЖ и восстановление вагосимпатического баланса в период реабилитации после ИМнST.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, патологическое ремоделирование, деформационные характеристики миокарда, вариабельность сердечного ритма.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-315-90031/19, № 19-315-90024/19.

**ID исследования:** NCT02590653 (<https://register.clinicaltrials.gov>).

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет Минобрнауки России, Пенза; <sup>2</sup>ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Голубева А. В. — к.м.н., старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6640-6108, Барменкова Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-5111-6247, Кулюцин А. В. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-2988-5530, Бурко Н. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-8029-4480, Лукьянова М. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-2080-2639, Донецкая Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6423-6889.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[v.oleynikof@gmail.com](mailto:v.oleynikof@gmail.com)

БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка, BCP — вариабельность сердечного ритма, ВЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ВЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ОЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦУ — целевой уровень, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GCS — циркулярная деформация, GLS — глобальная продольная деформация, GRS — радиальная деформация, STE — спекл-трекинг эхокардиография.

Рукопись получена 26.05.2022

Рецензия получена 03.06.2022

Принята к публикации 28.06.2022



**Для цитирования:** Олейников В. Э., Голубева А. В., Барменкова Ю. А., Кулюцин А. В., Бурко Н. В., Лукьянова М. В., Донецкая Н. А. Деформационные характеристики миокарда и вагосимпатический баланс при различных вариантах течения постинфарктного периода на фоне высокодозовой терапии аторвастатином. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5078. doi:10.15829/1560-4071-2022-5078. EDN XAIEVM

## Myocardial strain parameters and autonomic balance in various variants of the postinfarction course in patients receiving high-dose atorvastatin therapy

Oleinikov V. E.<sup>1</sup>, Golubeva A. V.<sup>1</sup>, Barmenkova Yu. A.<sup>1</sup>, Kulyutsin A. V.<sup>2</sup>, Burko N. V.<sup>1</sup>, Lukyanova M. V.<sup>1</sup>, Donetskaya N. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To study parameters of left ventricular (LV) strain and heart rate variability (HRV) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in various variants of postinfarction receiving high-dose atorvastatin therapy.

**Material and methods.** The study included 96 patients with STEMI. All patients underwent two-dimensional speckle tracking echocardiography and 24-hour electrocardiographic monitoring with HRV analysis. The included individuals were divided into groups without pathological LV remodeling (R (-), n=57) and with pathological post-infarction LV remodeling (R (+), n=39), the criterion for which was an increase in end-diastolic and/or end-systolic volume >20% and >15%, respectively. Further, depending on the achievement of target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (1,5 mmol/l and/or a decrease of more than 50%), the following subgroups were identified: 17 (43,6%) people, who reached target LDL-C levels (group 1), 22 (56,4%) patients, who did not reach target LDL-C levels (group 2). Similar subgroups were identified in the R (-) group as follows: 28 (49,1%) people, who reached target LDL-C levels (group 3) and 29 (50,9%) people, who did not reach target LDL-C levels (group 4).

**Results.** Starting from the 12<sup>th</sup> week of follow-up, worsening of global longitudinal (GLS), circumferential (GCS), and radial (GRS) strain ( $p < 0,01$ ) was registered in group 2. In group 1, worsening of these parameters was registered only by the 48<sup>th</sup> week ( $p < 0,01$ ). In group 3, an increase in GLS was revealed by the 48<sup>th</sup> week ( $p = 0,001$ ), GCS and GRS — by the 12<sup>th</sup> week ( $p < 0,05$ ). In group 4, favorable changes were observed only in GLS and GCS by the 48<sup>th</sup> week ( $p < 0,01$ ). A significant change in HRV parameters was observed in group 3. By the 48<sup>th</sup> week, there was an increase in temporal indicators (SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50) ( $p < 0,0001$ ) and total spectrum power ( $p = 0,0001$ ) due to an increase in all frequency indicators ( $p < 0,001$ ), while the index of autonomic balance L/H decreased by 33% ( $p = 0,002$ ). In group 4, only SDNN, SDANN and pNN50 ( $p < 0,05$ ), as well as the total spectrum power ( $p = 0,001$ ) increased, but no change in frequencies. According to intergroup analysis in the acute period of STEMI, group 4 patients had higher HRV than in group 3 ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** High-dose atorvastatin therapy improves LV strain characteristics and autonomic balance during the rehabilitation period after STEMI.

**Keywords:** myocardial infarction, pathological remodeling, myocardium strain characteristics, heart rate variability.

**Relationships and Activities.** The work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research within the projects № 19-315-90031/19, № 19-315-90024/19.

**Trial ID:** NCT02590653 (<https://register.clinicaltrials.gov>).

<sup>1</sup>Penza State University, Penza; <sup>2</sup>N. N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleinikov V. E.\* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Golubeva A. V. ORCID: 0000-0001-6640-6108, Barmenkova Yu. A. ORCID: 0000-0001-5111-6247, Kulyutsin A. V. ORCID: 0000-0002-2988-5530, Burko N. V. ORCID: 0000-0001-8029-4480, Lukyanova M. V. ORCID: 0000-0002-2080-2639, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889.

\*Corresponding author: v.oleynikov@gmail.com

**Received:** 26.05.2022 **Revision Received:** 03.06.2022 **Accepted:** 28.06.2022

**For citation:** Oleinikov V. E., Golubeva A. V., Barmenkova Yu. A., Kulyutsin A. V., Burko N. V., Lukyanova M. V., Donetskaya N. A. Myocardial strain parameters and autonomic balance in various variants of the postinfarction course in patients receiving high-dose atorvastatin therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5078. doi:10.15829/1560-4071-2022-5078. EDN XAIEVM

В настоящее время назначение статинов — ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, является основой этиопатогенетического лечения инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Помимо липид-снижающего действия, статины обладают плеiotропным эффектом: антиишемическим, противовоспалительным, антиоксидантным, антипролиферативным и другими [1, 2]. В отдельных работах эффективное лечение статинами связывают с торможением постинфарктной дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) [3], а также замедлением прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4]. Оказывая влияние на сложные механизмы развития постинфарктного ремоделирования, статины, вероятно, могут непосредственно приводить к улучшению сократительной способности сердечной мышцы, что, в свою очередь, благоприятно влияет на процессы электрической стабильности миокарда, в частности, поддержания вагосимпатического баланса [5]. Так, результаты исследования MADIT-II показали, что прием статинов был ассоциирован со снижением риска сердечной смерти, частотой жизнеугрожающих аритмических событий у постинфарктных больных, на основании чего авторы пред-

положили наличие антиаритмических свойств у данной группы препаратов [6]. Для изучения данного вопроса в современной кардиологии имеется ряд диагностических методик, а именно, эхокардиография (ЭхоКГ) с применением спекл-трекинга (STE), позволяющего оценивать деформацию ЛЖ в трех направлениях, и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с оценкой variability сердечного ритма (BCP).

Таким образом, целью настоящего исследования являлось изучение у больных ИМпST динамики параметров деформации ЛЖ и вагосимпатического баланса при различных вариантах течения постинфарктного периода на фоне высокодозовой терапии atorvastатином.

### Материал и методы

Проспективное открытое сравнительное одноцентровое контролируемое клиническое исследование с ретроспективным анализом проводилось на базе ГБУЗ "Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко". Данная работа была проведена в рамках клинического исследования "КОНТРАСТ" с идентификационным номером NCT02590653 ([clinicaltrials.gov](https://register.clinicaltrials.gov)).

Локальный этический комитет ПГУ одобрил образцы исходной документации и протокол исследования. Все обследуемые подписывали информированное согласие до включения в исследование.

Скрининг пациентов проходил с сентября 2014г по декабрь 2019г в отделении неотложной кардиологии клинической больницы им. Н. Н. Бурденко. Из 1456 скринированных больных в настоящее исследование было включено 113 пациентов с подтвержденным ИМпСТ. Активное лечение с отсечкой в 48 нед. прошли 96 пациентов.

Критерии включения: умственная и физическая способность к участию в исследовании; 2-4 сут. ИМпСТ; возраст от 35 до 65 лет; подтвержденный гемодинамически значимый стеноз (>75%) одной коронарной артерии (инфаркт-связанная артерия).

Критериями исключения были стеноз ствола левой коронарной артерии >30% или двух и более других венечных артерий >50%; повторный инфаркт и/или его рецидивирующее течение; ХСН выше 1 функционального класса в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости; сахарный диабет 1 типа или 2 типа, инсулинпотребный; хроническая болезнь почек выше 3А стадии (клиренс креатинина <30 мл/мин); активные заболевания печени; другие тяжелые сопутствующие заболевания; индивидуальная непереносимость препаратов ГМГ-КоА-редуктазы.

Всем больным проводилась реваскуляризация. Первичному чрескожному коронарному вмешательству подверглись 39 (40,6%) пациентов. Фармакоинвазивная стратегия реализована у 57 (59,4%) обследуемых.

Пациентам назначали в полном объеме терапию согласно Российским и Европейским рекомендациям по ведению больных с ИМпСТ [7]. В частности, с 24-96 ч ИМпСТ они получали аторвастатин в дозе 40-80 мг/сут. В соответствии с дизайном период лечения и наблюдения составил 48 нед., на протяжении которых проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование на 12-, 24- и 48-й нед.

Все обследуемые лица были поделены на группы: с патологическим постинфарктным ремоделированием ("ПР", n=39) и группа без патологического ремоделирования ("БПР", n=57). Патологическое ремоделирование было определено как увеличение индекса конечного диастолического объема >20% и/или индекса систолического объема >15% на любом визите по сравнению с исходным уровнем, измеренным на 7-9 сут. [8].

В каждой группе в зависимости от достижения/не достижения целевого уровня (ЦУ) холестерина на липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — 1,5 ммоль/л и/или снижения более чем на 50%, выделяли подгруппы: 17 (43,6%) человек, достигшие

ЦУ — высокоэффективная терапия аторвастатином "ВЭТ-ПР" и 22 (56,4%) человека, не достигшие ЦУ — относительно эффективная терапия (ОЭТ) "ОЭТ-ПР". В группе "БПР": 28 (49,1%) человек "ВЭТ-БПР" и 29 (50,9%) лиц "ОЭТ-БПР".

Общее самочувствие пациентов отслеживали по данным визуально-аналоговой шкалы. Анализировали прогрессирование клинических симптомов ХСН по результатам Миннесотского опросника.

На каждом визите регистрировали нежелательные явления и достижение конечных точек: прогрессирование ХСН, смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, нарушение ритма, проведение кардиохирургических вмешательств.

Биохимические исследования выполнялись на анализаторе Olympus AU400 (Olympus Corporation, Япония). Определяли липидный спектр (общий холестерин (ОХС), ХС ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды) и уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP).

Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполняли на 7-9 сут., а также на всех визитах на ультразвуковой системе MyLab90 (Esaote, Италия) с определением фракции выброса (ФВ) по Симпсону биплан, конечных диастолического и систолического объемов ЛЖ и их индексированных показателей.

Для количественной оценки сократительной способности миокарда ЛЖ использовали ультразвуковую методику STE ЭхоКГ (MyLab 90, Esaote, Италия) с помощью программного обеспечения X-Strain™. Регистрировали глобальную продольную деформацию (GLS) (%), глобальную циркулярную деформацию (GCS) (%), глобальную радиальную деформацию (GRS) (%) ЛЖ и параметры ротационной механики (базальная ротация (Rot bas), апикальная ротация (Rot apex), скручивание ЛЖ (Twist), выраженные в градусах).

С целью оценки изменения тонуса вегетативной нервной системы всем пациентам на 7-9 сут., 24- и 48-й нед. постинфарктного периода проводили суточное мониторирование ЭКГ с анализом временных и спектральных параметров ВСР, используя систему холтеровского мониторирования "Astrocard" (ЗАО "Медитек", Россия) с применением 12-канальных регистраторов.

На каждом визите регистрировали нежелательные явления и достижение конечных точек: прогрессирование ХСН, смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие нарушения ритма, проведение кардиохирургических вмешательств.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13.0 компании StatSoft Inc. (США). Значения указывали с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). При анализе полученных данных использовали метод однофакторного дисперсионного анализа — Analysis of Variance — ANOVA. При сопоставлении качественных при-

Таблица 1

Сравнительная клинико-демографическая характеристика в подгруппах (n=96)

Показатель	Подгруппа "ВЭТ-ПР" (n=17)	Подгруппа "ОЭТ-ПР" (n=22)	P <sub>1-2</sub>	Подгруппа "ВЭТ-БПР" (n=28)	Подгруппа "ОЭТ-БПР" (n=29)	P <sub>3-4</sub>
Возраст, лет	53,7±8,1	52,3±8,4	0,94	50,7±8,8	50,1±9,4	0,96
Мужчины, n (%)	14 (82,3)	22 (86,4)	0,65	25 (89,3)	24 (82,7)	0,61
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±5,1	26,9±4,1	0,73	26,8±3,3	27,5±3,9	0,79
Время "боль-ЧКВ", ч	5,1 (3,2; 10,0)	6,7 (5,2; 10,8)	0,35	7,0 (3,8; 16,2)	5,4 (3,1; 9,5)	0,31
ИБС в анамнезе, n (%)	3 (17,6)	5 (22,7)	0,69	6 (21,4)	5 (17,2)	0,69
АГ в анамнезе, n (%)	9 (52,9)	12 (54,5)	0,92	15 (53,6)	16 (55,2)	0,9
СД 2 типа, n (%)	–	–		1 (3,6)	2 (6,9)	0,58
Отягощенная наследственность, n (%)	6 (35,3)	8 (36,4)	0,94	11 (39,3)	14 (48,3)	0,5
Курение, n (%)	7 (41,2)	15 (68,2)	0,09	20 (71,4)	22 (75,9)	0,7

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, n — количество пациентов, P — различия между значениями показателей в подгруппах.

знаков для парных выборок применяли критерий МакНемара, для независимых —  $\chi^2$ . Для определения допустимости развития конечных точек рассчитывали отношение рисков (ОР) и отношение шансов (ОШ). Данные указывались с учетом 95% ДИ, а статистически значимый риск развития неблагоприятного события считался тогда, когда нижняя и верхняя граница ДИ была >1. При использовании вышеуказанных статистических методов анализа результатов исследования в качестве порога статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-315-90024/19, № 19-315-90031/19.

### Результаты

К моменту окончания активного лечения (48 нед.), участие в исследовании закончили 96 пациентов (84,9%). Один пациент умер на 16 сут. от разрыва аневризмы ЛЖ, 4 больных в связи со сменой места жительства не смогли посещать клинику, 7 человек были исключены из-за низкого качества эхокардиографического изображения, с 5 больными был утрачен контакт.

Анализ клинико-демографической характеристики в подгруппах не выявил достоверных различий (табл. 1).

Во всех подгруппах с 12 нед. статинотерапии уровень ХС ЛНП достоверно снижался относительно исходных значений ( $p < 0,05$ ): в подгруппе "ОЭТ-БПР" — на 40%, в "ВЭТ-БПР" — на 47%, в "ОЭТ-ПР" — на 33%, в "ВЭТ-ПР" — на 59%. Однако в подгруппах "ВЭТ-ПР" и "ВЭТ-БПР" вне зависимости от развития патологического ремоделирования ЛЖ, значения ОХС и ХС ЛНП были ниже ( $p < 0,01$ ) на протяжении всего периода наблюдения.

При изучении динамики уровня BNP только в подгруппе "ОЭТ-ПР" не выявили статистически

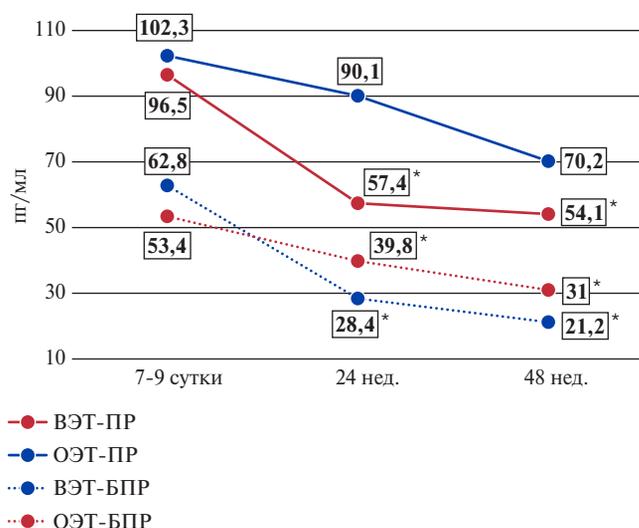


Рис. 1. Динамика уровня BNP в разных подгруппах.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — различия между значениями показателей на 7-9 сут. и последующими визитами.

**Сокращения:** ВЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ВЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности.

значимого снижения значений (рис. 1). Следует отметить, что у обследуемых подгруппы "ВЭТ-БПР" регистрировали более выраженное снижение — 54,8% к 24 нед. ( $p = 0,009$ ), а к окончанию наблюдения на 66,2% ( $p = 0,007$ ), в то время как у обследуемых подгруппы "ОЭТ-БПР" снижение произошло на 25,5% к 24 нед. ( $p = 0,03$ ) и на 41,9% к 48 нед. ( $p = 0,0011$ ).

Анализ данных визуально-аналоговой шкалы выявил улучшение самочувствия в подгруппах "ВЭТ-

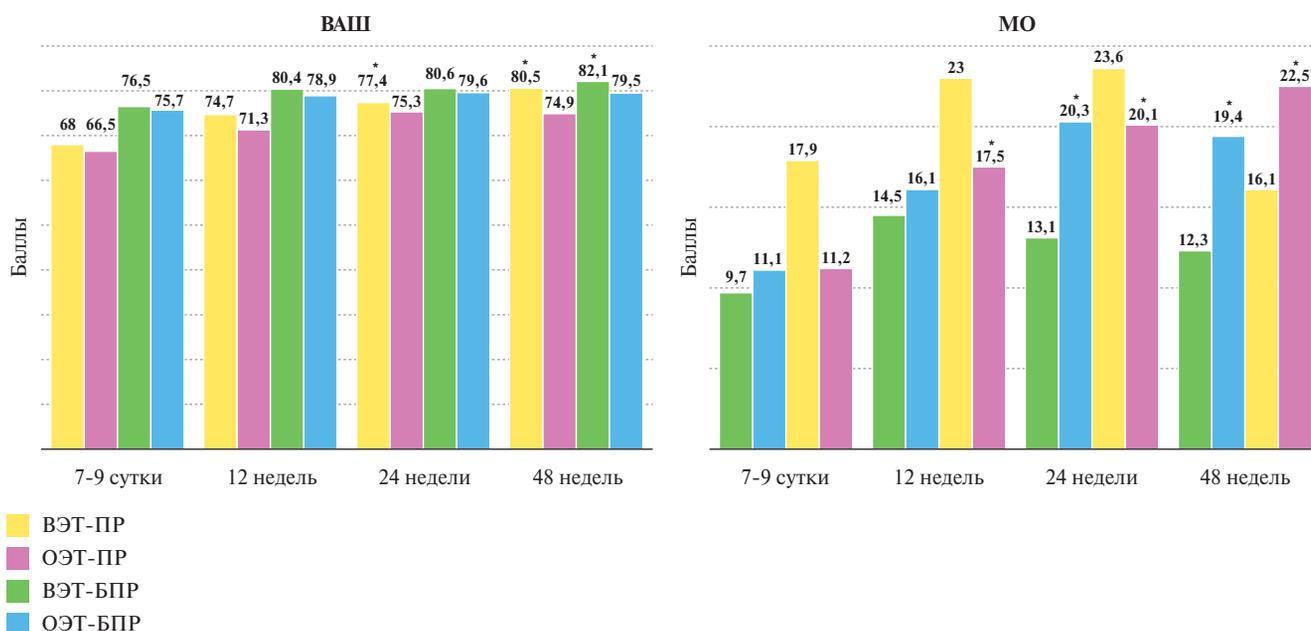


Рис. 2. Динамика результатов оценки собственного здоровья в разных подгруппах.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — различия между значениями показателей на 7-9 сут. и последующими визитами; BAШ, MO — шкалы оценки здоровья.

Сокращения: ВЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ВЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Динамика показателя ФВ ЛЖ в подгруппах "ВЭТ-ПР", "ОЭТ-ПР", "ВЭТ-БПР", "ОЭТ-БПР"

Подгруппа	7-9 сут.	24 нед.	$p_1$	48 нед.	$p_2$
"ВЭТ-ПР"	44,5±8,6	42,4±8,9	с/н	42±8,9	с/н
"ОЭТ-ПР"	47,4±7,3	44,6±7,1	0,04	41,9±7,9	0,03
"ВЭТ-БПР"	51,3±7,3	54,8±7,3	0,007	55,7±7,8	0,002
"ОЭТ-БПР"	51,1±7,5	53±8,5	с/н	52,9±9,1	с/н

Примечание:  $p_1$  — различия между значениями показателей на 7-9 сут. и 24 нед.;  $p_2$  — различия между значениями показателей на 7-9 сут. и 48 нед.; с/н — статистически незначимо.

Сокращения: ВЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ВЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности.

ПР" и "ВЭТ-БПР" ( $p < 0,01$ ) в отличие от подгрупп с отсутствием достижения ЦУ ХС ЛНП (рис. 2). Результаты анализа Миннесотского опросника показали ухудшение качества жизни в подгруппе "ОЭТ-ПР" уже к 12 нед. ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе "ОЭТ-БПР" — к 24 нед. наблюдения ( $p < 0,05$ ), при этом межгрупповое сравнение выявило отличие на 48 нед. ( $p < 0,01$ ) с более высокими баллами в подгруппе "ОЭТ-ПР" (рис. 2).

В подгруппе "ОЭТ-ПР" уже к 24 нед. наблюдалось снижение ФВ ЛЖ ( $p = 0,04$ ) в отличие от "ВЭТ-ПР", где достоверного ухудшения выявлено не было. У обследуемых в подгруппах без признаков патологиче-

ского ремоделирования, напротив, выявлен рост ФВ ЛЖ к 48 нед., особенно, на фоне достижения ЦУ ХС ЛНП ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Особого внимания заслуживает изучение деформационных свойств ЛЖ (рис. 3). Ухудшение глобальной продольной деформации к 48 нед. наблюдения ( $p < 0,01$ ) было зарегистрировано лишь в подгруппе "ОЭТ-ПР", тогда как в группе с патологическим ремоделированием и достигнутым ЦУ ХС ЛНП отрицательной динамики GLS не наблюдалось. При изучении GCS и GRS выраженная отрицательная динамика с 12 нед. ( $p < 0,01$ ) наблюдалась у лиц подгруппы "ОЭТ-ПР", в подгруппе "ВЭТ-ПР" ухудшение данных

видов деформаций регистрировали лишь к концу наблюдения ( $p < 0,01$ ).

В подгруппах пациентов без развития патологического ремоделирования отмечалась благоприятная динамика деформационных характеристик, однако более выраженная наблюдалась у обследуемых с высокоэффективной терапией аторвастатином. В этой подгруппе регистрировали увеличение GLS к 48 нед. наблюдения ( $p = 0,001$ ), GCS и GRS — к 12 нед. ( $p < 0,05$ ) с сохранением положительной динамики к окончанию наблюдения. В подгруппе "ОЭТ-БПР" благоприятную динамику наблюдали только по GLS и GCS к 48 нед. ( $p < 0,01$ ).

Интересные результаты были получены при анализе ротационной механики в подгруппах. Ухудшение апикальной ротации и скручивания к 48 нед. наблюдения зарегистрировано только у пациентов с патологическим ремоделированием и не достигших ЦУ ХС ЛНП ( $p < 0,05$ ).

По данным суточного мониторирования ЭКГ ярко выраженная благоприятная динамика по отдельным параметрам временного и спектрального анализа ВСР наблюдалась в подгруппе "ВЭТ-БПР". Рост большинства временных показателей регистрировался уже к 24 и продолжался до 48 нед. наблюдения. Прирост временных показателей, а именно стандартной погрешности средней продолжительности синусовых интервалов RR (SDNN) составил 27% ( $p = 0,0001$ ), среднего показателя среднеквадратичной погрешности длительности интервалов RR за 5 мин (SDNNi) — 19% ( $p = 0,001$ ), среднего показателя стандартной погрешности для всех синусовых интервалов RR за каждые 5 мин в течение суток (SDANN) — 29% ( $p = 0,0001$ ), квадратного корня суммы разностей зарегистрированных последовательно интервалов RR (RMSSD) — 44% ( $p = 0,0001$ ), доля зарегистрированных последовательно интервалов RR с разницей  $> 50$  мс (pNN50) — 92% ( $p = 0,0001$ ). У пациентов подгруппы "ОЭТ-БПР" наблюдалась схожая динамика лишь по некоторым временным показателям: SDNN возрос на 19% ( $p = 0,0001$ ), SDANN — на 26% ( $p = 0,0001$ ), pNN50 — на 37% ( $p = 0,03$ ).

Усиление общей мощности спектра (TotP) ( $p = 0,0001$ ) в подгруппе "ВЭТ-БПР" происходило за счет роста всех частотных показателей: ультранизкочастотной (ULfP), очень низкочастотной (VLfP), низкочастотной (LfP) и высокочастотной (HfP) компонент ( $p < 0,001$ ), при этом индекс вагосимпатического баланса (L/H) снизился на 33% ( $p = 0,002$ ). В подгруппе "ОЭТ-БПР" также достоверно увеличивался показатель TotP на 38% ( $p = 0,001$ ), но без изменения отдельных частот, что характеризует замедленное восстановление ВСР.

У больных с патологическим ремоделированием вне зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП достоверному изменению подверглись лишь несколько

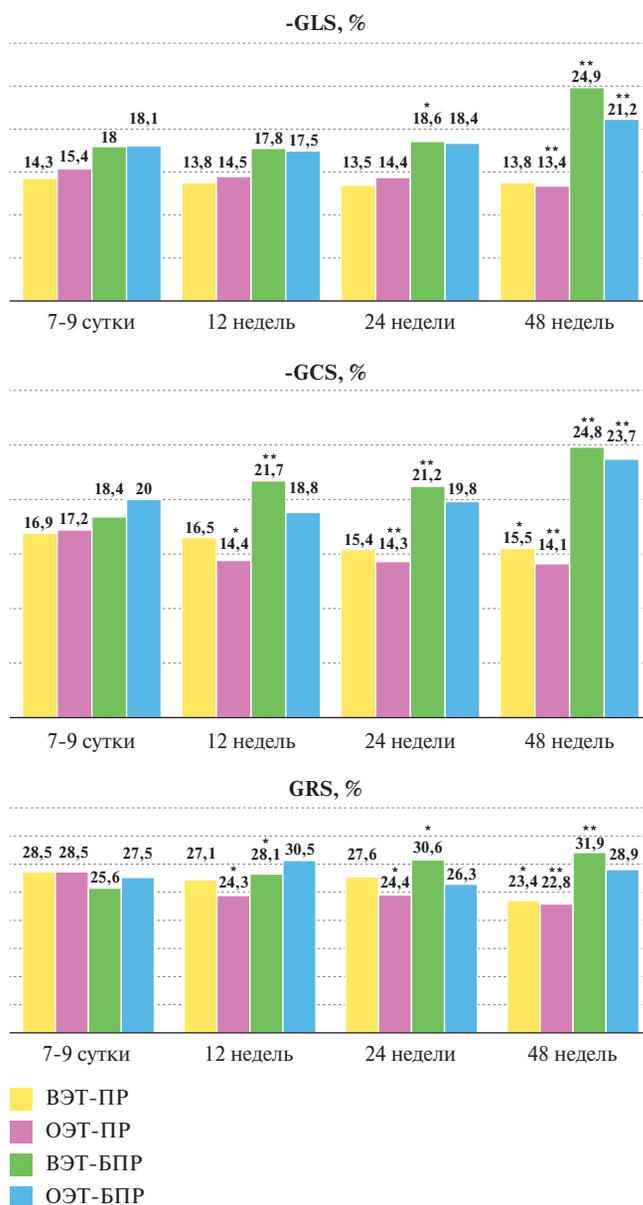


Рис. 3. Деформационные показатели в разных подгруппах в зависимости от эффективности статиноотерапии.

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — различия между значениями показателей на 7-9 сут. и последующими визитами.

Сокращения: ВЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ВЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, GCS — циркулярная деформация, GLS — глобальная продольная деформация, GRS — радиальная деформация.

показателей: SDNN и SDANN, TotP и ULfP ( $p < 0,01$ ). Однако в случае высокоэффективной статиноотерапии у больных подгруппы "ВЭТ-ПР" наблюдался регресс L/H на 40% ( $p = 0,002$ ), что позволяет сделать вывод о благоприятном влиянии аторвастатина на

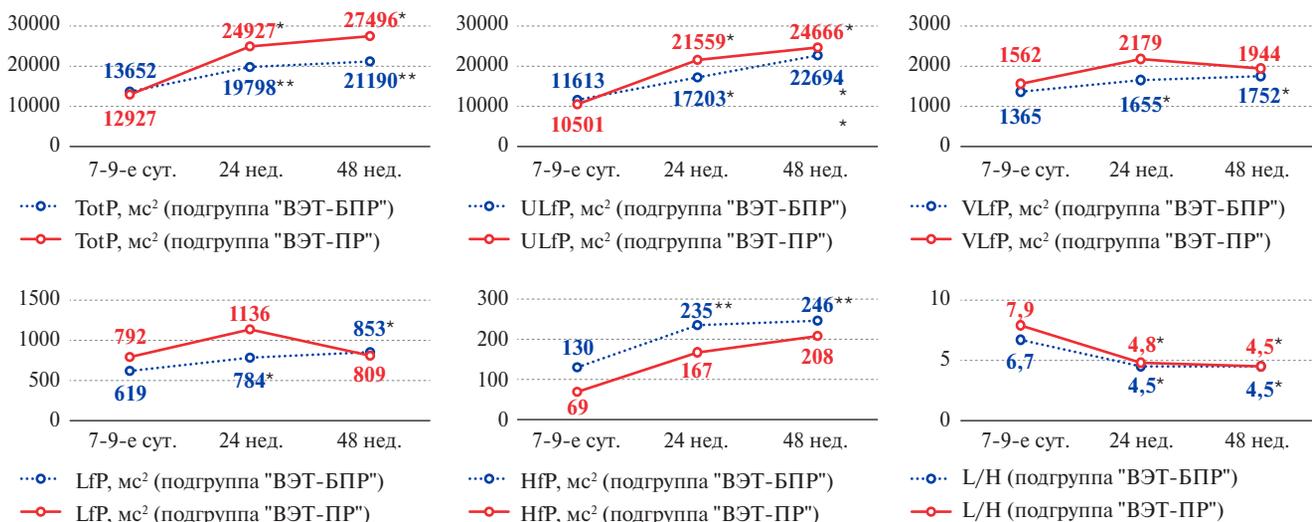


Рис. 4. Динамика показателей частотного спектра ВСР в группах "ВЭТ-БПР" и "ВЭТ-ПР".

Примечание: \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,001$  — различия между значениями показателей на 7-9 сут. и последующими визитами.

Сокращения: ВЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ВЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и достижением целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-БПР — группа больных без патологического ремоделирования левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности, ОЭТ-ПР — группа больных с патологическим ремоделированием левого желудочка и отсутствием достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности.

восстановление ВСР у больных с патологическим постинфарктным ремоделированием ЛЖ в случае достижения ЦУ ХС ЛНП (рис. 4).

При межгрупповом анализе в остром периоде ИМпST у больных подгруппы "ОЭТ-БПР" вариабельность ритма была выше, чем у пациентов подгруппы "ВЭТ-БПР", что нашло отражение в следующих показателях: SDNN составил 115 (95% ДИ 101-128) vs 112 (95% ДИ 96-124) мс ( $p=0,04$ ), SDNNi — 54 (95% ДИ 42-63) vs 45 (95% ДИ 38-54) мс ( $p=0,03$ ), TotP — 14519 (95% ДИ 11762-17240) vs 13652 (95% ДИ 10472-15749) мс² ( $p=0,03$ ), LfP — 1531 (95% ДИ 452-2267) vs 619 (95% ДИ 452-791) мс² ( $p=0,03$ ). Тем не менее под влиянием эффективной статинотерапии показатели ВСР в обеих подгруппах к окончанию лечения стали сопоставимы.

Частота регистрации конечных точек была выше в подгруппе "ОЭТ-ПР" — у 10 (45,4%) пациентов, в подгруппе "ВЭТ-ПР" — у 2 (14,3%) человек ( $p=0,04$ ), ОШ 7,6 (95% ДИ 1,6-33,7). В подгруппах без патологического ремоделирования различий по достижению неблагоприятных клинических исходов не выявлено.

### Обсуждение

В настоящем исследовании на однородной популяции больных, перенесших ИМпST, мы наблюдали формирование ремоделирования ЛЖ с последующим развитием ХСН и оценивали динамику параметров деформации ЛЖ и вагосимпатического баланса на фоне статинотерапии на протяжении 48 нед. Детальный анализ особенностей эволюции

деформационных характеристик миокарда и показателей аритмогенеза у постинфарктных пациентов позволил углубить представления о биомеханике ЛЖ в процессе формирования ХСН.

При исследовании динамики уровня BNP было отмечено, что у пациентов подгруппы "ВЭТ-БПР" регистрировалось более выраженное его снижение (на 53,4% к 24 и на 66,4% к 48 нед. наблюдения), чем в подгруппе "ОЭТ-БПР". Примечательно, что в подгруппе "ОЭТ-ПР" отсутствовало снижение BNP. Таким образом, можно предположить благоприятное влияние эффективной статинотерапии на выраженность ХСН по лабораторному маркеру.

Результаты настоящего исследования показали, что эффективная гиполипидемическая терапия аторвастатином приводила к улучшению оценки собственного здоровья, в то время как отсутствие достижения ЦУ ХС ЛНП ассоциировалось с ухудшением качества жизни.

В группе пациентов с патологическим ремоделированием, не достигших ЦУ ХС ЛНП, частота регистрации ХСН с низкой ФВ преобладала над таковой в группе с высокоэффективной терапией, а также возрастал риск развития таких конечных точек, как смерть от сердечных причин, повторные ИМ, госпитализации по поводу ХСН и кардиохирургические вмешательства (пластика аневризмы ЛЖ, аортокоронарное шунтирование, протезирование митрального клапана в связи с развитием митральной недостаточности). Представленные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых

было установлено уменьшение частоты смертности от кардиальных причин, повторных ИМ, нестабильной стенокардии, госпитализаций по поводу ХСН [9, 10] на фоне статинотерапии у пациентов с ХСН. Интересные данные продемонстрировал метаанализ 23 крупных рандомизированных клинических исследований [9]. Выявлено, что первая нефатальная госпитализация с ХСН была снижена на 10% у больных, принимавших статины (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84-0,97). Риск пациента, страдающего первым комбинированным исходом ХСН (смерть или госпитализация без летального исхода), был снижен на 8% при терапии статинами (ОР 0,92; 95% ДИ 0,85-0,99).

Благодаря ЭхоКГ с проведением дополнительной методики STE, мы смогли оценить влияние эффективной терапии аторвастатином на кардиомеханику. Анализируя подгруппы с развитием патологического ремоделирования, установили, что на фоне успешной гиполипидемической терапии регистрировались менее выраженные изменения систолической функции, поскольку у этих лиц не наблюдали значимого снижения ФВ ЛЖ. Напротив, у лиц без достижения ЦУ ХС ЛНП выявили отрицательную динамику ФВ ЛЖ. Подобную картину влияния на систолическую функцию наблюдали в ряде других исследований, где было отмечено снижение гемодинамических индексов, улучшение ФВ ЛЖ при лечении высокими дозами аторвастатина [3, 9].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, оказывая плейотропный эффект, вероятно, могут непосредственно приводить к улучшению контрактильности миокарда в постинфарктном периоде. Несмотря на отдельные работы, изучающие влияние статинотерапии на торможение постинфарктной дилатации и улучшение прогноза ХСН, в настоящее время не проведено ни одного клинического исследования, ориентированного на углубленное изучение биомеханики ЛЖ с помощью методики STE. Именно поэтому наблюдение за динамикой параметров STE на фоне приема аторвастатина представляет несомненный интерес.

В рамках настоящего исследования доказано благоприятное воздействие аторвастатина на продольную, циркулярную, радиальную деформацию, а также на ротационную механику, что обуславливало улучшение систолической функции и приводило к повышению клинического благополучия пациентов и снижению риска развития неблагоприятных кардиальных событий в период реабилитации после ИМпСТ. Таким образом, достижение оптимального уровня ХС ЛНП имеет важнейшее значение в формировании биомеханической стабильности миокарда, что подтверждает необходимость его контроля в постинфарктном периоде.

Многочисленные исследования подтвердили ценность ВСП в прогнозировании общей смертности и прогрессировании ХСН [11, 12]. В работе Sassi R,

et al. низкая ВСП коррелировала с высоким риском смертности, в т.ч. сердечно-сосудистой [13]. Исследование GISSI-HF продемонстрировало, что у больных с ХСН показатели SDNN, VLFp, LfP являются предикторами риска развития сердечно-сосудистой смертности, в то время как VLFp и LfP обладают прогностической ценностью в развитии внезапной коронарной смерти [14]. Имеются данные, что у больных в постинфарктном периоде низкая ВСП является маркером прогрессирования ХСН и способствует выявлению пациентов, нуждающихся в трансплантации сердца [15].

Известно, что на восстановление вегетативного баланса у больных ИМпСТ влияет комбинация гиполипидемических и иных эффектов статинов, в частности за счет антиоксидантного, противовоспалительного и антиишемического [1, 16]. Таким образом, формируется благоприятное влияние на состояние вегетативной регуляции и течение электрофизиологических процессов в миокарде, способствуя становлению антиаритмической устойчивости после ИМпСТ.

В настоящем исследовании анализ частотных показателей ВСП показал, что лишь при высокоэффективной гиполипидемической терапии в сочетании с отсутствием постинфарктного ремоделирования ЛЖ наблюдался рост высокочастотного компонента HfP, отражающего парасимпатические влияния, что повлияло на снижение коэффициента вагосимпатического баланса L/H ( $p < 0,01$ ). Кроме того, у больных подгруппы "ВЭТ-ПР" зарегистрирован регресс индекса L/H, однако наряду с этим выявлен рост компонента ULfP, отвечающего за симпатические импульсации ( $p < 0,05$ ). У лиц с патологическим ремоделированием к 48 нед. был зафиксирован более высокий показатель LfP, характеризующий симпатическую активность, и сниженный параметр HfP, отвечающий за парасимпатические импульсации ( $p < 0,05$ ), что говорит о смещении баланса вегетативной нервной системы в сторону симпатии.

**Ограничения исследования.** Для проведения спеклтрекинг ЭхоКГ измерений необходима точная установка эндокардиальной границы, что требует качественной эхокардиографической визуализации. Кроме того, не представляется возможным проводить измерения деформации и ВСП у пациентов с несинусовым ритмом.

**Перспективы.** Заслуживает внимания дальнейшее изучение миокардиальной деформации и ротации как индикаторов фармакологической коррекции механизмов развития патологического постинфарктного ремоделирования и нарушений автономной регуляции сердечного ритма.

### Заключение

Результаты проведенного исследования дают основания предполагать, что выраженное гиполипиде-

демическое действие статинов (достижение ЦУ ХС ЛНП) в сочетании с плеiotропным эффектом способствуют стабилизации и восстановлению контрактильной функции миокарда ЛЖ, возможно, снижая риск развития постинфарктного ремоделирования. Показано благоприятное воздействие аторвастатина на деформационные характеристики ЛЖ, восстановление вагосимпатического баланса и снижение частоты неблагоприятных кардиальных событий в постинфарктном периоде. Таким образом, дости-

жение оптимального уровня ХС ЛНП имеет исключительно важное значение в формировании биомеханической и электрической стабильности миокарда, что подтверждает необходимость его достижения и контроля у больных, перенесших ИМ.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при финансовой поддержке российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-315-90031/19, № 19-315-90024/19.

### Литература/References

- Aronov DM. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study: focus on atorvastatin. Part III. Mechanisms of the pleiotropy of statins. *CardioSomatika*. 2013;4(2):20-6. (In Russ.) Аронов Д. М. Плеiotропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плеiotропии статинов. *КардиоСоматика*. 2013;4(2):20-6. doi:10.26442/CS44996.
- Fecenko EV, Proshaev KI, Polyakov VI. Pleiotropic effects of statins therapy and their role in overcoming polymorbidity. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;2:48. (In Russ.) Фесенко Э. В., Прощаев К. И., Поляков В. И. Плеiotропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;2:48.
- Kenjaev MI, Alyavi SR, Kenjaev SR, et al. The influence of atorvastatin high doses on myocardial stunning and indices of left ventricle remodeling at acute cardiac infarction. *Bulletin of emergency medicine*. 2017;1:36-40. (In Russ.) Кенжаев М. Л., Аляви А. Л., Кенжаев С. Р. и др. Влияние высоких доз аторвастатина на миокардиальный стэннинг и показатели ремоделирования левого желудочка при остром инфаркте миокарда. *Вестник экстренной медицины*. 2017;1:36-40.
- Drapkina OM, Korneeva ON, Palatkina LO, et al. Statins in the treatment of chronic heart failure. *J. et Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;1(6):32-6. (In Russ.) Драккина О. М., Корнеева О. Н., Палаткина Л. О. и др. Статины при лечении хронической сердечной недостаточности. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;1(6):32-6.
- Rubal BJ, Bulgrin JR, Gilman JK. Time-frequency analysis of ECG for late potentials in sudden cardiac death survivors and post-myocardial infarction patients. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 2014;31:109-14.
- Afanasiev SA, Nedvah AE, Rogovskaya YuV, et al. Characteristics of the heart muscle in the conditions of developed postinfarction cardiosclerosis in the experiment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(9):19-21. (In Russ.) Афанасьев С. А., Невдах А. Е., Роговская Ю. В. и др. Характеристики сердечной мышцы в условиях развившегося постинфарктного кардиосклероза в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(9):19-21. doi:10.30906/0869-2092-2013-76-9-19-21.
- Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. *National Russian Guidelines*. *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.
- 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.
- Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015;21:36(24):1536-46. doi:10.1093/eurheartj/ehv072.
- Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA trial (controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure). *JACC Heart Fail*. 2014;2:289-97. doi:10.1016/j.jchf.2013.12.007.
- Hayano J, Yasuma F, Watanabe E, et al. Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients. *Europace*. 2017;19:1392-400. doi:10.1093/europace/euw222.
- Watanabe E, Kiyono K, Yamamoto Y, et al. Heart rate variability and cardiac diseases. *Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System* — Berlin: Springer, 2016;163-78.
- Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17:1341-53. doi:10.1093/europace/euv015.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial GISSI-HF Investigators. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:10-9. doi:10.1093/eurjhf/hfs126.
- Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I. 2017 ISHE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):55-96. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.038.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

## Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных

Васюк Ю. А.<sup>1</sup>, Шупенина Е. Ю.<sup>1</sup>, Новосел Е. О.<sup>1</sup>, Выжигин Д. А.<sup>1</sup>, Носова А. Г.<sup>1</sup>, Жукова Л. Г.<sup>2</sup>, Филоненко Д. А.<sup>2</sup>, Хатькова Е. И.<sup>2</sup>

**Цель.** Поиск ранних признаков кардиотоксичности у онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию, и оценка эффективности кардиопротекции ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатором и миокардиальным цитопротектором.

**Материал и методы.** В исследование включено 98 пациентов с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности по шкале клиники Mayo (США). Онкологическим пациентам с артериальной гипертензией было предложено кардиопротективное лечение фиксированной комбинацией периндоприла и бисопролола, а больным с очень высоким риском и сопутствующей ишемической болезнью сердца дополнительно — триметазидин.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную (n=50), пациентам которой была назначена кардиопротективная терапия, и контрольную (n=48), которую составили пациенты, отказавшиеся или имеющие противопоказания к кардиопротекции.

Всем пациентам проводилось обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, электрокардиография и эхокардиография с оценкой глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) до химиотерапевтического лечения и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала противоопухолевой терапии.

**Результаты.** У больных контрольной группы к завершению наблюдения достоверно увеличился индексированный объем левого предсердия и индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ. В основной группе эти показатели значимо не изменились.

В контрольной группе к финальному визиту достоверно снизилась фракция выброса ЛЖ в сравнении с исходной величиной и значением в основной группе.

В контрольной группе через 6, 9 и 12 мес. отмечено достоверное снижение глобальной продольной деформации ЛЖ, в основной группе этот показатель оставался в пределах нормальных величин.

Количество летальных исходов в контрольной группе достоверно выше (15% vs 2% в основной). В основной группе кардиотоксические осложнения возникли у 28%, в контрольной у 78% больных.

**Заключение.** В исследовании продемонстрирована существенная значимость кардиомониторинга и первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. Показано достоверное ухудшение параметров систолической функции ЛЖ у пациентов высокого и очень высокого риска кардиотоксичности, не получающих кардиопротективную терапию, и ее высокая эффективность у пациентов основной группы.

**Ключевые слова:** химиотерапия, кардиотоксичность, фракция выброса левого желудочка, глобальная продольная деформация левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, кардиопротекция.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А. С. Логина ДЗМ, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2913-9797, Шупенина Е. Ю. — д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0001-6188-4610, Новосел Е. О.\* — аспирант третьего года обучения, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-9873-8665, Выжигин Д. А. — аспирант второго года обучения, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1195-2974, Носова А. Г. — старший лаборант, кафедра госпитальной терапии № 1, ORCID: нет, Жукова Л. Г. — д.м.н., член-корр. РАН, зам. директора по онкологии, ORCID: 0000-0003-4848-6938, Филоненко Д. А. — к.м.н., зав. отделением дневным стационаром онкологического профиля, ORCID: 0000-0002-7224-3111, Хатькова Е. И. — врач-онколог дневного стационара онкологического профиля, ORCID: 0000-0002-0259-117X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
evgeniya.sechko@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокатор, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, ECOG — шкала объединенной группы Восточных онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group), ESC — Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology), GLS — глобальная продольная деформация (Global Longitudinal Strain).

Рукопись получена 14.10.2022

Рецензия получена 22.11.2022

Принята к публикации 05.12.2022



**Для цитирования:** Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Новосел Е. О., Выжигин Д. А., Носова А. Г., Жукова Л. Г., Филоненко Д. А., Хатькова Е. И. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5258. doi:10.15829/1560-4071-2022-5258. EDN LNMIVF

## Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy

Vasyuk Yu. A.<sup>1</sup>, Shupenina E. Yu.<sup>1</sup>, Novosel E. O.<sup>1</sup>, Vyzhigin D. A.<sup>1</sup>, Nosova A. G.<sup>1</sup>, Zhukova L. G.<sup>2</sup>, Filonenko D. A.<sup>2</sup>, Khatkova E. I.<sup>2</sup>

**Aim.** To search early signs of cardiotoxicity in patients receiving anticancer therapy and evaluate the effectiveness of cardioprotection with an angiotensin-converting enzyme inhibitor, beta-blocker and myocardial cytoprotector.

**Material and methods.** The study included 98 patients with high and very high risk of cardiotoxicity according to the Mayo Clinic scale (USA). Cancer patients with hypertension were offered cardioprotective treatment with a fixed-dose combination of perindopril and bisoprolol, and patients with very high risk and concomitant coronary artery disease additionally trimetazidine.

The patients were divided into 2 following groups: the experimental group (n=50), where patients were prescribed cardioprotective therapy, and the control group (n=48), which consisted of patients who refused or had contraindications to cardioprotection.

All patients underwent an examination, including the collection of complaints and anamnesis, physical examination, electrocardiography and echocardiography with an assessment of left ventricular (LV) global longitudinal strain before chemotherapy and 1, 3, 6, 9 and 12 months after initiation of anticancer therapy.

**Results.** In patients of the control group, by the end of the follow-up, the left atrial volume index and LV end-diastolic volume index significantly increased. In the main group, these indicators did not change significantly.

In the control group, by the final visit, the LV ejection fraction significantly decreased in comparison with the initial value and the value in the first group.

After 6, 9 and 12 months, there was a significant decrease in the LV global longitudinal strain in the control group, while in the main group this indicator remained within the normal range.

The mortality rate in the control group was significantly higher (15% vs 2% in the experimental group). In the experimental group, cardiotoxic complications occurred in 28%, while in the control group — in 78% of patients.

**Conclusion.** The study demonstrated the significant importance of cardiac monitoring and primary drug prevention of cardiotoxicity of anticancer therapy. A significant deterioration in LV systolic function was shown in patients with a high and very high risk of cardiotoxicity who did not receive cardioprotective therapy, while its high efficiency was demonstrated in patients of the experimental group.

**Keywords:** chemotherapy, cardiotoxicity, left ventricular ejection fraction, left ventricular global longitudinal strain, left ventricular systolic dysfunction, cardioprotection.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;

<sup>2</sup>A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia.

Vasyuk Yu. A. ORCID: 0000-0003-2913-9797, Shupenina E. Yu. ORCID: 0000-0001-6188-4610, Novosel E. O.\* ORCID: 0000-0002-9873-8665, Vyzhigin D. A. ORCID: 0000-0003-1195-2974, Nosova A. G. ORCID: none, Zhukova L. G. ORCID: 0000-0003-4848-6938, Filonenko D. A. ORCID: 0000-0002-7224-3111, Khatkova E. I. ORCID: 0000-0002-0259-117X.

\*Corresponding author:  
evgeniya.sechko@mail.ru

**Received:** 14.10.2022 **Revision Received:** 22.11.2022 **Accepted:** 05.12.2022

**For citation:** Vasyuk Yu. A., Shupenina E. Yu., Novosel E. O., Vyzhigin D. A., Nosova A. G., Zhukova L. G., Filonenko D. A., Khatkova E. I. Potential of primary drug prevention of cardiotoxicity in the context of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5258. doi:10.15829/1560-4071-2022-5258. EDN LNMIVF

### Ключевые моменты

- Пациентам с морфологически верифицированным злокачественным новообразованием необходимо проводить стратификацию риска кардиотоксичности, а при определении высокого и очень высокого риска больным показано назначение кардиопротективной терапии до начала противоопухолевого лечения.
- Определение глобальной продольной деформации левого желудочка позволяет выявлять дисфункцию миокарда задолго до клинических проявлений кардиотоксичности.
- Назначение комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатора и триметазидина до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения может положительно влиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и улучшать систолическую функцию левого желудочка, контролировать артериальное давление и влиять на общее самочувствие больных.

С 1990-х годов в результате эффективной противоопухолевой терапии наблюдается прогрессивное снижение смертности от рака и увеличение количества пациентов, достигших стойкой ремиссии [1, 2]. Однако при этом большое значение приобретают различные осложнения, связанные с проведением противоопухолевой терапии. Одним из самых распространенных видов побочных явлений противоракового лечения являются сердечно-сосудистые осложнения.

С ростом количества новых химио- и таргетных препаратов для терапии злокачественных новооб-

### Key messages

- Patients with a verified cancer should be risk stratified for cardiotoxicity, and when high and very high risk are determined, patients should be given cardioprotective therapy before starting anticancer treatment.
- Determination of left ventricular global longitudinal strain allows to detect myocardial dysfunction long before the clinical manifestations of cardiotoxicity.
- The combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a beta-blocker, and trimetazidine prior to the initiation of potentially cardiotoxic anticancer treatment may positively influence the function of cardiovascular system and improve left ventricular systolic function, control blood pressure, and affect the general well-being of patients.

разований понимание термина кардиотоксичность трансформировалось вместе с расширением спектра сердечно-сосудистых осложнений этого лечения. Ранее кардиотоксичностью считали снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), индуцированное противоопухолевой терапией с последующим развитием хронической сердечной недостаточности. Современные схемы лечения злокачественных опухолей могут провоцировать не только формирование систолической и/или диастолической дисфункции миокарда, но и индуцировать развитие ишемической болезни сердца (ИБС), тромбозов, инсультов, артериальную гипертензию (АГ), вызывать нарушения ритма сердца [3, 4], кровотечения. Возникновение подобных осложнений неблагоприятно отражается на течении основного заболевания

и качестве жизни больных, в т.ч. и в связи с отказом от наиболее эффективных схем противоопухолевой терапии. По этой причине кардиотоксичность в настоящее время является одной из ведущих причин смертности онкобольных, не связанной с течением основного заболевания.

Предотвратить, своевременно выявлять и скорректировать кардиотоксические осложнения противоопухолевого лечения позволяет комплексная, современная клинико-инструментальная оценка структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы онкологических пациентов и их первичная медикаментозная профилактика до, во время и после завершения противоопухолевой терапии [5, 6].

С целью выбора оптимального режима наблюдения онкологических пациентов до начала их лечения необходима их стратификация на группы риска развития кардиотоксичности. Оптимальным моментом для выбора стратегии кардиомониторинга больного является постановка диагноза злокачественного новообразования и выбор онкологом планируемой схемы противоопухолевого лечения. При этом важно, чтобы оценка степени риска не стала причиной задержки начала химиотерапевтического лечения больного.

Согласно современным представлениям, вероятность развития кардиотоксических осложнений повышается при повреждении миокарда, связанном с воздействием противоопухолевых агентов, а также при наличии у пациента сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития. Данная гипотеза была описана в работах сотрудников клиники Mayo (США) в начале текущего столетия и получила название "гипотеза множественных повреждений" [7, 8]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне проведения противоопухолевой терапии или после нее условно складывается из двух компонентов: 1 — риск, обусловленный соматическим статусом пациента; 2 — риск, связанный со схемой планируемого лечения и входящими в него препаратами.

В августе 2022г на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) были представлены новые клинические рекомендации по кардиоонкологии [9]. Согласно этим рекомендациям для некоторых пациентов степень риска развития кардиотоксичности рассчитывалась с учетом ряда дополнительных факторов, при этом был сделан акцент на широкий спектр возможных кардио- и вазотоксических реакций в ответ на противоопухолевое лечение. Однако концепция базовой стратификации риска кардиотоксичности для всех онкологических больных осталась неизменной.

Отдельно выделены критерии субклинической кардиотоксичности. Кардио- и вазотоксические ос-

ложнения, протекающие бессимптомно, также требуют своевременной коррекции и пересмотра схемы противоопухолевого лечения.

Для выявления субклинической кардиотоксичности у всех пациентов требуется детальный анализ жалоб, подробный сбор анамнестических данных, тщательное физикальное обследование, последующее длительное наблюдение и комплексное клинико-инструментальное, а также лабораторное обследование на протяжении всего лечения и после его окончания [10].

Целью данного исследования являлся поиск ранних признаков кардиотоксичности у онкологических больных высокого и очень высокого риска кардиотоксичности, а также оценка эффективности кардиопротективной терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокатором (БАБ) и миокардиальным цитопротектором в процессе противоопухолевого лечения пациентов с АГ и ИБС.

### Материал и методы

Проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование проведено на базе кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. В исследование было включено 98 пациентов с верифицированным диагнозом злокачественного новообразования, которым была назначена потенциально кардиотоксичная химиотерапия антрациклинами и таргетная терапия трастузумабом.

Критериями включения в исследование были: наличие морфологически верифицированного онкологического заболевания, предполагающего назначение химиотерапии, высокий или очень высокий риск развития кардиотоксичности, показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) от 0 до 3 баллов, подписанное добровольное информированное согласие пациента на включение в исследование.

Критерии невключения: постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелое поражение печени и почек, опухоли и метастазы в центральную нервную систему, неконтролируемая АГ, непереносимость иАПФ и БАБ, показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) — 4 балла, отказ пациента от участия в исследовании.

Риск кардиотоксичности оценивали с помощью балльной системы, предложенной специалистами клиники Mayo [7, 8]. В зависимости от степени токсичности химиопрепарата, а также наличия у пациента факторов риска и/или сердечно-сосудистых заболеваний, каждому из которых соответствует определенное количество баллов, по сумме этих баллов у больных до начала противоопухолевого лечения

Таблица 1

Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины, циклофосфан, циклофосфамид, клофарабин, герцептин	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиомиегалия или ХСН;</li> <li>• ИБС/эквивалент (заболевание периферических артерий);</li> <li>• АГ;</li> <li>• СД;</li> <li>• Лечение антрациклинами в анамнезе;</li> <li>• Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку;</li> <li>• Возраст &lt;15 или &gt;65 лет;</li> <li>• Женский пол</li> </ul>
Промежуточный риск — 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафениб	
Низкий риск — 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомид	
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 — очень высокий, 5-6 — высокий, 3-4 — промежуточный, 1-2 — низкий, 0 — очень низкий		

Примечание: адаптировано из [7].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Сравнительная характеристика онкологических больных, включенных в исследование (n=98)

Показатель	Основная группа n=50	Контрольная группа n=48
Средний возраст	59,1±11,6	61,3±12,8
Пол	Мужской	16 (33,3%)
	Женский	32 (66,7%)
АГ	41 (82%)	38 (79,2%)
Ожирение	15 (30%)	13 (27,1%)
Избыточная масса тела	15 (30%)	15 (31,2%)
СД	9 (18%)	13 (27,1%)
ИБС	25 (50%)	25 (52,1%)
ИМ в анамнезе	6 (12%)*	1 (2,1%)
ХСН и/или кардиомиегалия	18 (36%)	22 (45,9%)
Хронические неспецифические заболевания легких	12 (24%)	9 (18,8%)
Хронические заболевания ЖКТ	25 (50%)	21 (43,7%)

Примечание: \* — достоверность различий между группами p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

был определен суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности. Очень высокий риск кардиотоксичности определялся при сумме баллов >6, высокий уровень определялся при сумме баллов равной 5-6 (табл. 1).

Пациенты были разделены на 2 группы — в основную вошли пациенты (n=50), имеющие в качестве коморбидной патологии ИБС и АГ, высокий и очень высокий риск кардиотоксичности, подписавшие информированное согласие на включение в исследование и согласившиеся дополнительно принимать кардиопротективную терапию в виде

фиксированной комбинации иАПФ периндоприла и БАБ бисопролола с последующей титрацией доз до рекомендованных или максимально переносимых. Пациентам с ИБС дополнительно был назначен миокардиальный цитопротектор триметазидин 80 мг/сут. Контрольную группу составили онкологические больные (n=48) с непереносимостью иАПФ, БАБ, триметазидина, с артериальной гипотонией (<110/70 мм рт.ст.), нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин), гиперкалиемией (>5,5 ммоль/л) или отказавшиеся от приема кардиопротективной терапии. Клинико-

Таблица 3

**Динамика ЭхоКГ показателей пациентов основной и контрольной групп в процессе наблюдения**

Показатель	Группа	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
илП (мл/м <sup>2</sup> )	Основная	30,6±9,6	31,3±8,9	31,5±8,8	27,4±6,2
	Контрольная	32,7±8,7	34,9±8,8*	34,3±3,9*	36,6±7,4*#
иКДО ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	Основная	57,4±11,5	58,0±11,6	59,8±12,7	60,6±10,4
	Контрольная	45,9±10,3	58,9±6,1	53,4±6,6*	64,7±8,3*
ФВ ЛЖ (%)	Основная	60,7±4,8	61,6±4,6	60,9±4,4	61,0±7,4
	Контрольная	63,5±4,4	60,9±6,5	61,7±1,0*	57,1±9,7*#
GLS ЛЖ (%)	Основная	-19,8±2,6	-19,9±2,7	-20,6±2,5	19,8±0,7
	Контрольная	-20,9±1,9	-19,4±3,1*#	-18,7±1,9*	18,7±1,1**
иММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	Основная	94,4±23,5	93,2±21,6	91,5±19,2*	83,3±15,2*#
	Контрольная	95,8±27,1	102,2±29,5*	98,9±24,4*	123,9±35,3*#
ипП (мл/м <sup>2</sup> )	Основная	22,2±6,1	22,1±5,7	24,4±6,1	21,1±2,5
	Контрольная	23,7±6,9	25,5±9,2*	27,7±6,5*	29,2±7,2*#

**Примечание:** \* — p<0,05 в сравнении с визитом включения, # — p<0,05 в сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения.

**Сокращения:** иКДО — индексированный конечный диастолический объем, илП — индексированный объем левого предсердия, иММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ипП — индексированный объем правого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация (Global Longitudinal Strain).

демографическая характеристика сравниваемых групп больных представлена в таблице 2. Значимых различий между ними выявлено не было за исключением достоверно чаще отмеченного инфаркта миокарда в анамнезе и меньшего количества мужчин среди пациентов основной группы.

Каждый пациент был обследован до начала противоопухолевой терапии, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала химиотерапевтического лечения. В исследовании был использован стандартный клинико-anamnestический метод обследования, электрокардиограмма в 12 отведениях, двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием технологии Speckle tracking и оценкой глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ.

Кардиотоксичность определяли как снижение ФВ ЛЖ на 10% и более от исходного уровня и до уровня <53%, либо при снижении показателя GLS ЛЖ более чем на 15% от значения, зарегистрированного до начала противоопухолевой терапии при сохраненной ФВ ЛЖ.

ФВ ЛЖ определяли при помощи модифицированного метода Симпсона при биплановой оценке в двух- и четырехкамерной позициях из апикального доступа. Исследования проводились на аппарате Vivid E95 (General Electric, США).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistica Base, версия 12 (StatSoft, Россия). Статистически значимыми считались различия в анализируемых показателях при p<0,05.

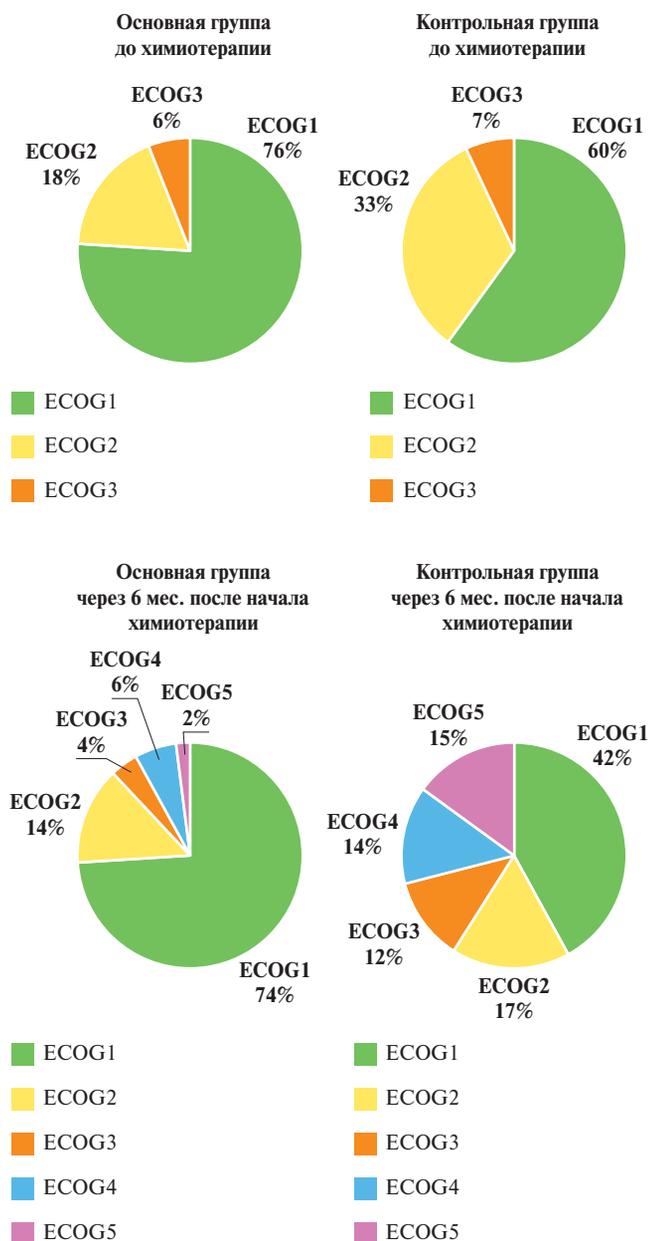
**Результаты**

При оценке ЭхоКГ-показателей внутрисердечной гемодинамики в контрольной группе уже через 3 мес. наблюдения отмечались статистически значимые их изменения в сравнении с исходными значениями и при сопоставлении с группой пациентов, получающих кардиопротективную терапию (табл. 3).

Индексированный объем левого предсердия (лП) и конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ в контрольной группе имели тенденцию к увеличению уже через 3 мес., достигнув статистической значимости к 9 мес. наблюдения. Достоверное увеличение данных показателей сохранялось и на финальном визите. В основной группе отмечена лишь недостоверная тенденция к увеличению индексированного КДО ЛЖ через 12 мес. наблюдения.

Изменение ФВ ЛЖ в сравниваемых группах имело аналогичную тенденцию. В основной группе на фоне приема кардиопротективной терапии уже к 3 мес. наблюдения было отмечено статистически значимое увеличение данного показателя. Через 12 мес. наблюдения положительная динамика ФВ ЛЖ сохранялась. У пациентов контрольной группы отмечена тенденция к снижению ФВ ЛЖ через 3 мес. наблюдения, а достоверное снижение этого показателя по сравнению с исходными значениями было отмечено через 6 и 12 мес. наблюдения. Это привело к возникновению достоверных различий этого интегрального показателя сократимости ЛЖ в сравниваемых группах на заключительном этапе наблюдения.

GLS ЛЖ достоверно снижалась у пациентов контрольной группы уже к 3 мес. наблюдения. В то же время у пациентов основной группы статистически значимого снижения данного показателя отмечено



**Рис. 1.** Оценка клинического состояния онкологических больных основной и контрольной групп по критериям Объединенной группы восточных онкологов (ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group) до начала и через 6 мес. после начала полихимиотерапии.

**Примечание:** ECOG1 — пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского); ECOG2 — пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу, >50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского); ECOG3 — пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели >50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского); ECOG4 — инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского); ECOG5 — смерть.

не было. Как следствие, на финальном этапе наблюдения возникли достоверные различия в величине этого показателя в сравниваемых группах.

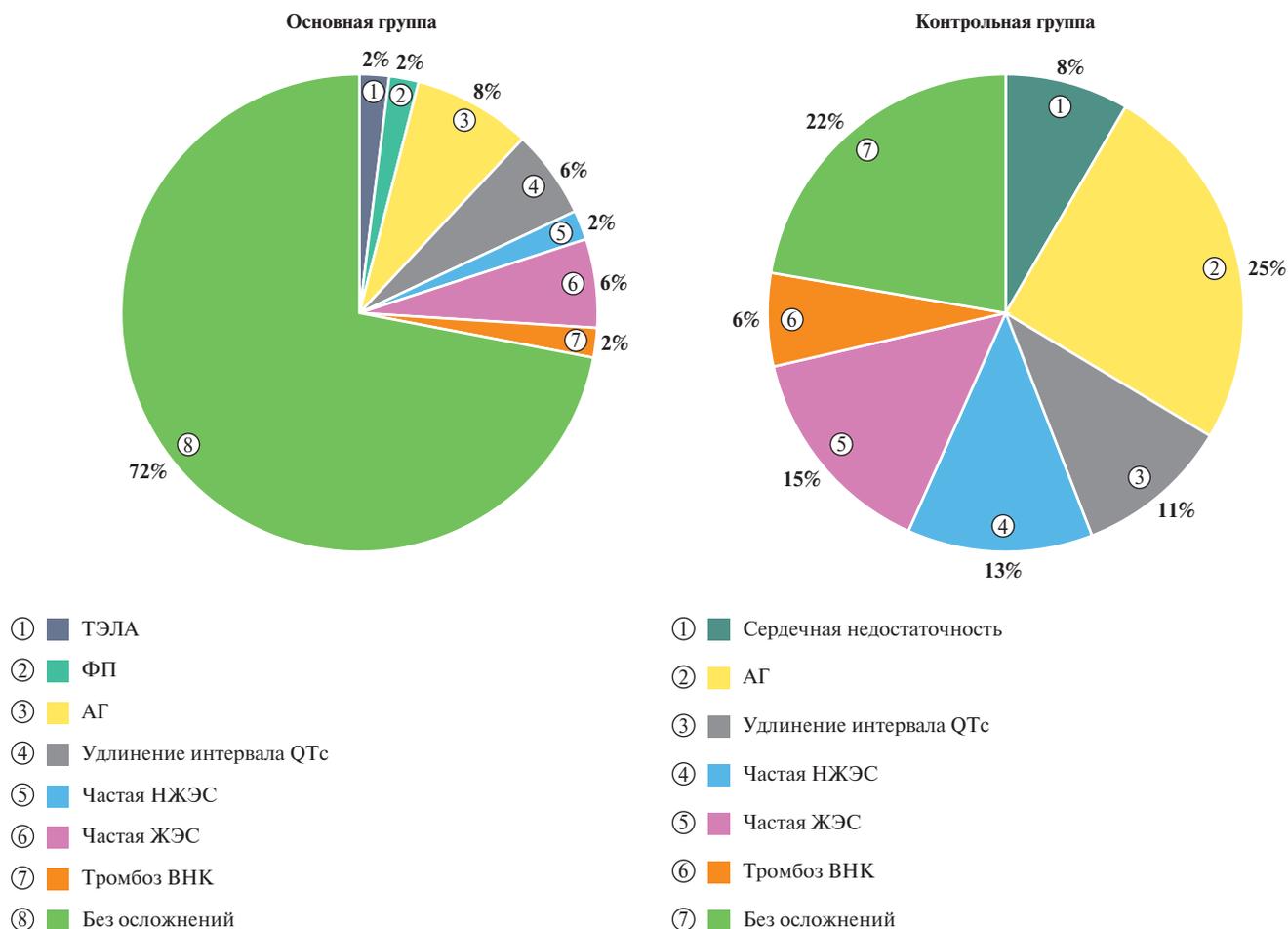
Динамика индексированной массы миокарда ЛЖ в сравниваемых группах носила разнонаправленный характер. Если в основной группе этот показатель снижался, достигнув значимых различий с исходной его величиной через 6 и 12 мес. лечения кардиопротекторами, то в контрольной группе индексированная масса миокарда ЛЖ значительно возросла уже через 3 мес. после начала противоопухолевой терапии, достигнув максимальных значений к финальному визиту. При этом достоверность различий через 12 мес. наблюдения была отмечена не только в сравнении с исходной ее величиной, но и при сопоставлении с массой миокарда в основной группе на этом же этапе. По мнению некоторых авторов увеличение массы миокарда ЛЖ у онкологических пациентов после химиотерапии также является проявлением ее кардиотоксичности [11].

Индексированный объем правого предсердия (ПП) в контрольной группе также достоверно возрастал в процессе наблюдения на всех его этапах, а в основной группе пациентов, получавших в качестве первичной профилактики кардиотоксичности кардиопротекторы, этот показатель практически не менялся.

Показательно, что у 6 (12,5%) пациентов контрольной группы через 12 мес. наблюдения были зафиксированы проявления кардиотоксичности. У 4 из них (8,3%) кардиотоксичность была клинически выраженной и сопровождалась снижением ФВ ЛЖ  $\geq 10\%$  и до уровня  $< 50\%$ , и еще у 2 пациентов (4,2%) был зафиксирован бессимптомный вариант кардиотоксичности в виде снижения GLS ЛЖ более чем на 15% от исходного значения. Среди пациентов, дополнительно получающих кардиопротективную терапию, случаев кардиотоксичности не зарегистрировано.

Оценка клинического состояния больных по критериям шкалы Объединенной группы восточных онкологов (ECOG) через 6 мес. наблюдения также выявила статистически значимые различия между сравниваемыми группами. В основной группе к полугодовому визиту скончался (ECOG5) только 1 пациент (2%) и 3 пациента (6%) перешли в паллиативный статус (ECOG4), тогда как в контрольной группе зафиксировано 7 (15%) летальных исходов, еще 6 пациентов утратили способность к самообслуживанию и продолжили лечение в отделении паллиативной медицинской помощи (ECOG4) (рис. 1).

При сравнительной количественной оценке кардиотоксических осложнений у онкологических больных на фоне проведенного противоопухолевого лечения также отмечены достоверные различия между сравниваемыми группами. В основной группе у 72% пациентов спустя 12 мес. после начала химиотерапии не наблюдалось признаков кардиотоксичности. В контрольной группе противоопухолевое лечение без осложнений перенесли лишь 22% больных (рис. 2).



**Рис. 2.** Осложнения, зарегистрированные у пациентов основной группы и группы сравнения спустя 12 мес. после начала полихимиотерапии.  
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ВНК — вены нижних конечностей, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

Таким образом, можно констатировать, что кардиопротективная терапия сердечно-сосудистыми препаратами у пациентов, имеющих АГ и ИБС, замедляла ремоделирование миокарда пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию, и эффективно предотвращала развитие кардиотоксичности.

**Обсуждение**

Согласно данным Национального института рака (США), риск смерти не от прогрессирования опухолевого процесса в настоящее время превышает риск смерти от основного заболевания у онкологических больных. Почти половина онкологических больных умерли не от прогрессирования основного заболевания, а от кардиотоксических осложнений противоопухолевого лечения [12].

В соответствии со стратегией базовой стратификации риска развития кардиотоксичности у онкологических больных, им рекомендовано проводить

комплексную клинико-инструментальную оценку соматического статуса до начала противоопухолевого лечения, во время и после него [9]. Последующее наблюдение больных осуществляется с учетом проведенного лечения, а также состояния больного на момент завершения лечения [2, 5].

В соответствии с клиническими рекомендациями по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов 2022г, разработан оптимальный алгоритм кардиомониторинга пациентов высокого и очень высокого риска кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии, включающий оценку ряда ЭхоКГ-параметров, высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов (при возможности их определения в локальной лаборатории) до начала лечения злокачественного новообразования и далее каждые 3 мес. в течение первого года наблюдения больного [9]. Такая частота и объем наблюдения позволяет своевременно выявлять субклинические изменения, требующие незамедлительной

медикаментозной коррекции, а также пересмотра схемы и доз противоопухолевого лечения.

Несмотря на удобство использования и распространенность показателя ФВ ЛЖ, рассчитанной с помощью двухмерной ЭхоКГ, данный показатель обладает высокой меж- и внутриисследовательской вариабельностью. Кроме того, снижение ФВ ЛЖ часто выявляется у пациентов отсроченно, когда полноценное восстановление систолической функции ЛЖ ограничено даже при условии незамедлительного начала медикаментозной кардиопротекции.

Из-за низкой чувствительности ряда общепринятых показателей двухмерной ЭхоКГ, в настоящее время предпочтение отдается использованию новых технологий, таких как speckle tracking с определением показателя GLS ЛЖ, рассчитанного при проведении двухмерной, а также трехмерной ЭхоКГ [9, 13-15].

Выявление снижения GLS ЛЖ на 15% и более от исходных значений позволяет определять дисфункцию миокарда на субклиническом уровне и диагностировать кардиотоксичность, индуцированную химио- и/или таргетной терапией [9].

Нами изучалось значение эхокардиографических параметров ЛЖ, ЛП и ПП до начала, во время и после противоракового лечения в сопоставлении с клиническими проявлениями кардиотоксичности, а также уточнялись возможности медикаментозного предотвращения и лечения осложнений противоопухолевой терапии.

После химио- и/или таргетной терапии, кардиотоксичность выявлена у 6 (12,5%) пациентов контрольной группы, при этом у 2 из них кардиотоксичность диагностирована по снижению GLS ЛЖ более, чем на 15% от исходного уровня (бессимптомная кардиотоксичность). У пациентов основной группы, которым была назначена кардиопротективная терапия до начала химио- и/или таргетной терапии, случаев клинически выраженной кардиотоксичности за 12 мес. наблюдения не выявлено.

Важно отметить, что у 4 пациентов контрольной группы развилась симптомная кардиотоксичность, которая сопровождалась снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного значения и ниже 53%. При

этом снижение показателя GLS ЛЖ было отмечено за 3 мес. до появления клинических проявлений систолической дисфункции ЛЖ.

Полученные результаты демонстрируют клиническую эффективность кардиопротективной терапии иАПФ, БАБ и триметазидином, отмеченную ранее в согласованном мнении Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [11]. Определение GLS ЛЖ позволяет выявлять дисфункцию миокарда задолго до клинических проявлений кардиотоксичности. Раннее выявление кардиотоксичности имеет важное значение для улучшения качества жизни и отдаленного прогноза выживаемости онкобольных.

### Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают эффективность кардиопротективной терапии у онкологических больных высокого и очень высокого риска кардиотоксичности. Назначение комбинации иАПФ, БАБ и триметазидина до начала противоопухолевого лечения антрациклинами и трастузумабом может положительно влиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, улучшая систолическую функцию ЛЖ, позволяя контролировать артериальное давление и улучшая общее самочувствие больных с АГ и стабильной ИБС. Проведенное исследование подтверждает возникновение клинически значимых изменений у онкологических больных на фоне химио- и таргетной терапии, не получающих кардиопротективного лечения. Учитывая лавинообразный рост новых химио- и таргетных противоопухолевых агентов, необходимо продолжать исследования по разработке эффективных стратегий и программ наблюдения онкологических пациентов высокого и очень высокого риска кардиотоксичности с учетом уже имеющихся данных и результатов проведения новых многоцентровых исследований.

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

### Литература/References

- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Vyzhigin DA, et al. Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):900-7. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А. и др. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(6):900-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-03.
- Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, et al. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(1):13-21. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О. и др. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(1):13-21. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
- Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal.* 2022;(1):6-79. (In Russ.) Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1):6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, et al. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(3):

- 145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
7. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract*. 2017;4(1):R33-R41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
  8. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(7):285-95. doi:10.1016/j.tcm.2014.07.003.
  9. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
  10. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-63. doi:10.1093/eurheartj/ehy453.
  11. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
  12. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017;28(2):400-7. doi:10.1093/annonc/mdw604.
  13. Stoodley PW, Richards DA, Meikle SR, et al. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart Lung Circ*. 2011;20(1):3-9. doi:10.1016/j.hlc.2010.09.007.
  14. de Baat EC, Naaktgeboren WR, Leiner T, et al. Update in imaging of cancer therapy-related cardiac toxicity in adults. *Open Heart*. 2021; 8(1):e001506. doi:10.1136/openhrt-2020-001506.
  15. Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022; 18(1):103-12. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):103-12. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-11.



## Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением

Джиева О. Н.<sup>1,2</sup>, Максимова О. А.<sup>1</sup>, Рогожкина Е. А.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1,2</sup>

Нередко при обследовании больных с ожирением и проведении им трансторакального эхокардиографического исследования наблюдаются нормальные показатели внутрисердечной гемодинамики и геометрии сердца. Может ли врач, анализирующий результаты исследования, определить риск сердечно-сосудистых осложнений и тактику ведения у таких пациентов на основании полученных данных? Действительно ли у многих пациентов с избыточной массой тела нет изменений в работе сердца или их просто не смогли выявить? С помощью новых возможностей трансторакальной эхокардиографии появляется гораздо больше способов выявить нарушения на ранних стадиях заболевания, даже при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, включение в стандартный протокол эхокардиографии у больных с ожирением дополнительных параметров позволит наиболее точно определить тактику ведения и прогноз, тем самым снизить риск неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** эхокардиография, глобальная продольная деформация, ремоделирование, эпикардальная жировая ткань, висцеральное ожирение.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Джиева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Максимова О. А.\* — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID:

0000-0003-4947-8139, Рогожкина Е. А. — лаборант-исследователь отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Драпкина О. М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
olya8kosenko@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — показатель давления наполнения левого желудочка, LAS — продольная деформация левого предсердия.

**Рукопись получена** 03.10.2022

**Рецензия получена** 10.10.2022

**Принята к публикации** 17.10.2022



**Для цитирования:** Джиева О. Н., Максимова О. А., Рогожкина Е. А., Драпкина О. М. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243. EDN ULGWAD

## Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients

Dzhioeva O. N.<sup>1,2</sup>, Maksimova O. A.<sup>1</sup>, Rogozhkina E. A.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>

Often, transthoracic echocardiography in obese patients reveals normal indicators of intracardiac hemodynamics and heart geometry. Can the clinician determine the risk of cardiovascular events and proper management in such patients based on the data obtained? Do many overweight patients really have no cardiac abnormalities, or they simply could not be detected?

New capabilities of transthoracic echocardiography make it possible to detect abnormalities in the early stages of the disease, even in the absence of clinical manifestations. Thus, the inclusion of additional parameters in the standard protocol of echocardiography in obese patients will most accurately determine the management tactics and prognosis, thereby reducing the risk of unfavorable outcomes.

**Keywords:** echocardiography, global longitudinal strain, remodeling, epicardial adipose tissue, visceral obesity.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Maksimova O. A.\* ORCID: 0000-0003-4947-8139, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: olya8kosenko@gmail.com

**Received:** 03.10.2022 **Revision Received:** 10.10.2022 **Accepted:** 17.10.2022

**For citation:** Dzhioeva O. N., Maksimova O. A., Rogozhkina E. A., Drapkina O. M. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243. EDN ULGWAD

Нередко при обследовании больных с ожирением и проведении им трансторакального эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) наблюдаются нор-

мальные показатели внутрисердечной гемодинамики и геометрии сердца. Может ли врач, анализирующий результаты исследования, определить риск сердеч-

## Ключевые моменты

- В стандартный протокол эхокардиограммы у больных с ожирением необходимо включение дополнительных параметров.
- Оценка новых добавленных показателей позволит выявить факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами и своевременно назначить медикаментозную терапию ожирения.

## Key messages

- The standard echocardiography protocol for obese patients should include additional parameters.
- Evaluation of new added parameters will allow to identify factors associated with unfavorable outcomes and promptly prescribe drug therapy for obesity.

но-сосудистых осложнений (ССО) и тактику ведения у таких пациентов на основании полученных данных? Действительно ли у многих пациентов с избыточной массой тела нет изменений в работе сердца или их просто не смогли выявить?

Известно, что у лиц с избыточной массой тела визуализация ЭхоКГ может быть далека от оптимальной, а полученные стандартные показатели геометрии камер и их сократительной способности не всегда способны в полной мере дать необходимую информацию для оценки прогноза или выбора тактики лечения [1, 2].

В настоящее время у лиц с ожирением большое внимание уделяется определению толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), которая не всегда оценивается в рутинном протоколе исследования. Избыточная ЭЖТ может являться одним из предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Лица с выявленным избыточным количеством ЭЖТ нуждаются в более тщательном наблюдении и проведении мероприятий, направленных на скрининг факторов риска и профилактику ССО.

Также появляется все больше исследований, демонстрирующих наличие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при сохраненной фракции выброса (ФВ) [3–5]. Поэтому для больных с ожирением особенно актуально использовать в повседневной практике такой протокол ЭхоКГ, который включает оценку значимых показателей структуры и функции сердца, позволит провести оценку риска ССО и выявить маркеры субклинической миокардиальной дисфункции.

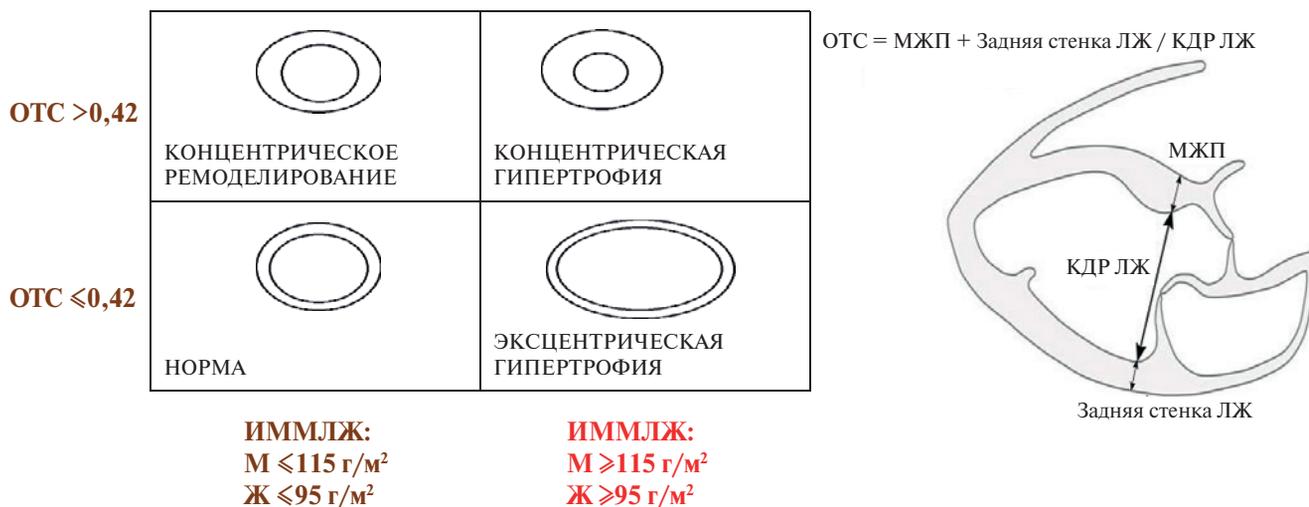
#### Особенности структурного ремоделирования и миокардиальной дисфункции у пациентов с ожирением

Ожирение негативно сказывается на работе практически всех органов и систем, но особое внимание привлекают изменения со стороны работы сердца. Доказано, что у пациентов с ожирением риск развития сердечной недостаточности (СН) с сохраненной ФВ (СНсФВ), фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии и других заболеваний

значительно выше по сравнению с пациентами с нормальными антропометрическими показателями. Ожирение ассоциировано с развитием измененной геометрии камер сердца без явных клинических признаков СН, что нередко осложняет верификацию этого диагноза, особенно, при нормальных значениях ФВ [6].

При ожирении отмечаются следующие изменения центральной и внутрисердечной гемодинамики: происходит увеличение сердечного выброса за счет гиперволемии и гипердинамического типа кровообращения, что может привести сначала к компенсаторному увеличению левого предсердия (ЛП), в то время как продолжающееся повышение постнагрузки на ЛП способствует развитию патологического ремоделирования и изменения геометрии других камер сердца [6, 7]. Изменения геометрии ЛЖ проявляются в различных типах структурного ремоделирования, развивающихся в ответ на повышенное конечное диастолическое давление наполнения ЛЖ. Концентрическое ремоделирование характеризуется нормальными значениями индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) при повышенном значении относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС)  $>0,42$ . Концентрическая гипертрофия диагностируется при повышенной ИММЛЖ и повышении ОТС. Экцентрическая гипертрофия (или дилатация) наблюдается при увеличении ИММЛЖ и нормальных значениях ОТС  $<0,42$  (рис. 1). При этом дальнейшее повышение давления наполнения ЛЖ может привести к изменению геометрических характеристик правого желудочка (ПЖ) в виде гипертрофии и/или дилатации [8, 9].

До сих пор продолжается дискуссия о наиболее эффективном методе оценки ИММЛЖ у больных с ожирением. Измерение ИММЛЖ при стандартизации по площади поверхности тела приводит к неэффективной оценке гипертрофии ЛЖ у пациентов с избыточной массой тела, хотя при нормальных значениях индекса массы тела (ИМТ) данный подход стандартизирован. Не все исследователи принимают во внимание, что индексация по росту у пациентов с избыточной массой тела и ожирением является более информативной в определении гипертрофии



**Рис. 1.** Определение типов геометрии ЛЖ в зависимости от ОТС и ИММЛЖ.

**Сокращения:** Ж — женщины, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, М — мужчины, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка.

ЛЖ [10]. Таким образом, оценку типа геометрии ЛЖ у больных с ожирением необходимо проводить с индексацией массы миокарда по росту, а не по площади поверхности тела.

Не всегда структурные изменения геометрии у пациентов с ожирением сопровождаются снижением рутинно измеряемой сократительной способности миокарда. Например, ФВ ЛЖ может сохраняться в пределах референсных значений, но это не исключает наличия систолической дисфункции ЛЖ. Определение показателя ФВ ЛЖ является стандартным в клинической практике, имеет доказанное прогностическое значение, а также является пороговым для определения тактики ведения пациентов, однако оценка данного показателя не дает полноценную информацию о систолической функции сердца. Для оценки систолической функции ЛЖ необходимо знать показатель глобальной продольной деформации или глобальный стрейн ЛЖ (LDS) [6, 11, 12].

Важную роль в изменении внутрисердечной гемодинамики у пациентов с повышенным ИМТ играет диастолическая дисфункция ЛЖ или повышенное давление наполнения ( $E/e'$ ) [13]. Диастолическая дисфункция ЛЖ отражает паттерн, когда для достаточного наполнения ЛЖ и получения адекватного ударного объема в покое или во время нагрузки требуется аномальное повышение диастолического давления наполнения. Основным механизмом развития диастолической дисфункции является повышенная пассивная эластическая жесткость ЛЖ из-за его ремоделирования. В инициации процесса фиброза и увеличения жесткости миокарда ЛЖ важную роль играет избыточное депо висцерального жира, в данном случае ЭЖТ, которая за счет выделения ади-

поцитами особых цитокинов способствует повышению ригидности миокарда ЛЖ, что, в свою очередь, приводит к повышению давления в ЛП и его структурными и функциональными изменениями [11, 12, 14, 15]. В исследовании Asklepios, проведенном среди нескольких групп с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> было описано снижение резервуарной функции ЛП при соответствующем увеличении массы тела [7]. При этом изменения проводниковой и резервуарной функций наблюдалось уже в группе пациентов с ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> [7]. Таким образом, выявление фазовой дисфункции ЛП может идентифицировать неблагоприятное предсердное ремоделирование на ранних этапах при уже незначительном повышении ИМТ [7]. Данные изменения, также выявляемые при оценке продольной деформации или глобального стрейна ЛП (LAS), могут использоваться при ЭхоКГ как наиболее ранние показатели развития предсердной дисфункции. Прогрессирование дисфункции ЛП в дальнейшем способствует развитию легочной гипертензии, нарушению функции ПЖ и развитию правожелудочковой недостаточности [16, 17]. У пациентов с ожирением непросто заподозрить СНсФВ, принимая снижение толерантности к нагрузкам как проявление детренированности, особенно если в покое у этих лиц отмечается зумление с нормальным уровнем натрийуретического пептида В-типа, который у таких пациентов часто снижен [18-20]. В связи с этим диастолический стресс тест также рекомендуется у этой категории пациентов для ранней диагностики нарушений внутрисердечной гемодинамики и своевременной диагностики СНсФВ.

### Клиническая и визуальная оценка ЭЖТ

Жировая ткань представляет собой особый мультифункциональный орган, имеющий важное значение в регуляции основного обмена. Клетки жировой ткани представлены белыми, бежевыми и бурыми адипоцитами. Белые адипоциты располагаются преимущественно под кожей и вокруг внутренних органов, а при избытке оказывают негативное влияние на органы и системы, вырабатывая специфические гормоны — адипокины. Адипокины, в свою очередь, участвуют в метаболизме липидов, регуляции чувствительности к инсулину, артериального давления и энергетического баланса, а также сосудистом гемостазе и развитии воспаления [14].

Висцеральная жировая ткань, в т.ч. и ЭЖТ, представлена белыми адипоцитами. Несмотря на то, что все фенотипы ожирения коррелируют с метаболическими нарушениями, наибольшее значение в аспекте кардиоваскулярного риска имеет избыточное накопление висцеральной жировой ткани [21]. Именно висцеральное ожирение играет важную роль в формировании структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы: повышении артериального давления, развитии метаболических нарушений и повышенном риске смерти от всех причин [22]. С учетом того, что висцеральными депо жировой ткани считаются сердце, почки, сосуды и др. органы, распределение метаболически активных жировых клеток в них возможно даже при нормальных значениях окружности талии и ИМТ [22]. При сохранении значений ИМТ у таких пациентов будет наблюдаться воздействие биологически активных адипокинов и изменения со стороны работы внутренних органов.

У пациентов с ожирением и избыточным накоплением ЭЖТ внутри стенки ЛП могут наблюдаться атрофия кардиомиоцитов в связи с гипoadипонектиемией и замещение клеток фиброзной тканью в связи с действием на межклеточный матрикс ангиотензина 2 и лептина, секретруемых адипоцитами [23, 24]. Такие патологические изменения ЛП в дальнейшем способны привести к истощению стенки, нарушению работы, электрической диссоциации, неподатливости и расширению [24-27]. В результате накопленного гемодинамического стресса происходят структурные и функциональные изменения, проявляющиеся в первую очередь в виде ремоделирования ЛП. В работах отечественных авторов также продемонстрировано, что толщина эпикардиального жира ассоциирована с послеоперационными рецидивами ФП у больных с метаболическим синдромом [28].

Известно, что ЭЖТ может воздействовать на миокард и коронарную циркуляцию путем паракринных механизмов, приводя к диастолической дисфункции и развитию СНсФВ [27, 28]. Данные исследований,

проведенных под руководством Чумаковой Г.А., показывают взаимосвязь между толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью трансторакальной ЭхоКГ, и развитием диастолической дисфункции ЛЖ [29]. Наличие эпикардиального ожирения у пациентов диагностировалось при толщине слоя ЭЖТ >7 мм [29]. При этом значение толщины ЭЖТ, полученное с помощью трансторакальной ЭхоКГ, рассматривалось как один из важных прогностических маркеров развития диастолической дисфункции [29]. Однако нет единого мнения относительно порогового значения толщины ЭЖТ, которое является "патологическим". Так, например, в ходе исследования Дружилова М.А. и Кузнецовой Т.Ю. пороговые значения толщины ЭЖТ определялись в зависимости от возраста пациентов, включенных в исследование: >4,8 мм у лиц от 35 до 45 лет; >5,8 мм у лиц от 46 до 55 лет [30]. Результаты этого исследования также продемонстрировали значимую роль ЭЖТ в прогнозировании течения заболеваний. Более того, по результатам некоторых работ показано, что нормальная толщина слоя ЭЖТ колеблется от 5 до 7 мм [31], но стандартизированных точных референсных значений для оценки ЭЖТ определено не было. При этом в других работах можно отметить еще более широкий разброс значений нормального слоя ЭЖТ (от 3 до 9 мм) как фактора сердечно-сосудистого риска [32].

Существует предположение, что избыточное накопление ЭЖТ может способствовать и нарушениям ритма сердца, приводящим к развитию ФП. Более того, некоторые исследователи продемонстрировали у пациентов с ожирением более высокую вероятность развития ФП, чем у лиц с нормальной массой тела [33]. Не только инфильтрация миокарда адипоцитами может нарушать проведение импульса по предсердиям, но и выделение факторов, способствующих фиброзу (матриксные металлопротеазы и трансформирующие факторы роста) и других местных активных адипоцитокинов, приводящих к негативному воздействию на кардиомиоциты [34]. Кроме того, выявлено негативное влияние ЭЖТ на прогноз у пациентов с СНсФВ [35].

По данным метаанализа 6600 пациентов было обнаружено, что у людей с инфарктом миокарда (ИМ) наблюдались более высокие показатели толщины ЭЖТ по сравнению с пациентами без ИМ, измеренные с помощью трансторакальной ЭхоКГ, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии. При этом эффективность определения толщины жировой клетчатки не зависела от выбранного метода визуализации [36]. Более того, у пациентов с острым ИМ наблюдалось увеличенное количество ЭЖТ по сравнению со здоровыми лицами. Высокий уровень ЭЖТ был связан с более выраженной микрососудистой обструкцией и меньшими



Рис. 2. Положение датчика для выведения позиции по длинной оси из парастерального доступа, позволяющее оценить толщину слоя ЭЖТ.

изменениями сегмента ST на ЭКГ, а также ассоциировался с размером инфаркта, независимо от демографических особенностей пациентов, ИМТ, локализации инфаркта, эффективности чрескожного коронарного вмешательства и др. [37].

Определение жировой клетчатки с помощью ультразвуковых методов диагностики не позволяет дифференцировать метаболически активную белую и бурую жировую ткань. Однако с учетом особенностей и локализации данные исследования способны выявить патологическое скопления висцеральной жировой ткани, состоящей, как было описано выше, преимущественно из белых адипоцитов. Несмотря на то, что золотым стандартом визуализации жировой клетчатки вокруг внутренних органов считается КТ, эффективность ультразвукового исследования в оценке толщины скопления жировой ткани не уступает КТ и магнитно-резонансной томографии [38-40]. В данных исследованиях, проведенных в последние 15 лет, получены результаты о сопоставимости и высокой корреляции результатов измерения висцерального ожирения с помощью ультразвукового метода и при использовании высокотехнологичных методов лучевой диагностики.

Показательно, что не только для людей с избыточной массой тела и ожирением характерно на-

личие избытка ЭЖТ, но даже при нормальных значениях ИМТ (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) может наблюдаться значимое скопление висцеральных жировых клеток вокруг сердца, повышающее риск развития ССО и других осложнений. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных за последние 30 лет, показали, что висцеральная жировая ткань является независимым маркером риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и смертности. Появляющиеся данные также свидетельствуют о том, что эктопическое отложение жира, включая и ЭЖТ, может способствовать увеличению ССО. В совместном заявлении Международного общества атеросклероза и Международной рабочей группы по кардиометаболическим рискам по висцеральному ожирению обобщаются доказательства того, что висцеральная жировая ткань является фактором риска развития диабета 2 типа, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Пробелы в знаниях очевидны, поэтому необходимость разработки простых клинически применимых инструментов, позволяющих отслеживать изменения висцерального жира у пациентов, являются важной и необходимой мерой [41].

#### Ключевые моменты протокола трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ожирением

Измерение ЭЖТ проще и быстрее проводить в процессе трансторакальной ЭхоКГ с помощью секторного датчика из 4-5 межреберья по левой парастеральной линии (в позиции по длинной оси ЛЖ из парастерального доступа) (рис. 2, 3). При визуализации эпикардиальной жировой клетчатки размером  $\leq 5$  мм диагностируют отсутствие клинически значимого слоя висцеральной жировой ткани вокруг сердца. Несмотря на расхождение в оценке показателей избытка ЭЖТ, при толщине  $>5$  мм уже можно диагностировать избыточное клинически значимое скопление жировой клетчатки.

Стоит отметить, что проведение трансторакальной ЭхоКГ у тучных пациентов имеет ряд недостатков. Визуализация у лиц с ожирением может быть затруднена за счет выраженной подкожно-жировой клетчатки, создающей акустическое препятствие при исследовании и не позволяющего в полной мере оценить структуры сердца. И если из апикального доступа нередко не удается получить изображение, то из парастерального доступа это сделать у больных с ожирением несколько проще. В любом случае, ограничения исследования важно описать: если нет возможности получить оптимальные кадры из всех стандартных доступов, опишите лимитированный протокол с указанием позиции и визуализируемых структур. Писать в протоколе "Ожирение. Визуализация отсутствует" не корректно.

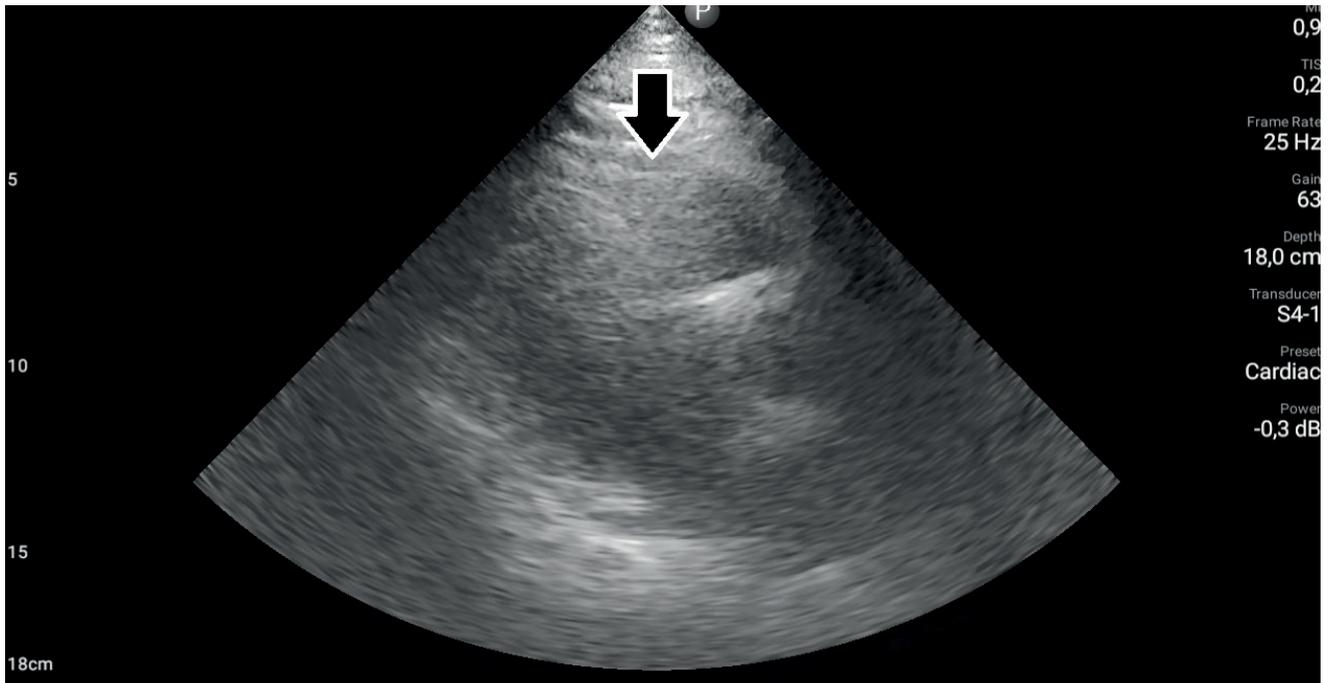


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ. Позиция по длинной оси, парастернальный доступ. Стрелкой указана ЭЖТ.

Таким образом, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением важно оценивать в протоколе трансторакального ЭхоКГ следующие показатели:

1. Рост, вес;
2. ИММЛЖ\* (индексация на рост), ОТС (для определения типа геометрии ЛЖ);
3. ФВ ЛЖ % (биплановый метод);
4.  $E/e'$ , систолическое давление в легочной артерии в покое;
5. Продольная деформация ЛЖ (LDS)\*\*, LAS\*\*\* для выявления субклинической дисфункции;
6. Определение избытка слоя ЭЖТ (>5 мм).

\*Измерение ИММЛЖ с индексацией по росту при ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> (>48 г/м<sup>2,7</sup>, >145 г/м у мужчин; >45 г/м<sup>2,7</sup>, >120 г/м у женщин) [42].

\*\*Определение показателей стрейна ЛЖ (глобальный продольный стрейн (GLS) при апикальной 4-камерной позиции (A4Ch)  $-21,6 \pm 2,8$  у мужчин;  $-23,2 \pm 3$  у женщин; при апикальной 2-камерной позиции (A2Ch)  $-21,1 \pm 3,1$  у мужчин;  $-22,0 \pm 3,2$  у женщин; при апикальной 3-камерной позиции (A3Ch)  $-22,4 \pm 3,1$

у мужчин;  $-23,8 \pm 3,3$  у женщин; среднее  $-21,7 \pm 2,5$  у мужчин;  $-23 \pm 2,7$  у женщин) [43].

\*\*\*Определение показателей стрейна ЛП (резервуарный стрейн (LASr) = 38,0-40,8%; кондуктивный стрейн (LAScd) = 20,7-28,2%; контрактильный стрейн (LASct) = 16-19%) [44].

### Заключение

С помощью новых возможностей трансторакальной ЭхоКГ появляется гораздо больше способов выявить нарушения на ранних стадиях заболевания, даже при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, включение в стандартный протокол ЭхоКГ у больных с ожирением дополнительных параметров позволит наиболее точно определить тактику ведения и прогноз, тем самым снизить риск неблагоприятных исходов.

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

### Литература/References

1. Zadorozhnaya MP, Razumov VV. Controversial issues of echocardiographic determination of the mass of the left ventricular myocardium and hypertrophy (analytical review and own observations). Modern Problems of Science and Education. 2015;(6):216. (In Russ.) Задорожная М. П., Разумов В. В. Спорные вопросы эхокардиографического определения массы миокарда левого желудочка и его гипертрофии (аналитический обзор и собственные наблюдения). Современные проблемы науки и образования. 2015;(6):216. EDN VJPSSN.
2. Karev EA, Verbilo SL, Malev EG, et al. Myocardial strain echocardiographic assessment: from theory to practice. Translational Medicine. 2020;7(6):16-28. (In Russ.) Каев Е. А.,
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
4. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry
5. Verbilо С. Л., Малев Э. Г. и др. Количественная ультразвуковая оценка показателей деформации миокарда: от теории к практике. Трансляционная медицина. 2020;7(6):16-28. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-6-16-28.

- Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(2):183-93. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
  6. Lewis A, Rayner JJ, Abdesselam I, et al. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(7):2277-81. doi:10.1007/s10554-021-02207-1.
  7. Chirinos JA, Rietzschel ER, De Buyzere ML, et al. Arterial load and ventricular-arterial coupling: physiologic relations with body size and effect of obesity. *Hypertension.* 2009;54(3):558-66. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131870.
  8. Chirinos JA, Sardana M, Satija V, et al. Effect of Obesity on Left Atrial Strain in Persons Aged 35-55 Years (The Asklepios Study). *Am J Cardiol.* 2019;123(5):854-61. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.035.
  9. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
  10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
  11. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W Jr, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-12. doi:10.5935/abc.20140041.
  12. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
  13. Buslenko NS, Buziashvili Yul, Koksheneva IV, et al. Right heart remodeling in coronary heart disease: clinico-pathophysiological correlations. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2005;4(5):23-31. (In Russ.) Бусленко Н. С., Бузиашвили Ю. И., Кохшенева И. В. и др. Ремоделирование правых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца: клинко-патфизиологические корреляции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;4(5):23-31. EDN ISWOLV.
  14. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55. doi:10.1079/bjn20041213.
  15. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):463-78. doi:10.1016/j.echo.2014.01.021.
  16. Mitroshina EV. The state of the heart according to echocardiography in obese individuals who manifested during puberty Obesity and metabolism. 2011;8(3):38-45. (In Russ.) Митрошина Е. В. Состояние сердца по данным эхокардиографии у лиц с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период. *Ожирение и метаболизм.* 2011;8(3):38-45. doi:10.14341/2071-8713-4835.
  17. Wang L, Zhao LP, Chen Y, et al. Obesity paradox in pulmonary hypertension due to left ventricular systolic dysfunction. *Adipositasparadox bei pulmonaler Hypertonie aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion.* *Herz.* 2021;46(6):575-80. doi:10.1007/s00059-021-05023-4.
  18. Cohen LP, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Association of Midlife Cardiovascular Risk Factors With the Risk of Heart Failure Subtypes Later in Life. *J Card Fail.* 2021;27(4):435-44. doi:10.1016/j.cardfail.2020.11.008.
  19. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *European heart journal.* 2006;27(22):2689-95. doi:10.1093/eurheartj/ehl163.
  20. El Saiedi SA, Mira MF, Sharaf SA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy in obese children and adolescents: a Tissue Doppler Imaging and Cardiac Troponin I Study. *Cardiol Young.* 2018;28(1):76-84. doi:10.1017/S104795117001627.
  21. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
  22. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Relationships Between Periventricular Epicardial Adipose Tissue Accumulation, Coronary Microcirculation, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1489-97. doi:10.1016/j.cjca.2017.08.001.
  23. Kossaify A, Nicolas N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography. *Clin Med Insights Cardiol.* 2013;7:43-50. doi:10.4137/CMC.S11156.
  24. Negi SI, Jeong EM, Shukrullah I, et al. Association of low plasma adiponectin with early diastolic dysfunction. *Congest Heart Fail.* 2012;18(4):187-91. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00276.x.
  25. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.026.
  26. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med.* 1968;69(1):13-20. doi:10.7326/0003-4819-69-1-13.
  27. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation.* 1976;53(2):273-9. doi:10.1161/01.cir.53.2.273.
  28. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3S):5184. (In Russ.) Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3S):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184. EDN VP0IFI.
  29. Chumakova GA, Gritsenko OV, Gruzdeva OV, Zateev AV. Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(4):4811. (In Russ.) Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Груздева О. В., Затеев А. В. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811. EDN ATRJJCZ.
  30. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Epicardial adiposity as a predictor of COVID-19 severity in overweight and obese patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4850. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Эпикардальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4850. doi:10.15829/1560-4071-2022-4850.
  31. Le Jemtel TH, Samson R, Ayinapudi K, et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiovascular Disease. *Current hypertension reports.* 2019;21(5):36. doi:10.1007/s11906-019-0939-6.
  32. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;4(4):89-96. (In Russ.) Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2016;4(4):89-96. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-89-96.
  33. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-7. doi:10.1001/jama.292.20.2471.
  34. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019;278:254-60. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.089.
  35. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(11):1858-71. doi:10.1002/ehf.2337.
  36. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, et al. Epicardial adipose tissue is a robust measure of increased risk of myocardial infarction — a meta-analysis on over 6600 patients and rationale for the EPIC-ACS study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(52):e28060. doi:10.1097/MD.00000000000028060.
  37. Fisser C, Colling S, Debl K, et al. The impact of epicardial adipose tissue in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(10):1637-46. doi:10.1007/s00392-021-01865-4.
  38. Jung ED, Chung DS, Lee JY. The Correlation Between Visceral Fat Distance Measured by Ultrasonography and Visceral Fat Amount by Computed Tomography in Type 2 Diabetes. *Korean Diabetes J.* 2008;32(5):418-27. doi:10.4093/kdj.2008.32.5.418.
  39. Pimanov S, Bondarenko V, Makarenko E. Visceral fat in different locations assessed by ultrasound: Correlation with computed tomography and cut-off values in patients with metabolic syndrome. *Clin Obes.* 2020;10(6):e12404. doi:10.1111/cob.12404.
  40. Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol Bras.* 2017;50(3):141-7. doi:10.1590/0100-3984.2016.0023.
  41. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
  42. Abergel E, Tase M, Bohlender J, et al. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol.* 1995;75(7):498-502. doi:10.1016/s0002-9149(99)80589-x.
  43. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(8):833-40. doi:10.1093/ehjci/jex140.
  44. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70.e8. doi:10.1016/j.echo.2016.09.007.



## Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации

Завадовский К. В.<sup>1</sup>, Веснина Ж. В.<sup>1</sup>, Анашбаев Ж. Ж.<sup>2</sup>, Мочула А. В.<sup>1</sup>, Сазонова С. И.<sup>1</sup>, Ильющенкова Ю. Н.<sup>1</sup>, Шипулин В. В.<sup>1</sup>, Варламова Ю. В.<sup>1</sup>, Аншелес А. А.<sup>3</sup>, Асланиди И. П.<sup>4</sup>, Валиуллина Н. М.<sup>5</sup>, Вахромеева М. Н.<sup>6</sup>, Володина В. В.<sup>7</sup>, Давыдов Г. А.<sup>8</sup>, Дризнер Е. А.<sup>9</sup>, Знаменский И. А.<sup>10</sup>, Карпов Е. Н.<sup>11</sup>, Коков А. Н.<sup>12</sup>, Кудряшова Н. Е.<sup>13</sup>, Минин С. М.<sup>2</sup>, Мирзоянц С. Г.<sup>14</sup>, Рыжкова Д. В.<sup>15</sup>, Садчиков А. А.<sup>16</sup>, Сайфуллина Г. Б.<sup>5</sup>, Сергиенко В. Б.<sup>3</sup>, Смолярчук М. Я.<sup>17</sup>, Старикова Е. В.<sup>18</sup>, Сухов В. Ю.<sup>19</sup>, Талантов С. В.<sup>20</sup>, Темпель М. В.<sup>21</sup>, Теффенберг Д. В.<sup>22</sup>, Томашевский И. О.<sup>14</sup>, Трифонова Т. А.<sup>4</sup>, Удодов В. Д.<sup>23</sup>, Чернов В. И.<sup>24</sup>, Шурупова И. В.<sup>4</sup>

Статья посвящена анализу современного состояния ядерной кардиологии в Российской Федерации. Приведены данные о количестве структурных подразделений, выполняющих радионуклидные исследования для диагностики и мониторинга лечения сердечно-сосудистых заболеваний, их оснащении кадрами и аппаратурой. Приведена статистика проведенных исследований по ядерной кардиологии за 2018-2020 гг, описаны методы, особенности их проведения и клинико-диагностическая значимость.

**Ключевые слова:** ядерная кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, сцинтиграфия миокарда.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Благодарим исполнительного директора Общества ядерной медицины к.м.н. Е.И. Василенко за помощь в организации анкетирования.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань; <sup>6</sup>ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>7</sup>ФГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград; <sup>8</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск; <sup>9</sup>ГАУЗ Свердловской области "Свердловский областной онкологический диспансер", Екатеринбург; <sup>10</sup>ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук Министерства науки и высшего образования России, Москва; <sup>11</sup>ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, Томск; <sup>12</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>13</sup>ФГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва; <sup>14</sup>ЧУЗ Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина", Москва; <sup>15</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>16</sup>АО Медицинский Центр "АВИЦЕННА", Новосибирск; <sup>17</sup>ООО "Медицина и ядерные технологии", Москва; <sup>18</sup>ФГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск; <sup>19</sup>ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург; <sup>20</sup>ФГБВОУ высшего образования Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург; <sup>21</sup>БУЗ Омской области Областная клиническая больница, Омск; <sup>22</sup>ГАУЗ ТО МКМЦ "Медицинский город", Тюмень; <sup>23</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск; <sup>24</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Завадовский К. В.\* — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614, Веснина Ж. В. — д.м.н., зав. лабораторией — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-9238-6814, Анашбаев Ж. Ж. — врач-радиолог, ORCID: 0000-0003-3169-0326, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-0883-466X, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-2799-3260, Ильющенкова Ю. Н. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-8649-3648, Шипулин В. В. — к.м.н., м.н.с., ORCID: 0000-0001-9887-8214, Варламова Ю. В. — к.м.н., врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-0193-9453, Аншелес А. А. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-2675-3276, Асланиди И. П. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6386-2378, Валиуллина Н. М. — зав. лабораторией радиоизотопной диагностики — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-7533-7332, Вахромеева М. Н. — д.б.н., профессор, зав. отделением радионуклидной и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2268-6969, Володина В. В. — врач-радиолог, ORCID: нет, Давыдов Г. А. — к.м.н., врач-радиолог, ORCID: 0000-0001-7851-2119, Дризнер Е. А. — зав. отделением радионуклидной диагностики — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-5691-5897, Знаменский И. А. — зав. отделением радионуклидных методов диагностики — врач-радиолог, ORCID: 0000-0003-0305-6723, Карпов Е. Н. — зав. отделением радионуклидной диагностики — врач-радиолог, ORCID: 0000-0003-2282-365X, Коков А. Н. — к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Кудряшова Н. Е. — г.н.с. отделения лучевой диагностики, врач-радиолог, ORCID: 0000-0003-1647-1635, Минин С. М. — к.м.н., врач-радиолог, ORCID: 0000-0001-6626-6408, Мирзоянц С. Г. — к.м.н., руководитель центра ядерной медицины и позитронно-эмиссионной томографии — врач-радиолог, ORCID: нет, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой, г.н.с. научно-исследовательской лаборатории ядерной медицины и тераностики, ORCID: 0000-0002-7086-9153, Садчиков А. А. — зав. отделением радионуклидной диагностики — врач-радиолог, ORCID: нет, Сайфуллина Г. Б. — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-1259-0285, Сергиенко В. Б. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0487-6902, Смолярчук М. Я. — зам. главного врача по клинико-экспертной работе, ORCID: 0000-0001-9819-8657, Старикова Е. В. — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-5085-2899, Сухов В. Ю. — к.м.н., зав. отделом ядерной медицины — врач-радиолог, ORCID: нет, Талантов С. В. — врач-радиолог, ORCID: 0000-0001-6999-4937, Темпель М. В. — зав. радиологическим отделением — врач-радиолог, ORCID: нет, Теффенберг Д. В. — врач-радиолог, ORCID: 0000-0001-5193-5218, Томашевский И. О. — д.м.н., врач-радиолог, ORCID: 0000-0001-6658-537X, Трифонова Т. А. — к.м.н., зав. отделением радионуклидных методов исследования — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-9727-4213, Удодов В. Д. — к.м.н., зав. отделением радионуклидной диагностики — врач-радиолог, ORCID: 0000-0002-1321-7861, Чернов В. И. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор НИИ онкологии, ORCID: 0000-0002-5524-9546, Шурупова И. В. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-2154-474X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): konstz@cardio-tomsk.ru

АТФ — аденозинтрифосфат, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МК — миокардиальный кровоток, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, РНД — радионуклидная диагностика, РРВГ — радионуклидная равновесная вентрикулография, РФ — Российская Федерация, РФП — радиофармацевтический препарат, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФО — федеральный округ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЯК — ядерная кардиология, <sup>123</sup>I-МИБГ — <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидин, <sup>99m</sup>Tc-РРП — <sup>99m</sup>Tc-пирофосфат, <sup>18</sup>F-ФДГ — <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза.

Рукопись получена 27.06.2022  
Рецензия получена 19.07.2022  
Принята к публикации 29.07.2022



Для цитирования: Завадовский К. В., Веснина Ж. В., Анашбаев Ж. Ж., Мочула А. В., Сазонова С. И., Ильющенкова Ю. Н., Шипулин В. В., Варламова Ю. В.,

Аншелес А. А., Асланиди И. П., Валиуллина Н. М., Вахромеева М. Н., Володина В. В., Давыдов Г. А., Дризнер Е. А., Знаменский И. А., Карпов Е. Н., Кокков А. Н., Кудряшова Н. Е., Минин С. М., Мирзоянц С. Г., Рыжкова Д. В., Садчиков А. А., Сайфуллина Г. Б., Сергиенко В. Б., Смоляруч М. Я., Старикова Е. В., Сухов В. Ю., Талантов С. В., Темпель М. В., Теффенберг Д. В., Томашевский И. О., Трифонова Т. А., Удодов В. Д., Чернов В. И., Шурупова И. В. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5134. doi:10.15829/1560-4071-2022-5134. EDN FBVSNX



## Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation

Zavadovsky K. V.<sup>1</sup>, Vesnina Zh. V.<sup>1</sup>, Anashbaev Zh. Zh.<sup>2</sup>, Mochula A. V.<sup>1</sup>, Sazonova S. I.<sup>1</sup>, Ilyushenkova Yu. N.<sup>1</sup>, Shipulin V. V.<sup>1</sup>, Varlamova Yu. V.<sup>1</sup>, Ansheles A. A.<sup>3</sup>, Aslanidi I. P.<sup>4</sup>, Valiullina N. M.<sup>5</sup>, Vakhromeeva M. N.<sup>6</sup>, Volodina V. V.<sup>7</sup>, Davydov G. A.<sup>8</sup>, Drizner E. A.<sup>9</sup>, Znamensky I. A.<sup>10</sup>, Karpov E. N.<sup>11</sup>, Kokov A. N.<sup>12</sup>, Kudryashova N. E.<sup>13</sup>, Minin S. M.<sup>2</sup>, Mirzoyants S. G.<sup>14</sup>, Ryzhkova D. V.<sup>15</sup>, Sadchikov A. A.<sup>16</sup>, Sayfullina G. B.<sup>5</sup>, Sergienko V. B.<sup>3</sup>, Smolyarchuk M. Ya.<sup>17</sup>, Starikova E. V.<sup>18</sup>, Sukhov V. Yu.<sup>19</sup>, Talantov S. V.<sup>20</sup>, Tempel M. V.<sup>21</sup>, Teffenberg D. V.<sup>22</sup>, Tomashevsky I. O.<sup>14</sup>, Trifonova T. A.<sup>4</sup>, Udodov V. D.<sup>23</sup>, Chernov V. I.<sup>24</sup>, Shurupova I. V.<sup>4</sup>

The article is devoted to the analysis of the current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. The data on the number of facilities performing radionuclide investigations for the diagnosis and monitoring of the treatment of cardiovascular diseases, their staffing and equipment are given. The statistics of the conducted nuclear cardiology tests for 2018-2020 are given, as well as their methods, features and diagnostic significance are described.

**Keywords:** nuclear cardiology, cardiovascular diseases, myocardial scintigraphy.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** We thank the Executive Director of the Society for Nuclear Medicine Ph.D. E. I. Vasilenko for help in organizing the survey.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; <sup>3</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>4</sup>A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow; <sup>5</sup>Interregional Clinic and Diagnostic Center, Kazan; <sup>6</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; <sup>7</sup>Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd; <sup>8</sup>A. Tsyba Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk; <sup>9</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg; <sup>10</sup>Central Clinical Hospital, Moscow; <sup>11</sup>Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk; <sup>12</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>13</sup>N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow; <sup>14</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow; <sup>15</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>16</sup>Medical Center "AVICENNA", Novosibirsk; <sup>17</sup>OOO Medicine and Nuclear Technologies, Moscow; <sup>18</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; <sup>19</sup>Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg; <sup>20</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; <sup>21</sup>Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk; <sup>22</sup>Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Tyumen; <sup>23</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>24</sup>Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Zavadovsky\* K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Vesnina Zh. V. ORCID: 0000-0002-9238-6814, Anashbaev Zh. Zh. ORCID: 0000-0003-3169-0326, Mochu-

la A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Ilyushenkova Yu. N. ORCID: 0000-0002-8649-3648, Shipulin V. V. ORCID: 0000-0001-9887-8214, Varlamova Yu. V. ORCID: 0000-0002-0193-9453, Ansheles A. A. ORCID: 0000-0002-2675-3276, Aslanidi I. P. ORCID: 0000-0001-6386-2378, Valiullina N. M. ORCID: 0000-0002-7533-7332, Vakhromeeva M. N. ORCID: 0000-0002-2268-6969, Volodina V. V. ORCID: none, Davydov G. A. ORCID: 0000-0001-7851-2119, Drizner E. A. ORCID: 0000-0002-5691-5897, Znamensky I. A. ORCID: 0000-0003-0305-6723, Karpov E. N. ORCID: 0000-0003-2282-365X, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Kudryashova N. E. ORCID: 0000-0003-1647-1635, Minin S. M. ORCID: 0000-0001-6626-6408, Mirzoyants S. G. ORCID: none, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Sadchikov A. A. ORCID: none, Sayfullina G. B. ORCID: 0000-0002-1259-0285, Sergienko V. B. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Smolyarchuk M. Ya. ORCID: 0000-0001-9819-8657, Starikova E. V. ORCID: 0000-0002-5085-2899, Sukhov V. Yu. ORCID: none, Talantov S. V. ORCID: 0000-0001-6999-4937, Tempel M. V. ORCID: none, Teffenberg D. V. ORCID: 0000-0001-5193-5218, Tomashevsky I. O. ORCID: 0000-0001-6658-537X, Trifonova T. A. ORCID: 0000-0002-9727-4213, Udodov V. D. ORCID: 0000-0002-1321-7861, Chernov V. I. ORCID: 0000-0002-5524-9546, Shurupova I. V. ORCID: 0000-0002-2154-474X.

\*Corresponding author:  
konstz@cardio-tomsk.ru

**Received:** 27.06.2022 **Revision Received:** 19.07.2022 **Accepted:** 29.07.2022

**For citation:** Zavadovsky K. V., Vesnina Zh. V., Anashbaev Zh. Zh., Mochula A. V., Sazonova S. I., Ilyushenkova Yu. N., Shipulin V. V., Varlamova Yu. V., Ansheles A. A., Aslanidi I. P., Valiullina N. M., Vakhromeeva M. N., Volodina V. V., Davydov G. A., Drizner E. A., Znamensky I. A., Karpov E. N., Kokov A. N., Kudryashova N. E., Minin S. M., Mirzoyants S. G., Ryzhkova D. V., Sadchikov A. A., Sayfullina G. B., Sergienko V. B., Smolyarchuk M. Ya., Starikova E. V., Sukhov V. Yu., Talantov S. V., Tempel M. V., Teffenberg D. V., Tomashevsky I. O., Trifonova T. A., Udodov V. D., Chernov V. I., Shurupova I. V. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5134. doi:10.15829/1560-4071-2022-5134. EDN FBVSNX

Ведущей причиной смертности во многих странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), уносящие ежегодно до 17 млн жизней, что составляет 16% всех смертей [1]. В 2020г заболеваемость ССЗ в Российской Федерации (РФ) составила 2940 на 100 тыс. населения, что почти в 3 раза превышает таковую в странах Европейского союза (1133 на

100 тыс.) [2], а смертность была на уровне 2,3 млн человек. В пересчете на 100 тыс. населения это в 2 раза больше, чем в Европе и в США, в 1,5 раза больше, чем в среднем по миру.

По данным МАГАТЭ, смертность от ССЗ обратно пропорциональна объему использования радионуклидных методов диагностики в кардиологии [3].

Этим фактором определяется социальная значимость такого направления медицинской визуализации, как ядерная кардиология (ЯК), представляющего собой раздел ядерной медицины, направленный на использование методов радионуклидной индикации для диагностики заболеваний сердца. В России координацию деятельности в сфере ЯК осуществляют Российское общество рентгенологов и радиологов, а также Российское общество ядерной медицины.

По мнению Beller GA, методы ЯК за последние 20 лет уже в значительной мере помогли снизить риски неблагоприятных исходов у пациентов высокого риска, благодаря их своевременному выявлению, эффективному терапевтическому ведению или более обоснованному направлению на инвазивные вмешательства [4]. По данным Cedars-Sinai Group (Cedars-Sinai Medical Center, США) среди всех пациентов, направленных на перфузионную однофотонную эмиссионную томографию (ОЭКТ), доля лиц с выраженной преходящей ишемией миокарда снизилась с 29,6% в 1991г до 5,0% в 2009г [5].

Однако, несмотря на принятую Министерством здравоохранения РФ межведомственную программу "Развитие ядерной медицины в РФ" (разработана во исполнение п. 2 Перечня поручений Президента РФ от 08.05.2010 № Пр-1314), число изотопных исследований на душу населения в РФ существенно ниже по сравнению со странами Европы и США [6]. По данным Росстата за 2012г в РФ функционирует всего 217 отделений радионуклидной диагностики (РНД), оснащенных 282 гамма-камерами и/или томографами (ОЭКТ). При этом в Японии функционируют 3 тыс. ОЭКТ-томографов, в Западной Европе — 4 тыс., в США — 13 тыс. Несмотря на наличие аналитических работ по распространённости методов лучевой диагностики в нашей стране [7], систематизированная информация о современном состоянии ЯК в РФ отсутствует.

Целью данного обзора является анализ состояния ЯК в РФ по данным на 2021г.

### Материал и методы

Осенью 2021г в структурные подразделения (кабинеты, лаборатории, отделения РНД) клиник страны были разосланы анкеты, в которых респондентам было предложено ответить на ряд вопросов относительно качественных и количественных показателей работы за период 2018-2020гг. Последующий анализ анкет позволил получить информацию о кадровой оснащённости структурных подразделений штатными единицами (в т.ч. наличие в штате врачей-кардиологов или функциональных диагностов), аппаратной оснащённости, используемых РПФ, видах и количестве исследований, использовании нагрузочных тестов, протоколах исследования, программном обеспечении.

### Результаты

Всего было собрано 24 анкеты, на основании которых были получены изложенные ниже данные.

#### Отделения, выполняющие кардиологические исследования

В настоящее время центров РНД, где выполняются исследования для кардиологии, всего 24 (рис. 1). Из них позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — 3 (1 — в Москве и 2 — в Санкт-Петербурге). Наибольшее число отделений сконцентрировано в г. Москве (7) и Сибирском Федеральном округе (8) (Кемерово — 1, Новосибирск — 2, Омск — 1, Томск — 4). По другим Федеральным округам (ФО): в Северо-Западном ФО — 3 (Санкт-Петербург); в Центральном ФО — 1 (Обнинск); в Уральском ФО — 3 (Екатеринбург, Тюмень, Челябинск); в Приволжском ФО — 1 (Казань); в Южном — 1 (Волгоград).

#### Приборная база

24 отделения РНД снабжены 34 аппаратами, из них: — гибридные — 25 (20 — ОЭКТ/компьютерная томография (КТ); 4 — ПЭТ/КТ; 1 — ПЭТ/магнитно-резонансная томография (МРТ));

— моно ОЭКТ гамма-камеры — 9.

При этом старше 10 лет — 25 (31%) аппаратов.

В 5 отделениях РНД имеются только моно гамма-камеры, две из которых 1997 и 1998гг выпуска (в Волгоградском областном клиническом кардиологическом центре и в Межрегиональном клинико-диагностическом центре г. Казани, соответственно).

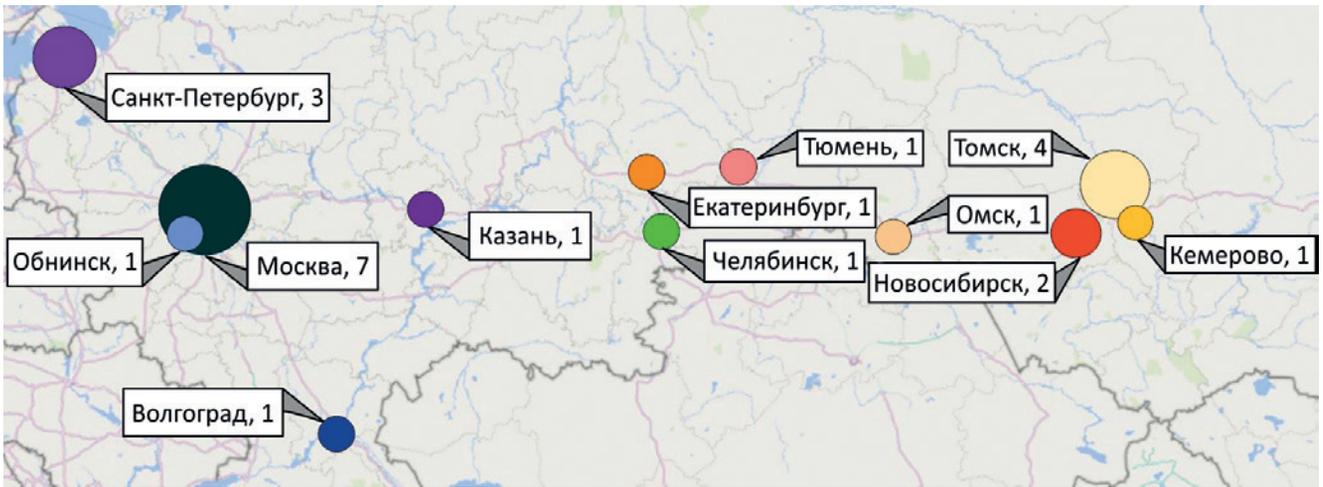
#### Спектр исследований

Основные методы РНД для кардиологии включают в себя:

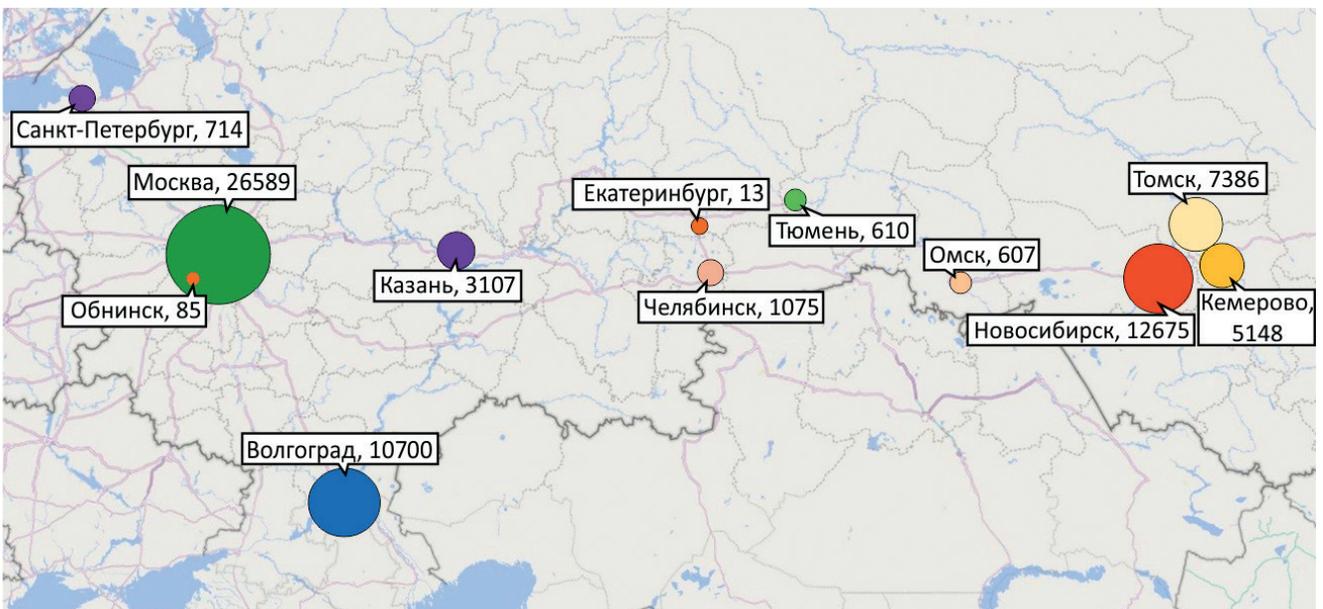
- перфузионную сцинтиграфию миокарда (ПСМ);
- радионуклидную равновесную томоденциграфию или радионуклидную ангиографию;
- сцинтиграфию миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом (диагностика амилоидоза и воспалительных процессов в сердце);
- сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) для визуализации симпатической активности сердца.
- сцинтиграфию миокарда с мечеными лейкоцитами;
- ПЭТ исследования сердца с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) (для диагностики метаболизма, воспаления и кардиоонкологии) и  $^{13}\text{N}$ -аммонием (для оценки миокардиального кровотока (МК)).

#### Перфузионная сцинтиграфия миокарда

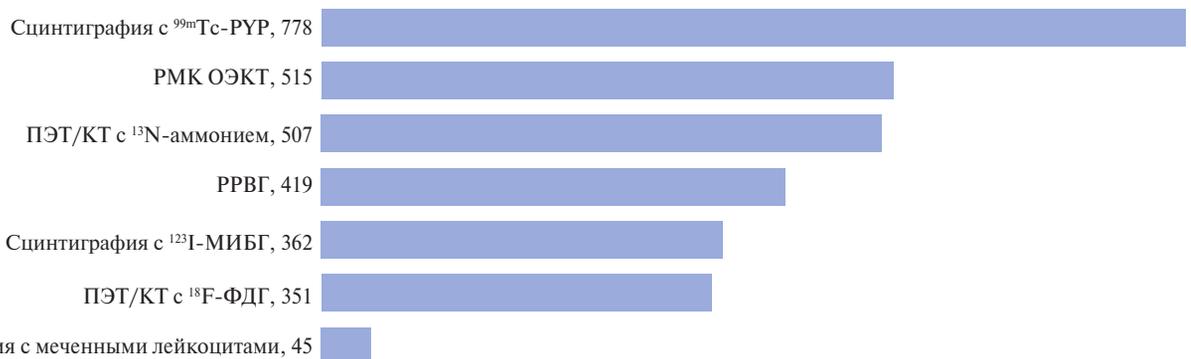
В России за 2018-2020гг суммарно было проведено 68829 ПСМ, большинство их которых — 26589 (39%) в г. Москве и 25906 (38%) в Северном ФО (рис. 2, табл. 1). Для ОЭКТ-ПСМ все отделения используют аналог  $^{99m}\text{Tc}$ -сестамиби —  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил (ООО "Диамед", Россия), в трех отделениях используют также  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмин (Myoview ( $^{99m}\text{Tc}$ ), GE



**Рис. 1.** Количество учреждений, занимающихся кардиологическими радионуклидными исследованиями в городах РФ.  
**Примечание:** текст в указателях: название города, абсолютное количество учреждений.



**Рис. 2.** Абсолютное количество проведенных ПСМ, нагрузка/покой, за период 2018-2020гг.



**Рис. 3.** Абсолютное количество радионуклидных исследований, кроме ПСМ, выполненных в РФ за период 2018-2020гг.  
 Сокращения: КТ — компьютерная томография,  $^{123}\text{I}$ -МИБГ —  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидин, ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, РРВГ — радионуклидная равновесная вентрикулография,  $^{99m}\text{Tc}$ -РУР —  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфат,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ —  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза.

Healthcare AC). Используемые для ОЭКТ-ПСМ радиофармацевтические препараты (РФП) и их свойства имеют общую характеристику, заключающуюся в их накоплении в жизнеспособном миокарде пропорционально регионарному кровотоку. Технеций- $^{99m}\text{Tc}$  — ( $^{99m}\text{Tc}$ )-Сестамиби — был одобрен для использования в США в 1990г, а вскоре после этого был зарегистрирован  $^{99m}\text{Tc}$ -Тетрофосмин. Для ПЭТ-ПСМ используют  $^{13}\text{N}$ -аммоний.

ПСМ с помощью ОЭКТ и ПЭТ составляет подавляющее большинство из современных клинических процедур ЯК. Более половины от числа ежегодно выполняемых в США радионуклидных исследований приходится на ПСМ. В 2007г в 20 странах Европы было выполнено исследование, в котором оценивали число выполняющих ПСМ центров, а также число этих процедур [8]. Согласно результатам опроса, в этих странах в среднем выполняется 2300-2770 ПСМ на 1 млн населения в год. В РФ подобных показателей удалось достичь только в Томской области — 2530. В двух регионах данный показатель на уровне 1500 — в Новосибирской — 1530; и в Волгоградской 1450 областях; в Москве — 701. В остальных регионах ежегодное количество ПСМ в среднем не превышает 300, а в целом по стране составляет 157,6 ПСМ на 1 млн жителей.

Наибольшее количество центров РНД, где проводят исследования по направлению ЯК, сосредоточено в Москве (0,56 на 1 млн жителей) и в Северном ФО (0,96 на 1 млн жителей, при этом в Томской области — 3,7). Средний показатель по странам Европы, вошедшим в исследования Reyes E, et al. на 2007г, составил 0,6 центров на 1 млн населения. Лидером по этому показателю в странах Европы является Норвегия — 3 центра на 1 млн населения, на последнем месте Франция — 0,2 на 1 млн. Средний показатель по РФ — 0,2. Анализируя эту статистику, можно сделать вывод, что данный показатель в РФ обеспечивается Москвой и Северным ФО. Таким образом, данный вид диагностики в РФ представлен точно и не доступен на большинстве территорий страны.

#### *Использование стресс-тестов*

Для выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда применяют нагрузочные пробы с физической нагрузкой, фармакологические тесты, их комбинацию [6]. Из 68829 ОЭКТ-ПСМ, проведенных в отделениях РНД РФ в 2018-2020гг, 37654 (54,5%) было выполнено с нагрузочным тестированием.

По данным проведенного нами анализа, в шести отделениях РНД в качестве нагрузочного теста используют только физическую нагрузку (велозергometry), только фармакологический стресс-тест — в десяти, комбинированный — в пяти подразделениях. Это обусловлено, вероятно, тем, что стресс-

системами оборудованы только 9 (23%) отделений РНД из 23, в которых 3 аппарата имеют срок эксплуатации  $>10$  лет. Следует отметить, что, несмотря на самостоятельную диагностическую ценность нагрузочного тестирования [9], а также возможное развитие неблагоприятных побочных эффектов в процессе его выполнения, в штатном расписании РНД врач-кардиолог присутствует только в 2 подразделениях, а врач функциональной диагностики — в 8. Учитывая вышеизложенное, наличие врача-кардиолога или врача функциональной диагностики в штатном расписании отделения РНД, в котором выполняются нагрузочные исследования, является обязательным. Важно обратить внимание на то, что в настоящее время отсутствуют отвечающие современным требованиям нормативные документы, регламентирующие деятельность отдела лучевой диагностики в отношении радионуклидных методов диагностики при оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ.

В качестве фармакологического агента для проведения теста с вазодилататором в основном используют аденозинтрифосфат (АТФ) и дипиридамол. Согласно рекомендациям, АТФ вводят внутривенно, в дозе 140 мкг/кг/мин, в течение 4 или 6 мин с последующим введением РФП на 2-3 мин инфузии. Не все отделения РНД соблюдают рекомендованную дозировку АТФ: в трёх подразделениях вводят 10 мг (1 мл), и в одном — 20 мг (2 мл). Альтернативой стресс-тесту с вазодилататором является инотропный стресс-тест с добутином. В качестве стресс-агента добутамин используют 5 подразделений, при этом в 3 из них соблюдается ступенчатый характер введения в дозе 5-40 мкг/кг/мин.

#### *Исследования с электрокардиографической синхронизацией*

Большинство отделений РНД (19 из 23) проводят ПСМ в электрокардиографическом (ЭКГ)-синхронизированном режиме.

*Комментарий.* К 2003г в Европе  $>90\%$  ОЭКТ-ПСМ стали проводить с ЭКГ-синхронизацией, что обеспечивало объективную клиническую оценку перфузии и функции миокарда в состоянии покоя и нагрузки [10]. Выполнение исследований с ЭКГ-синхронизацией дает возможность получать информацию о сократимости миокарда, выявлять зоны гипокинезии, акинезии или дискинезии левого желудочка (ЛЖ), получать количественные параметры систолической и диастолической функции.

#### *Использование коррекции аттенюации*

В 16 из 18 отделений РНД, оборудованных гибридными томографами, используют КТ для коррекции аттенюации в 100% случаев при проведении ПСМ, за исключением 3 подразделений, в 2 из которых коррекцию аттенюации используют в менее, чем 50% ПСМ, а в 1 не установлено программное обе-

Таблица 1

Количество ПСМ, выполненных в учреждениях здравоохранения за период 2018-2020гг

Учреждение	2018г	2019г	2020г	2018-2020гг
Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск	2287	2450	2352	7089
Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск	2675	4896	3936	11507
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва	2060	4150	2150	8360
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва	2750	2548	1240	6538
ГАУЗ "Межрегиональный клинико-диагностический центр", Казань	1169	1147	791	3107
ФГБУ "Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Москва	3149	3101	2702	8952
ГБУЗ "Волгоградский областной клинический кардиологический центр", Волгоград	3400	3500	3800	10700
Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России, Обнинск	26	20	39	85
ГАУЗ Свердловской области "Свердловский областной онкологический диспансер", Екатеринбург	0	0	13	13
ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук Министерства науки и высшего образования России, Москва	226	78	130	434
ОГАУЗ "Томский областной онкологический диспансер", Томск	77	82	49	208
ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово	1936	1724	1488	5148
ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского" ДЗМ, Москва	492	358	277	1127
ЧУЗ "Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина", Москва	524	346	308	1178
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург	114	158	54	326
АО Медицинский Центр "АВИЦЕННА", Новосибирск	291	452	515	1258
ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск	516	314	245	1075
ФГБУ "Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова" МЧС России, Санкт-Петербург	114	166	88	368
ФГБВОУ высшего образования "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" Минобороны России, Санкт-Петербург	0	0	20	20
БУЗ Омской области "Областная клиническая больница", Омск	234	243	130	607
ГАУЗ ТО "МКМЦ "Медицинский город", Тюмень	200	220	220	640
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск	82	4	0	86
Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", Томск	1	1	1	3

спечение для обработки исследований сердца с протоколом коррекции аттенюации.

**Комментарий.** Коррекция аттенюации приводит к уменьшению или полному исчезновению ложных дефектов перфузии нижней стенки (аттенюация диафрагмой), а также передней и передне-боковой областей ЛЖ (аттенюация тканью молочной железы) [11]. В крупном метаанализе, включавшем 86 исследований с участием 10870 пациентов, было установлено, что ОЭКТ, выполнявшаяся без коррекции аттенюации или ЭКГ-синхронизации, имела чувствительность 87% и специфичность 70%. Добавление синхронизации увеличивало специфичность до 78%, а использование коррекции аттенюации сиг-

нала дополнительно повышало специфичность до 81% [12].

**Исследование МК и резерва**

За 2018-2020гг в РФ проведено 507 исследования резерва МК (РМК) методом ПЭТ (ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, НМИЦ "Сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева" МЗ РФ) и 515 — методом ОЭКТ (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) (рис. 3).

**Комментарий.** МК представляет собой количественный показатель объема крови, проходящего за минуту в единице объема (чаще всего в 1 или 100 г) миокарда ЛЖ. Отношение значения МК на нагрузке к покою отражает его резерв. В качестве нагруз-

ки чаще всего используются фармакологические вазодилататоры [13]. Золотым стандартом неинвазивной оценки МР и РМК является ПЭТ с  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ , т.к. этот радиотрейсер демонстрирует линейную зависимость между его экстракцией кардиомиоцитами и объемным кровотоком [14]. Тем не менее разработаны и валидированы математические модели, описывающие скорость экстракции других перфузионных РФП для ПЭТ:  $^{13}\text{N}$ -аммония,  $^{82}\text{Rb}$ -рубидия хлорида, корректирующие нелинейность их захвата МК. На основе этих математических моделей были созданы программные пакеты расчета МК и коронарного резерва (Corridor 4DM, Carimas), которые используются в 2 ПЭТ-центрах (ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ, НМИЦ "Сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ).

Внедрение в клиническую практику ОЭКТ (или ОЭКТ/КТ) томографов с CZT-детекторами позволило преодолеть технические ограничения стандартного сцинтиграфического исследования и провести количественную оценку МК и РМК с использованием перфузионных РФП [13, 15, 16]. В частности, метод был валидизирован в сравнении с использованием меченных микросфер [17]. Была показана высокая согласованность измерений МК и РМК, выполненных на CZT гамма-камерах, с данными определения фракционного коронарного резерва [18, 19], результатами инвазивной ангиографии [20] и ПЭТ с  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$  [21]. К сожалению, в настоящее время в России функционирует только одна гамма-камера, произведенная с использованием технологии CZT и позволяющая оценивать МК и РМК.

#### **Радионуклидная равновесная вентрикулография**

За анализируемый период в отделениях РНД страны было проведено 419 радионуклидных равновесных вентрикулографий (РРВГ) в томографическом режиме (из них 142 — в НИИ кардиологии Томского НИМЦ) (рис. 3).

*Комментарий.* РРВГ представляет собой метод оценки сократительной функции сердца, основанный на ЭКГ-синхронизированной регистрации радиоактивности кровяного пула сердца. Запись данных может быть выполнена как в планарном, так и томографическом режимах [22]. Методика томографической записи РРВГ показала высокую корреляцию с данными фантомных исследований и МРТ [23]. Отличительными особенностями данного подхода являются его высокая внутри- и межоператорская воспроизводимость [24], а также возможность выполнения у пациентов, имеющих противопоказания и ограничения для МРТ или эхокардиографии. Высокие диагностические возможности метода были показаны в аспекте оценки дисфункции правого желудочка у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии [25], обнаружении областей эктопической активности сердца при желудочковых аритмиях [26],

а также при изучении нарушения функции обоих желудочков сердца при сердечной недостаточности (СН) [27] и сопутствующей патологии [28]. Выполнение РРВГ на фоне фармакологической инотропной стимуляции позволяет идентифицировать сократительный резерв ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией [29], что имеет значение в аспекте прогнозирования неблагоприятного ремоделирования у данной группы пациентов [30].

#### **Исследования сердца с $^{123}\text{I}$ -МИБГ**

За 2018-2020гг в РФ проведено 362 исследования сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Томск). Из них 157 в планарном режиме для оценки глобальной симпатической активности миокарда и 205 в режиме ОЭКТ для выявления зон регионарного нарушения симпатической иннервации (рис. 3).

*Комментарий.*  $^{123}\text{I}$ -МИБГ представляет собой меченный йодом-123 аналог норадреналина, широко используемый для оценки симпатической активности сердца у пациентов с хронической СН (ХСН) [31, 32], аритмиями и другой патологией сердечно-сосудистой системы [33]. При ХСН наблюдается снижение поглощения МИБГ миокардом, что имеет тесную связь с вероятностью неблагоприятных сердечных событий [34]. Визуализация сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ может подтвердить улучшение симпатической активности в ответ на лечение СН нейрогуморальными агентами или с помощью медицинских вспомогательных устройств [32, 35]. Несоответствие между величиной дефекта по данным томографии с МИБГ и дефицитом перфузии миокарда указывает на вероятность нестабильных аритмий, связанных с внезапной сердечной смертью, и необходимость в имплантируемом кардиовертере-дефибрилляторе [36].

Анализируя накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в предсердиях, представляется возможным локализовать области повышенной симпатической активности, что позволяет провести эффективную радиочастотную абляцию у пациентов с фибрилляцией предсердий [37]. Нарушение накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде продемонстрировало тесную связь с тяжестью гипертрофической кардиомиопатии [38] и идиопатической легочной гипертензии [39].

#### **Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом**

За 2018-2020гг в РФ проведено 778 исследований с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РҮР), преимущественно для диагностики хронического миокардита или транстиретинового (ATTR) амилоидоза сердца (рис. 3). Изначально данный РФП был создан для "позитивной" диагностики острого инфаркта миокарда, однако, в связи с появлением высокочувствительных маркеров лабораторной диагностики, сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РҮР при остром инфаркте миокарда проводится только у больных с повторными и рецидивирующими инфарктами на фоне имеющихся рубцо-

вых изменений и при ферментонегативных инфарктах. Более широкое применение  $^{99m}\text{Tc}$ -РПР нашел в диагностике миокардита и сердечного амилоидоза.

*Комментарий:*

#### **Диагностика воспаления (миокардита)**

Использование  $^{99m}\text{Tc}$ -РПР для диагностики миокардита основано на способности РПР фиксироваться в очаге повреждения сердечной мышцы за счет образования фосфатных соединений с ионами кальция, которые в избытке выходят в межклеточное пространство из поврежденных кардиомиоцитов. На сегодняшний день в нескольких исследованиях показана возможность индикации очагов повреждения миокарда у пациентов с хроническим миокардитом [40–43]. Данный подход позволил повысить чувствительность и специфичность  $^{99m}\text{Tc}$ -РПР в диагностике миокардита до 91% и 100%, соответственно (на основании сопоставления с верифицирующим методом — эндомикардиальной биопсией) [40].

#### **Диагностика АТТР амилоидоза**

РНД АТТР амилоидоза сердца стала применяться в РФ с 2019г и на сегодняшний день проведено 143 исследования (ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" МЗ РФ, ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ и НИИ кардиологии Томского НИМЦ) (рис. 3).

Отложение амилоида в миокарде приводит к развитию амилоидоза сердца и в последствии к амилоидной кардиомиопатии. Из-за неспецифической клинической картины заболевание, как правило, либо остается нераспознанным, либо диагностируется на поздних стадиях, когда появляются признаки выраженной СН.

В мировой литературе сообщения о возможности визуализации АТТР амилоидоза сердца при использовании фосфатных комплексов технеция-99m появились еще в 1980-х годах. Однако, в связи с отсутствием инструмента для терапевтического воздействия на заболевание, скинтиграфическая визуализация амилоидоза широко не применялась. В 2019г в США был одобрен первый лекарственный препарат для специфического лечения АТТР амилоидоза сердца, что привело к необходимости его ранней неинвазивной диагностики и повышению интереса к методам ЯК. На сегодняшний день скинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -РПР и его аналогами включена в клинические алгоритмы диагностики амилоидоза сердца, где играет ключевую роль [44].

#### **Скинтиграфия сердца с мечеными лейкоцитами**

За 2018–2020гг в РФ проведено 45 исследования (НИИ кардиологии Томского НИМЦ, НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского) (рис. 3). Диагностическая точность метода по сравнению с биопсией составляет ~75% [45]. Поскольку метод является трудоемким и дорогостоящим, его целесообразно использовать главным образом для диагностики электрокардиального эндокардита (осложнение

имплантации внутрисердечных девайсов), инфекционного эндокардита (ИЭ) на фоне протеза клапана сердца [43], а также инфекционно-воспалительных осложнений кардиохирургических вмешательств.

Широкому внедрению метода в клиническую практику препятствует высокая стоимость РПР для метки лейкоцитов "Cereteс", а также сложности с его регистрацией и ввозом на территорию Российской Федерации.

#### **ПЭТ исследования сердца**

За 2018–2020гг в РФ для ПЭТ исследований сердца использовали РПР  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{13}\text{N}$ -аммоний. Проведено 507 ПЭТ/КТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием (для оценки РМК и миокардиальной перфузии, с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — 351 исследование (ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ и ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" МЗ РФ).

*Комментарий.* Основными клиническими сценариями, при которых используется ПЭТ сердца с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, являются оценка жизнеспособности миокарда, диагностика воспаления [46] и опухолей сердца [47]. Сохранный метаболизм глюкозы, по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, в областях нарушенной перфузии является классическим признаком жизнеспособности.

В настоящее время диагностика ИЭ в рутинной практике основывается на клинических и анамнестических данных, а также результатах лабораторных и инструментальных исследований. Тем не менее отрицательные посеы крови не исключают наличия инфекционного процесса, а указанные методы лучевой диагностики, несмотря на высокую разрешающую способность, информативны только на стадии выраженных анатомических изменений. ПЭТ, совмещенная с КТ, с использованием  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает высокими значениями информативности и является методом выбора при подозрении на ИЭ [48].

В отдельных клинических ситуациях у пациентов с ХСН и ИБС целесообразна оценка жизнеспособности миокарда перед реваскуляризацией. Метаанализ наблюдений, основанных на радионуклидных или эхокардиографических оценках, в которых участников делили на две группы с сохранением или без сохранения жизнеспособности миокарда, показал, что только у пациентов с достаточно высокой степенью жизнеспособности миокарда наблюдается улучшение выживаемости при коронарном шунтировании по сравнению с медикаментозной терапией [49].

**Ограничения исследования.** Часть отделений РНД, где выполняются радионуклидные кардиологические исследования, могла остаться за пределами опроса. В то же время это не должно существенно отразиться на общей картине состояния ЯК в РФ. 2020г прошел в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, в связи с чем число кардиологических исследований было ниже по сравнению с предыдущими годами [50], что, безусловно, повлияло на общую статистику.

### Заключение

Наиболее распространённым видом кардиологического радионуклидного исследования в РФ является ПСМ. Однако в РФ данный вид диагностики представлен точечно и недоступен на большинстве территорий страны. В настоящее время документы, регламентирующие деятельность отдела лучевой диагностики в отношении радионуклидных методов диагностики при оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ, нуждаются в корректировке с учетом современных требований. Более 70% диагностических аппаратов имеют срок эксплуатации

>10 лет. Стресс-системами оборудованы только 9 (23%) отделений РНД, что создает сложности в корректном выполнении исследований. Указанные обстоятельства диктуют необходимость обновления приборной базы.

**Благодарности.** Благодарим исполнительного директора Общества ядерной медицины к.м.н. Е. И. Василенко за помощь в организации анкетирования.

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

### Литература/References

- WHO. Leading causes of death and disability 2000-2019: A visual summary of global and regional trends 2000-2019. WHO's Global Health Estimates (GHE) 2019. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
- Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging, IAEA Human Health Series No. 23 (Rev. 1), IAEA, Vienna (2016). p. 101. ISBN 978-92-0-107616-8.
- Beller GA. Future growth and success of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018; 25(2):375-8. doi:10.1007/s12350-018-1211-1.
- Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, et al. Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1054-65.
- Ansheles AA, Sergienko VB. Nuclear cardiology. Publishing House of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia. Moscow: 2021. 516 p. (In Russ.) Аншелес А. А., Сергиенко В. Б. Ядерная кардиология. Издательство ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России. Москва: 2021. 516 с.
- Morozov SP, Smolyarchuk MYa, Vladimirov AV. PET/CT in Moscow healthcare: equipment, usability, accessibility. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics*. 2018;8(3):318-24. (In Russ.) Морозов С. П., Смоляручк М. Я., Владимиров А. В. ПЭТ/КТ в здравоохранении Москвы: оснащённость, используемость, доступность. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018;8(3):318-24. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-3-318-324. EDN YMSOSL.
- Reyes E, Wiener S, Underwood SR; European Council of Nuclear Cardiology. Myocardial perfusion scintigraphy in Europe 2007: a survey of the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):160-4. doi:10.1007/s00259-011-1923-9.
- ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108:1404-18. doi:10.1161/01.CIR.0000080946.42225.4D.
- Germano G, Berman DS. Quantification of ventricular function. In: Germano G, Berman DS, eds. *Clinical Gated Cardiac SPECT*. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006:93-137.
- Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2003;44:1633-40.
- Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(8):1-64.
- 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.
- Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: role of CFR, FFR, and PET imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1639-53. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.076.
- Mochula AV, Maltseva AN, Shipulin VV, et al. Assessment of myocardial blood flow and reserve — physiological basis and clinical significance of 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 сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3649. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3649.
- 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.
- Wells RG, Timmins R, Klein R, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685-91. doi:10.2967/jnumed.114.139782.
- Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol*. 2017;244:347-53. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.012.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
- 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.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic <sup>99m</sup>Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with <sup>15</sup>O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958-7.
- Zavadovsky KV, Saushkin VV, Pankova AN, et al. Methodological features of the implementation, processing of results and interpretation of radionuclide equilibrium tomoventriculography data. *Radiology is a practice*. 2011;6:75-83. (In Russ.) Завадовский К. В., Саушкин В. В., Панькова А. Н. и др. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томоventрикулографии. Радиология — практика. 2011;6:75-83.
- Sibille L, Bouallegue FB, Bourdon A, et al. Comparative values of gated blood-pool SPECT and CMR for ejection fraction and volume estimation. *Nucl Med Commun*. 2011;32(2):121-8. doi:10.1097/MNM.0b013e32834155f1.
- Sachpekidis C, Sachpekidis V, Kopp-Schneider A, et al. Equilibrium radionuclide angiography: Intra- and inter-observer repeatability and reproducibility in the assessment of cardiac systolic and diastolic function. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1304-14. doi:10.1007/s12350-019-01830-9.
- Zavadovsky KV, Krivonogov NG, Lishmanov YB. The usefulness of gated blood pool scintigraphy for right ventricular function evaluation in pulmonary embolism patients. *Ann Nucl Med*. 2014;28(7):632-37. doi:10.1007/s12149-014-0861-6.
- Zavadovsky KV, Saushkin VV, Khlynin MS, et al. Radionuclide Assessment of Cardiac Function and Dyssynchrony in Children with Idiopathic Ventricular Tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(11):1213-24. doi:10.1111/pace.12948.
- Saltykova DF, Mareev VYu, Sergienko VB. Comparative assessment of remodeling parameters, volume rates of hemodynamics of the systole and diastole of the right ventricle in patients with CHF and CH-SSF according to 4D tomoventriculography. *Journal of Heart failure*. 2013;14(5):263-71. (In Russ.) Салтыкова Д. Ф., Мареев В. Ю., Сергиенко В. Б. Сравнительная оценка показателей ремоделирования, объемных скоростей гемодинамики систолы и диастолы правого желудочка у пациентов с ХСН и СН-ССФ по данным 4D-томоventрикулографии. Журнал сердечная недостаточность. 2013;14(5):263-71.
- Vasilyeva AE, Georgadze ZO, Volodina VA, et al. Changes in myocardial contractile function and body mass index in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(4):30-6. (In Russ.) Васильева А. Е., Георгадзе З. О., Володина В. А. и др. Изменение сократительной функции миокарда и индекса массы тела у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(4):30-6.

29. Shipulin VV, Andreev SL, Pryakhin AS, et al. Low-dose dobutamine stress gated blood pool SPECT assessment of left ventricular contractile reserve in ischemic cardiomyopathy: a feasibility study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(7):2219-2231 doi:10.1007/s00259-022-05714-y.
30. Shipulin VV, Mishkina AI, Gulya MO, et al. Long-term prognosis of repeated remodeling of the left ventricle after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy: possibilities of loading radionuclide tomoventriculography. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3831. (In Russ.) Шипулин В. В., Мишкина А. И., Гуля М. О. и др. Отдаленный прогноз повторного ремоделирования левого желудочка после хирургического лечения ишемической кардиомиопатии: возможности нагрузочной радионуклидной томографии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3831. doi:10.15829/1560-4071-2020-3831.
31. Travin MI. Cardiac radionuclide imaging to assess patients with heart failure. *Semin Nucl Med*. 2014;44(4):294-313. doi:10.1053/j.semnuclmed.2014.04.005.
32. Zavadovsky KV, Mishkina AI, Lebedev DI, et al. Myocardial scintigraphy with 123I-MIBG in assessing the prognosis of chronic heart failure and the effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Kardiologiia*. 2020;60(2):122-30. (In Russ.) Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И. и др. Сцинтиграфия миокарда с 123I-МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2020;60(2):122-30. doi:10.18087/cardio.2020.2.n324.
33. Prokudina ES, Kurbatov BK, Zavadovsky KV, et al. Takotsubo Syndrome: Clinical Manifestations, Etiology and Pathogenesis. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(2):188-203. doi:10.2174/1573403X16666200129114330.
34. Flotats A, Carrió I, Agostini D, et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1802-12. doi:10.1007/s00259-010-1491-4.
35. Drakos SG, Athanassoulis T, Malliaras KG, et al. Myocardial sympathetic innervation and long-term left ventricular mechanical unloading. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):64-70. doi:10.1016/j.jcmg.2009.10.008.
36. Sazonova SI, Varlamova JV, Nikitin NA, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy for prediction of catheter ablation outcome in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol*. 2021;29(5):2220-2231. doi:10.1007/s12350-021-02658-y.
37. Romanov AB, Shabanov VV, Losik DV, et al. Visualization and radiofrequency ablation of foci of sympathetic innervation of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2019;59(4):33-8. (In Russ.) Романов А. Б., Шабанов В. В., Лосик Д. В. и др. Визуализация и радиочастотная абляция очагов симпатической иннервации левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 2019;59(4):33-8. doi:10.18087/cardio.2019.4.10249.
38. Ansheles AA, Shchegoleva YaV, Sergienko IV, et al. Features of perfusion and sympathetic innervation of the myocardium according to single-photon emission computed tomography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiological Bulletin*. 2016;11(1):24-33. (In Russ.) Аншелес А. А., Щиголева Я. В., Сергиенко И. В. и др. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник*. 2016;11(1):24-33.
39. Ansheles AA, Kuznetsova EG, Martynyuk TV, et al. To study the features of sympathetic activity and myocardial perfusion of the left and right ventricles according to single-photon emission computed tomography of the myocardium in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2018;99(5):244-52. (In Russ.) Аншелес А. А., Кузнецова Э. Г., Мартынюк Т. В. и др. Изучение особенностей симпатической активности и перфузии миокарда левого и правого желудочков по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с идиопатической легочной гипертензией. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018;99(5):244-52. doi:10.20862/0042-4676-2018-99-5-244-252.
40. Ilyushenkova J, Sazonova S, Zavadovsky K, et al. Diagnostic Efficacy of Cardiac Scintigraphy with 99mTc-Pyrophosphate for Latent Myocardial Inflammation in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2020. doi:10.1155/2020/5983751.
41. Sazonova SI, Lishmanov YuB, Batalov RE, et al. The possibilities of single-photon emission computed tomography with 99mTc-pyrophosphate combined with perfusion scintigraphy of the myocardium in the assessment of inflammatory changes of the heart in patients with persistent atrial fibrillation. *Therapeutic Archive*. 2014;86(12):10-4. (In Russ.) Сазонова С. И., Лишманов Ю. Б., Баталов Р. Е. и др. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99mTc-пирфотехом, совмещенной с перфузионной сцинтиграфией миокарда, в оценке воспалительных изменений сердца у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):10-4. doi:10.17116/terarkh2014861210-14.
42. Ilyushenkova YuN, Sazonova SI, Batalov RE. Hybrid imaging methods in the diagnosis of inflammatory processes in the ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation of unclear etiology. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2019;100(3):166-74. (In Russ.) Илюшенкова Ю. Н., Сазонова С. И., Баталов Р. Е. Гибридные методы визуализации в диагностике воспалительных процессов в миокарде желудочков у пациентов с фибрилляцией предсердий неясной этиологии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;100(3):166-74. doi:10.20862/0042-4676-2019-100-3-166-174.
43. Sazonova SI, Ilyushenkova YuN, Lishmanov YuB. Modern possibilities of single-photon emission computed tomography in the diagnosis of infectious endocarditis. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics*. 2020;10(1):178-90. (In Russ.) Сазонова С. И., Илюшенкова Ю. Н., Лишманов Ю. Б. Современные возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике инфекционного эндокардита. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020;10(1):178-90.
44. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
45. Sazonova SI, Ilyushenkova YuN, Batalov RE, et al. Determination of the effectiveness of single-photon emission computed tomography with leukocytes labeled 99mTc-HMPAO in the diagnosis of myocarditis: comparison of scintigraphy results and histological examination data. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2015;4:29-34. (In Russ.) Сазонова С. И., Илюшенкова Ю. Н., Баталов Р. Е. и др. Определение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лейкоцитами, мечеными 99mTc-HMPAO, в диагностике миокардитов: сопоставление результатов сцинтиграфии и данных гистологического исследования. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015;4:29-34.
46. Aslanidi IP, Pursanova DM, Mukhortova OV, et al. PET/CT features with 18F-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of vascular prosthesis infection. *Surgery. N.I. Pirogov journal*. 2021;2:58-66. (In Russ.) Асланиди И. П., Пурсанова Д. М., Мухортова О. В. и др. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике инфекции сосудистых протезов. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2021;2:58-66. doi:10.17116/hirurgia202102158.
47. Konradi YuV, Ryzhkova DV. Radiation diagnosis of heart tumors. *Translational medicine*. 2015;4:28-40. (In Russ.) Конради Ю. В., Рыжкова Д. В. Лучевая диагностика опухолей сердца. *Трансляционная медицина*. 2015;4:28-40.
48. Golukhova EZ, Aslanidi IP, Pursanova DM, et al. Positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in assessing the prevalence of the infectious process in patients with suspected infectious endocarditis of the prosthetic valve. *Creative cardiology*. 2020;14(3):245-54. (In Russ.) Голухова Е. З., Асланиди И. П., Пурсанова Д. М. и др. Возможности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой в оценке распространенности инфекционного процесса у пациентов с подозрением на инфекционный эндокардит протезированного клапана. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):245-54. doi:10.24022/19973187-2020-14-3-245-254. EDN FPRKMD.
49. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151-8. doi:10.1016/s0735-1097(02)01726-6.
50. Ansheles AA, Sergienko VB, Sinitsyn VE, et al. The impact of the first wave of the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19) on the volume of diagnostic studies of cardiac diseases in the Russian Federation: results of the Russian segment of the international study INCAPS COVID under the auspices of the International Atomic Energy Agency. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4276. (In Russ.) Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Синицын В. Е. и др. Влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на объемы диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации: результаты российского сегмента международного исследования INCAPS COVID под эгидой международного агентства по атомной энергии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4276. doi:10.15829/1560-4071-2021-4276. EDN KFBYDR.



## Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии

Емельянчик В. С.<sup>1</sup>, Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Емельянчик Е. Ю.<sup>1</sup>, Протопопов А. В.<sup>1,2</sup>

Проведен поиск научных публикаций о современных способах определения сердечно-сосудистого риска у молодых людей с отягощенной наследственностью по ранним сердечно-сосудистым событиям. Применение различных вариантов скрининга позволяет своевременно выявлять пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, наиболее результативным способом является каскадный скрининг. Системы оценки сердечно-сосудистого риска, которые включают ранние сердечно-сосудистые события в семейном анамнезе и показатели липидного спектра у лиц до 40 лет, обеспечивают профилактику атеросклероза. В диагностике риска особое клиническое значение имеет частица липопротеин (а), повышенные концентрации которой ассоциированы с высоким риском поражения сосудистой стенки и неблагоприятным течением атеросклероза.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, молодые взрослые, генетика, липопротеин (а), каскадный скрининг, сердечно-сосудистый риск.

**Отношения и деятельность.** Исследование получило поддержку РНФ, регистрационный № 22-25-20154.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>2</sup>КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Емельянчик В. С.\* — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-6447-0146, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии,

ORCID: 0000-0002-6968-7627, Емельянчик Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
vasogrow495@gmail.com

apoB — аполипопротеин В, ЛНП — липопротеин низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ОКС — острый коронарный синдром, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рукопись получена 21.11.2022

Рецензия получена 23.11.2022

Принята к публикации 30.11.2022



**Для цитирования:** Емельянчик В. С., Никулина С. Ю., Емельянчик Е. Ю., Протопопов А. В. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5294. doi:10.15829/1560-4071-2022-5294. EDN AZOSDA 

## New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia

Emelyanchik V. S.<sup>1</sup>, Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Emelyanchik E. Yu.<sup>1</sup>, Protopopov A. V.<sup>1,2</sup>

A search was made for publications on modern methods for determining cardiovascular risk in young people with positive family history for early cardiovascular events. The use of various screening options allows timely identification of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia who have a high cardiovascular risk. The most effective method is cascade screening. Cardiovascular risk assessment systems that include a family history of early cardiovascular events and lipid profiles in individuals under 40 years of age provide prevention of atherosclerosis. In the diagnosis of risk, the lipoprotein (a) is of particular clinical importance, elevated concentrations of which are associated with a high risk of vascular damage and an unfavorable course of atherosclerosis.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, young adults, genetics, lipoprotein (a), cascade screening, cardiovascular risk.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation, registration № 22-25-20154.

<sup>1</sup>V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Emelyanchik V. S.\* ORCID: 0000-0002-6447-0146, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Emelyanchik E. Yu. ORCID: 0000-0001-5013-2480, Protopopov A. V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

\*Corresponding author:  
vasogrow495@gmail.com

Received: 21.11.2022 Revision Received: 23.11.2022 Accepted: 30.11.2022

**For citation:** Emelyanchik V. S., Nikulina S. Yu., Emelyanchik E. Yu., Protopopov A. V. New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5294. doi:10.15829/1560-4071-2022-5294. EDN AZOSDA

Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается ведущей в структуре общей смертности и составляет 583-641 случай на 100 тыс. населения, превышая аналогичные по-

казатели в США и Западной Европе в 3-5 раз [1]. Максимальная разница между российскими и европейскими показателями установлена для частоты неблагоприятных исходов ССЗ у мужчин 40-59 лет.

**Ключевые моменты**

- Оценка семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий способствует выявлению высокого риска поражения сосудов у лиц до 40 лет.
- Семейная гиперхолестеринемия — недооцененный фактор сердечно-сосудистого риска у молодых людей.
- Высокий уровень липопротеина (а) — наследственный фактор раннего развития атеросклероза, ассоциированный с тромбообразованием и нестабильностью атеросклеротической бляшки.

**Key messages**

- Evaluation of a family history for early cardiovascular events helps to identify a high risk of vascular damage in individuals under 40 years of age.
- Familial hypercholesterolemia is an underestimated cardiovascular risk factor in young adults.
- A high level of lipoprotein (a) is a genetic factor in the early development of atherosclerosis associated with thrombogenesis and plaque instability.

Важно, что до 67% летальных случаев происходит на догоспитальном этапе, т.е. обусловлены поздним обращением за медицинской помощью и прямо связаны с низкой выявляемостью факторов риска, слабо развитой системой профилактики ССЗ [1, 2]. По данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), страны, в которых сердечно-сосудистая смертность превышает 150/100 тыс. населения, являются странами очень высокого риска [3]; статистика острых ССЗ у молодых людей определяет важность выявления группы риска среди лиц до 39 лет, т.к. профилактика сосудистой патологии в данной группе имеет максимальную эффективность [4].

В 2021г критерии сердечно-сосудистого риска (ССР) в клинических рекомендациях ЕОК были дополнены факторами атеросклероза сосудов, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и семейной гиперхолестеринемией (СГХС) — ключевыми факторами в группах риска [5, 6]. Тем не менее алгоритм оценки коронарного риска SCORE2 по-прежнему ориентирован на определение вероятности коронарных событий у лиц старше 40 лет.

Цель: изучить литературные данные по вкладу СГХС в развитие ССЗ у молодых людей, диагностические возможности оценки ССР для профилактики атеросклероза и сосудистых осложнений.

**Материал и методы**

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed, ResearchGate, eLibrary по ключевым словам: Lipoprotein (a), familial hypercholesterolemia, молодые люди, Apolipoprotein B, инфаркт миокарда, годы поиска — 2006-2022. Исследование получило поддержку РНФ, регистрационный № 22-25-20154.

**Результаты**

Дислипидемия с увеличением уровня липопротеина низкой плотности (ЛНП) рассматривается как

ведущий фактор риска поражения сосудов независимо от возраста и как основной маркер СГХС [7]. Метаанализ 42 публикаций по изучению частоты ССЗ в общей популяции и 20 аналогичных исследований у лиц с атеросклерозом убедительно показал значение СГХС в развитии острых сосудистых событий. Установлено, что у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сосудов распространенность сосудистых катастроф в 18-19 раз выше, чем в общей популяции [8].

СГХС — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, что определяет его высокую распространенность в популяции и возможность диагностики у детей и молодых людей [9]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ, в России распространенность СГХС варьирует от 1:111 в центральных регионах до 1:309 в Сибири [10].

Раннее выявление пациентов с СГХС и коррекция дислипидемии до развития атеросклеротического поражения сосудов обеспечивает профилактику острых сосудистых событий. Так, Nordestgaard BG, et al. представили кумулятивную модель негативного влияния уровня ЛНП с учетом гиполипидемической терапии: у гетерозиготных пациентов с СГХС, не получающих лечения, острые ССЗ развиваются в 35-40 лет, в случае начала гиполипидемической терапии с 18 лет изменения сосудистой стенки развиваются к 48-50 годам, но если старт низкими дозами статинов приходится на возраст 10 лет, то склеротические изменения сосудов отодвигаются к 55-60 годам, как у людей без гиперхолестеринемии [11]. Kusters DM, et al. показали, что у детей с СГХС уже с 7-летнего возраста определяется утолщение комплекса интима-медиа сонных и бедренных сосудов, но на фоне 10-летней гиполипидемической терапии у них отмечается обратное развитие симптома: показатель толщины комплекса интима-медиа достигает уровня их здоровых сиблингов [12].

Ключевым этапом профилактики атеросклеротических болезней является своевременное выявление пациентов с СГХС, и для его реализации существует несколько подходов. В педиатрической практике

наиболее эффективным считается универсальный скрининг, что связано с редкостью вторичных изменений сосудистой стенки у детей. Примером универсального скрининга является работа Matsunaga K, et al., в ходе которой среди 15665 обследованных детей 9-10 лет было выявлено 67 больных СГХС, из них 60% с позитивным генетическим статусом [13].

Экономически более выгодным и эффективным инструментом профилактики является каскадный скрининг, направленный от индексного пациента (чаще родителя) к членам семьи 1-2 степени родства. Как правило, данный способ выявления больных состоит из двух этапов: первый — оценка нарушений липидного обмена у родственников пациента с СГХС, второй — молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. На основе международного опыта Wiegman A, et al. создали консенсус по выявлению больных, диагностике ранних атеросклеротических изменений и комплексному лечению детей с СГХС, в котором рекомендован каскадный скрининг семей с применением фено- и генотипической стратегии, и обсуждается как можно более быстрое обследование детей при поражении обоих родителей [14].

Данный подход был успешно использован в работе коллектива Казанского липидного центра, авторы выявили 87 родственников до 18 лет от 61 индексного пациента, что позволило у 43 пациентов установить СГХС по критериям Саймона Брума, с генетическим подтверждением у 49,4% [15]. По данным Шахтшнейдер Е. В. и др., генетически позитивными были 47,5% пробандов и 85,7% их молодых родственников (преимущественно детей) [16].

Самый большой опыт проведения каскадного генетического скрининга был получен в Нидерландах: благодаря серии исследований были разработаны универсальные клинико-биохимические критерии СГХС (критерии Dutch Lipid Clinic Network), которые применяются в разных странах для диагностики гиперхолестеринемии. Кроме того, авторы установили, что каждый новый диагностированный случай увеличивает продолжительность жизни в среднем на 3,3 года, т.к. молодые родственники пробандов достигают снижения ССР на фоне гиполипидемической терапии [17].

Более узконаправленным на диагностику СГХС является таргетный скрининг. Тактика таргетного скрининга предполагает проведение первичного генетического тестирования у лиц с высокой вероятностью СГХС. Российское исследование генетического статуса у пациентов с ранними острыми коронарными синдромами (ОКС) установило СГХС у 63,2%, с одинаковой встречаемостью мутаций в генах *LDLR* и *APOB*, более высокой частотой полиморфизма  $\epsilon 4$  *APOE* и наличием редких мутаций [18]. Выраженная гетерогенность генотипов пациентов с СГХС установлена в работе Захаровой Ф. М. и др. [19].

В отчете Izar MCO и Fonseca FАN представлены данные обследования населения в 11 городах Бразилии с предположительно высокой распространенностью СГХС (из-за большого количества близкородственных браков, "эффект основателя"). В результате секвенирования с панелью, включающей *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *STAP1*, *LIPA*, *APOE*, *ABCG5* и *ABCG8* было выявлено 105 пробандов и 409 родственников с СГХС. Случаи с отрицательным результатом мутаций дополнялись MLPA (мультиплексная амплификация зонда, зависящая от лигирования) для выявления однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с СГХС [20].

Несмотря на то, что молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза получают не >40% больных с СГХС, интерес к этим исследованиям сохраняется и обусловлен тем, что генетические варианты (определенные однонуклеотидные полиморфизмы) детерминируют фенотип СГХС, терапевтический выбор, и способны прогнозировать ССЗ [21]. Выявлено >1700 мутаций гена *LDLR*, кодирующего синтез трансмембранных рецепторов к ЛНП, нарушение функций которых снижает скорость интернализации и число частиц, захваченных рецептором для утилизации внутри клеток [22]. С этими генетическими вариантами связано развитие до 90% случаев СГХС. На втором месте по частоте развития СГХС находятся генетические дефекты структуры аполипопротеина В (апоВ). АпоВ является лигандом трансмембранного рецептора, т.е. обеспечивает связывание ЛНП с рецептором, и при нарушении структуры белка время присутствия частиц в русле увеличивается, индуцируя фильтрационный механизм атерогенеза [23].

Аналогичный эффект вызывает повышение активности пропротеинконвертазы субтилизин кексिनотипа 9, разрушающей рецепторы к ЛНП [24]. Предполагается, что отсутствие известных мутаций у пациентов с клинически вероятной СГХС связано с редкими мутациями, накоплением мутаций с малым эффектом, обеспечивающих полигенную гетерозиготную СГХС [25].

Большая часть молодых пациентов с гетерозиготной формой СГХС не имеет явных клинических симптомов атеросклероза, они остаются "невидимыми" для клиницистов, поэтому акцентом в диагностике СГХС и в определении ССР у них становятся параметры липидного обмена и выявление факторов риска повреждения эндотелия (включая курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа). Обсуждая препятствия к раннему выявлению пациентов с СГХС, эффективной диагностике и лечению пациентов с СГХС, Alonso R, et al. выделили целый ряд медико-социальных факторов: отсутствие скрининговых программ и липидных центров, низкую доступность генетического тестирования, недооцен-

ку ССР, в т.ч. отсутствие определения аполипопротеинов А1 и В, и частицы липопротеин (а) (Лп(а)) в стандартных программах обследования детей и взрослых; а также недостаточный образовательный уровень населения, слабую приверженность к лечению и недостаточную доступность новых лекарств (ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин кексинового типа 9, антисмысловых олигонуклеотидов) [26].

Среди сложных соединений-переносчиков жиров — аполипопротеинов — апоВ обладает максимально выраженным негативным влиянием на функциональное состояние и структуру сосудистой стенки; особенностью апоВ также является повышенное содержание частицы Лп(а) [27]. Именно при посредстве апоВ ЛНП путем субэндотелиального трансцитоза проникают внутрь сосудистой стенки, это легче происходит в условиях формирования эндотелиальной дисфункции [28] и нарушений ламинарного тока крови [29].

Работы по изучению механизмов развития атеросклероза и его роли в развитии ССЗ показали, что апоВ (содержащий в своем составе самый крупный белок В100) является компонентом ЛНП, липопротеинов промежуточной плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Поэтому концентрация апоВ лучше всего отражает содержание атерогенных липидов, а повышение уровня апоВ является более точным прогностическим фактором формирования ИБС по сравнению с уровнем общего холестерина и холестерина ЛНП [30, 31]. В соответствии с этими данными, ЕОК предложила рассматривать соотношение аполипопротеин А/апоВ в качестве основных молекул для контроля липидов и терапевтических мишеней [3].

В настоящий момент интенсивно изучается роль частицы Лп(а), связанной дисульфидной связью с апоВ. Липидный состав Лп(а) из-за связи с апоВ напоминает ЛНП, и дополнительно в нем присутствует еще один белковый домен — аполипопротеин А, большой гидрофильный белок, напоминающий по структуре молекулу плазминогена [32]. Популяционные исследования показали, что содержание Лп(а) не зависит от пола и возраста, наличия диабета, курения, артериальной гипертензии и влияния других заболеваний, но наследуется с высокой вероятностью и остается неизменным в течение жизни [32].

Многочисленные исследования показали, что повышенные уровни Лп(а) ассоциированы с ранним развитием атеросклероза и преждевременных ССЗ [32-35]. Так, в исследовании Лп(а) у пациентов с ранней манифестацией ОКС повышенные концентрации частицы выявлялись в 41% случаев по сравнению с 14% в контрольной группе, уровень >30 мг/дл был независимо связан с развитием ОКС, а уровень

Лп(а) выше 15 мг/дл ассоциировался с поражением коронарных артерий из разных бассейнов [35]. Установлена связь с формированием кальцифицирующего стеноза аортального клапана [36]. Причем выявленные зависимости высоких уровней Лп(а) с клиническими исходами подтверждаются для людей с высокими и с нормальными концентрациями ЛНП, включая тех пациентов с СГХС, у которых на фоне гиполипидемической терапии уровень липидов достиг нормальных значений: данный феномен получил название "остаточного риска" [34].

Наблюдение 13 тыс. пациентов из 7 этнических групп в течение 11 лет (африканцы, арабы, китайцы, европейцы, латиноамериканцы, выходцы Южной и Юго-Восточной Азии) установило, что более высокие уровни Лп(а) определяют линейный рост риска атеросклеротических заболеваний и связаны с более ранними инфарктами миокарда, а также установили трехкратное увеличение вероятности инфаркта миокарда при уровне Лп(а) >90 нмоль/л [37].

В нескольких популяционных исследованиях изучалась роль Лп(а) в тромбогенезе, и помимо отчетливого влияния на развитие коронарных событий у носителей повышенных концентраций Лп(а) были получены противоречивые данные о роли Лп(а) в тромбообразовании. Обладая сродством к внеклеточному матриксу, частица Лп(а) не только накапливается в сосудистой стенке, определяя раннее развитие атеросклероза, но и способствует тромбогенезу при окислении [38]. С одной стороны, повышенные уровни Лп(а) связывают с активацией тромбоцитов и повышением их агрегационной способности, а также со снижением продукции плазмина на фоне увеличения экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 [39]. С другой стороны, было обнаружено свойство Лп(а) снижать активацию тромбоцитов, а в работе Undas A, et al. (2006) было установлено снижение проницаемости фибринового сгустка. В анализе перипроцедурных осложнений у лиц, перенесших плановые чрескожные вмешательства, повреждение миокарда встречалось значимо чаще у пациентов с более высоким уровнем Лп(а) [40]. Однако в наблюдении Wohlfahrt P, et al. (2021) у 851 пациента с инфарктом миокарда смертность от всех причин была ассоциирована как с низкими уровнями Лп(а) — <7 нмоль/л, так и с более высокими — от 125 нмоль/л и выше, интервал 10-30 нмоль/л был относительно безопасным [41].

### Заключение

Таким образом, СГХС вносит существенный вклад в формирование атеросклеротических заболеваний у молодых людей, предотвратить которые возможно только при условии своевременного выявления пациентов. Скрининговые программы позволяют рано выявлять больных СГХС, и наибо-

лее коротким способом является путь каскадного скрининга, который в России пока не используется. Учитывая новые данные о негативном влиянии Лп(а) на развитие раннего атеросклероза и его острых осложнений, актуальной является оценка ССР с помощью уровня Лп(а) в группе молодых людей с отягощенной наследственностью по ранним ССЗ. Необходимость определения риска в этой категории

наблюдаемых обусловлена максимальной эффективностью профилактики сердечно-сосудистых событий при условии рано начатой гиполипидемической терапии.

**Отношения и деятельность.** Исследование получило поддержку РНФ, регистрационный № 22-25-20154.

## Литература/References

- Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA. Achievements and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019; 59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;(1):7-40. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2020;(1):7-40.
- 2019 ESC/ESA guidelines for the treatment of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Working group of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society for the Study of Atherosclerosis (EAS) on the treatment of dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS, EOA) по лечению дислипидемий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
- Li S, Zhang HW, Guo YL, et al. Familial hypercholesterolemia in very young myocardial infarction. *Sci Rep*. 2018;8:8861. doi:10.1038/s41598-018-27248-w.
- ESC Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Diseases in Clinical Practice 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russ.) Рекомендации EOK по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for creation, principles of organization, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(11):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(11):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens ChAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
- Banderali G, Capra ME, Biasucci G, et al. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr*. 2022;48:115. doi:10.1186/s13052-022-01257-y.
- 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:10.20996/1819-6446-2020-02-17.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehz273.
- Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312:1055-7.
- Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H, et al. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(6):839-49. doi:10.5551/jat.62780.2021.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36:2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv15.
- Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, Usova NE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2348. (In Russ.) Галимова Л.Ф., Садыхова Д.И., Сластикова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2348. doi:10.15829/1728-8800-2020-2348.
- Shahstshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI. Modern methods of molecular genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021;17(3):54. (In Russ.) Шахтштейнер Е.В., Иваношчук Д.Е., Воевода М.И. Современные методы молекулярно-генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2021;17(3):54. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-3-54-54.
- Weng S, Kai J, Akeya R, Qureshi N. Detection of familial hypercholesterolemia: external validation of the FAMCAT clinical case-finding algorithm to identify patients in primary care. *Lancet Public Health*. 2019;4:e256-64. doi:10.1016/S2468-2667(19)30061-1.
- Averkova AO, Brazhnik VA, Speshilov GI, et al. Targeted sequencing in patients with clinically diagnosed hereditary lipid disorders and acute coronary syndrome. *Vestn. RSMU*. 2018;(5):93-9. (In Russ.) Аверкова А.О., Бражник В.А., Шпишилов Г.И. и др. Таргетное секвенирование у больных с клинически диагностированным наследственным нарушением липидного обмена и острым коронарным синдромом. *Вестн. РГМУ*. 2018;(5):93-9.
- Lipoveckij BM, Mandelshtam MYu, Konstantinov VO. Clinical and genetic features of probands with hypercholesterolemia and members of their families who have been observed in St. Petersburg for 10 years or more. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2015;1:41-6. (In Russ.) Липовецкий Б.М., Мандельштам М.Ю., Константинов В.О. Клинико-генетические особенности пробандов с гиперхолестеринемией и членов их семей, наблюдавшихся в Санкт-Петербурге на протяжении 10 лет и более. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2015;1:41-6.
- Izar MCO, Fonseca FAH. Targeted Screening of Familial Hypercholesterolemia in 11 Small Brazilian Cities: An Effective Approach to Detect Clusters of Affected Individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(4):678-9. doi:10.36660/abc.20220027.
- Sharma K, Baliga RR. Genetics of Dyslipidemia and Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(5):46. doi:10.1007/s11886-017-0855-9.
- Laccoca MA, Chora JR, Carrie A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat*. 2018;39(11):1631-40. doi:10.1002/humu.23634.
- Vaseghi G, Malakoutikhah Z, Shafiee Z, et al. Apolipoprotein B gene mutation related to familial hypercholesterolemia in an Iranian population: With or without hypothyroidism. *J Res Med Sci*. 2021;26:94. doi:10.4103/jrms.JRMS\_970\_19.
- Chaulin AM, Duplyakov DV. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular Medicine*. 2021;19(2):8-15. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. О роли PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты. *Молекулярная медицина*. 2021;19(2):8-15. doi:10.29296/249994902021-02-02.
- Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381:1293-301. doi:10.1016/S0140-6736(12)62127-8.
- Alonso R, Perez de IL, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:11-25. doi:10.2147/VHRM.S192401.
- Tyurina AV, Afanas'eva OI, Klesareva EA, et al. The relationship of various indicators of the lipid spectrum with the early development of coronary heart disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5058. (In Russ.) Тюрина А.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А. и др. 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.
- Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, et al. Endothelial dysfunction as a predictor of subclinical and overt atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;3(3):39-46. (In Russ.) Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гяглоева И.В. и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного ате-

- росклероза. Наука и инновации в медицине. 2018;3(3):39-46. doi:10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46.
29. Kotlyarov S. Diversity of Lipid Function in Atherogenesis: A Focus on Endothelial Mechanobiology International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(21):11545. doi:10.3390/ijms222111545.
  30. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites*. 2021;11(10):690. doi:10.3390/metabo11100690.
  31. Parshina SA, Sveklina TS. Diagnostic value of the level of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020; 39(1):112-4. Паршина С.А., Свеклина Т.С. Диагностическое значение уровня липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39(1):112-4. doi:10.17816/rmmar43367.
  32. Telyuk P, Austin D, Luvai A, Zaman A. Lipoprotein (a): Insight for the Practicing Clinician. *Review. J Clin Med*. 2022;11:3673. doi:10.3390/jcm11133673.
  33. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, et al. Lipoprotein (a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021;107:1422-8. doi:10.1136/heartjnl-2021-319044.
  34. Miksenas H, Januzzi JL, Natarajan P. Lipoprotein (a) and Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2021;326(4):352-3. doi:10.1001/jama.2021.3632.
  35. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanas'eva OI, et al. The frequency of familial hypercholesterolemia and hyperlipidemia (a) in patients with early onset of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5041. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьева О.И. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипидемии (а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041.
  36. Tmoyan NA, Afanas'eva OI, Ezhov MV. The role of lipoprotein(a) in the development of atherosclerotic lesions of peripheral and carotid arteries. *Kardiologiia*. 2018;58(6):70-8. (In Russ.) Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. *Кардиология*. 2018;58(6):70-8. doi:10.18087/cardio.2018.6.10135.
  37. Pare G, Caku A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation*. 2019;139(12):1472-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.
  38. Labudovic D, Kostovska I, Trajkovska KT, et al. Lipoprotein (a) — Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep*. 2019;120(2-3):39-51. doi:10.14712/23362936.2019.9.
  39. Undas A, Stepien E, Tracz W, Szczeklik A. Lipoprotein (a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J. Thromb. Haemost.* 2006;4(5):973-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01903.x.
  40. Huang Z, Shui X, Ling Y, et al. Serum lipoprotein(a) and risk of periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin. Cardiol*. 2021; 44(2):176-85. doi:10.1002/clc.23520.
  41. Wohlfahrt P, Jenča D, Melenovský V, et al. Very low lipoprotein(a) and increased mortality risk after myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2021;91:33-9. doi:10.1016/j.ejim.2021.04.012.

**ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2022 ГОДУ**



**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

*Алебастрова И. А.*

КОНСТИТУЦИОННОЕ ПРАВО ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, НА МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ: ОСОБЕННОСТИ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ И ГАРАНТИИ РЕАЛИЗАЦИИ .....2022;27(9):124-129

*Логинова Е. Н., Кирх Е. А., Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Друк И. В., Семенкин А. А., Дакуко А. Н.*

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У МОЛОДЫХ ..... 2022;27(10):84-89

*Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шнайдер Я. Э., Шайдюк О. Ю.*

СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЭТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ РАБОТЕ ..... 2022;27(9):118-123

**КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

*Faruk Aydinylmaz, Hamza Sunman, Engin Algul, Ayşenur Ozkaya İbiş, Nail Burak Ozbeyaz, İlkin Guliyev, Muhammed Erzurum, Tolga Cimen, Murat Tulmac*

THE EFFECT OF TICAGRELOR AND CLOPIDOGREL ON ANGIOGRAPHIC PARAMETERS ACCORDING TO DIABETIC STATUS IN PATIENTS WITH ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION .....2022;27(9):83-91

*Алексеева К. Б., Кручина Т. К., Маларова М. Ш., Новик Г. А.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ У ДЕТЕЙ ..... 2022;27(7):158-164

*Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Бурцев Ю. П., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В.*

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ..... 2022;27(9):76-82

*Васюк Ю. А., Шуленина Е. Ю., Новосел Е. О., Выжигин Д. А., Носова А. Г., Жукова Л. Г., Филоненко Д. А., Хатькова Е. И.*

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ..... 2022;27(12):89-97

*Горохова Т. В., Перепеч Н. Б.*

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ ..... 2022;27(7):165-170

*Затолокин В. В., Вечерский Ю. Ю., Манвелян Д. В., Козлов Б. Н.*

РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ДИГИДРОПИРИДИНОВОЙ ГРУППЫ ПРИ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ .....2022;27(8):80-84

*Збышевская Е. В., Гумерова В. Е., Эринчек В. П., Логунова Н. А.*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОЙНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДОСТАТОЧНЫМ КОНТРОЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ..... 2022;27(1):62-73

*Кашталап В. В.*

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛИПЕРТАНС (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ) .....2022;27(11):68-75

*Кецко Ю. Л., Терешина О. В.*

ВОЗМОЖНОСТЬ МОНИТОРИНГА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИЯ И ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ..... 2022;27(1):74-81

*Либов И. А., Моисеева Ю. Н., Комарова А. Г.*

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ..... 2022;27(9):68-75

*Лямина С. В., Калиш С. В., Лямина Н. П.*

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ФОКУС НА ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ..... 2022;27(4):79-87

*Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л., Клейн Г. В., Аксентьев С. Б., Платонов Д. Ю., Вышков Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Макаров Е. Л., Кулибаба Е. В., Юневич Д. С., Крицкая О. В., Баранов Е. А., Талибов О. Б., Куценко В. А., Орловский А. А., Вязова Н. Л., Колединский А. Г., Семенов А. М., Семенов М. П., Яровая Е. Б., Ускач Т. М., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Маркин С. С.*

РАСШИРЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРТЕЛИЗИН® В ИССЛЕДОВАНИИ ФРИДОМ1 И РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....2022;27(8):85-94

*Олейников В. Э., Голубева А. В., Барменкова Ю. А., Кулюцин А. В., Бурко Н. В., Лукьянова М. В., Донецкая Н. А.*

ДЕФОРМАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОКАРДА И ВАГОСИМПАТИЧЕСКИЙ БАЛАНС ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИОДА НА ФОНЕ ВЫСОКОДОЗОВОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ ..... 2022;27(12):80-88

*Тавлуева Е. В., Савкова О. Н., Зернова Е. В., Бернс С. А., Драпкина О. М.*

ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ .....2022;27(12):74-79

*Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А.*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОТОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. СУБАНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ВУНЕАРТ .....2022;27(11):57-67

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ МЕДИЦИНА**

Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Коган Е. А., Лутохина Ю. А., Новосадов В. М., Савина П. О., Зайцев А. Ю., Куклева А. Д., Рубцова С. Е., Кривцова С. Н., Недоступ А. В.  
ИНФЕКЦИОННЫЙ И НЕБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЭНДОКАРДИТ У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ ВИРУСНО-ИММУННЫМ МИОКАРДИТОМ ..... 2022;27(9):105-117

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Демин А. А., Кобалава Ж. Д., Скопин И. И., Тюрин В. П., Бойцов С. А. и др.  
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ И ИНФЕКЦИЯ ВНУТРИСЕРДЕЧНЫХ УСТРОЙСТВ У ВЗРОСЛЫХ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2021 ..... 2022;27(10):113-192

Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)  
2021 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACTS ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 2022;27(7):371-434

Рабочая группа по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике  
2021 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ..... 2022;27(7):191-288

Рабочая группа по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии  
2021 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ И СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ..... 2022;27(7):289-370

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

Антропова О. Н., Вишнякова Т. В., Осипова И. В.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВА РАБДОМИОСАРКОМЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ..... 2022;27(8):114-117

Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Бирюков С. А., Якушин С. С.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА (СИНДРОМ КОУНИСА) ..... 2022;27(8):109-113

Драгунова М. А., Кистенева И. В., Павлюкова Е. Н., Назаренко Л. П., Попов С. В.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ В АРИТМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ..... 2022;27(7):177-182

Злобина П. Д., Калемберг А. А., Мясников Р. П., Харлап М. С., Куликова О. В., Мершина Е. А., Тарасов А. В., Давтян К. В.  
УКОРОЧЕННЫЙ ИНТЕРВАЛ PQ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АНДЕРСОНА-ФАБРИ ..... 2022;27(7):171-176

Ким З. Ф., Галявич А. С., Нуриева Л. М., Баязова Н. И.  
КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ..... 2022;27(9):130-133

Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А.  
ПОДКОЖНЫЙ КАРДИОВЕРТЕР-ДЕФИБРИЛЯТОР, ОТБОР ПАЦИЕНТОВ, ТЕХНИКА ИМПЛАНТАЦИИ, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ В ФЦССХ Г. КРАСНОЯРСКА ..... 2022;27(8):104-108

Шикина Е. А., Земляной А. Б., Казубова Е. А., Уржумова Т. В., Крылова Н. П., Арабидзе Г. Г.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ С РАЗВИТИЕМ НЕКРОЗА КОЖИ СТОП И КИСТЕЙ У ПАЦИЕНТА С COVID-19 ..... 2022;27(4):88-94

Шукуров Ф. Б., Баронец Т. П., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Фещенко Д. А.  
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА В "АРТЕРИИ-ДОНОРЕ" ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА ..... 2022;27(8):99-103

Шупенина Е. Ю., Выжигин Д. А., Гаганов Л. Е., Новосел Е. О.  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ ЛЕГКОГО ..... 2022;27(11):87-92

**МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ**

Боровкова Н. Ю., Токарева А. С., Савицкая Н. Н., Крисанова К. И., Курашин В. К., Одинцов Г. А.  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В НИЖЕГОРОДСКОМ РЕГИОНЕ: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ..... 2022;27(5):100-104

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

Алиева А. М., Созыкин А. В., Теплова Н. В., Резник Е. В., Изимариева Д. В., Новикова Н. А., Лозовский И. В., Аверин Е. Е., Валиев Р. К., Никитин И. Г.  
ТЕНАСЦИН-С В КАЧЕСТВЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО МАРКЕРА ..... 2022;27(8):126-134

Андреева Е. М., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М.  
СИСТЕМА НЕЙРОТРОФИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ..... 2022;27(2):106-113

Атаманюк Е. Р., Тарасов Р. С., Тырышкин А. Г.  
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА МЕТОДОМ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЯХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ..... 2022;27(1):104-114

Бадоян А. Г., Горгулько А. П., Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Берген Т. А., Найденов Р. А., Баранов А. А.  
РОЛЬ КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПОДДЕРЖАНИИ И ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЕГО ОЦЕНКИ ..... 2022;27(8):142-152

Барбараш О. Л., Тарасов Р. С., Ганюков В. И.  
ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ..... 2022;27(1):82-88

Биркун А. А., Дежурный Л. И.  
БОЛЬ В ГРУДИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРИНЦИПОВ И ПОДХОДОВ К ОКАЗАНИЮ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ..... 2022;27(11):107-114

Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	2022;27(10):90-95
Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Федотов П. А., Калинина О. В. НОВЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА И МИКРОБИОМА НА РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА .....	2022;27(8):135-141
Григорьева И. Н. АТЕРОСКЛЕРОЗ И ТРИМЕТИЛАМИН-N-ОКСИД — ПОТЕНЦИАЛ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ .....	2022;27(9):142-147
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 .....	2022;27(6):108-117
Джигоева О. Н., Максимова О. А., Рогожкина Е. А., Драпкина О. М. ОСОБЕННОСТИ ПРОТОКОЛА ТРАНСТОРАКАЛЬНОГО ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ .....	2022;27(12):98-104
Дружников М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А. МУЛЬТИАГОНИСТЫ "ИНКРЕТИНОВОЙ ОСИ" КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ РИСКОМ ПРИ СИНДРОМЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ .....	2022;27(4):95-102
Емельянич В. С., Никулина С. Ю., Емельянич Е. Ю., Протопопов А. В. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ: РОЛЬ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ .....	2022;27(12):115-120
Жиров И. В., Насонова С. Н., Сыржаева А. А., Лаптева А. Е., Осмоловская Ю. Ф., Рейтблат О. М., Принтс Ю. Ш., Шария М. А., Терещенко С. Н. ОПТИМИЗАЦИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	2022;27(5):105-114
Завадовский К. В., Веснина Ж. В., Анашбаев Ж. Ж., Мочула А. В., Сазонова С. И., Ильющенкова Ю. Н., Шипулин В. В., Варламова Ю. В., Аншелес А. А., Асланиди И. П., Валиуллина Н. М., Вахромеева М. Н., Володина В. В., Давыдов Г. А., Дризнер Е. А., Знаменский И. А., Карпов Е. Н., Коков А. Н., Кудряшова Н. Е., Минин С. М., Мирзоянц С. Г., Рыжкова Д. В., Садчиков А. А., Сайфуллина Г. Б., Сергиенко В. Б., Смолярчук М. Я., Старикова Е. В., Сухов В. Ю., Талантов С. В., Темпель М. В., Теффенберг Д. В., Томашевский И. О., Трифонова Т. А., Удодов В. Д., Чернов В. И., Шурупова И. В. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЯДЕРНОЙ КАРДИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ .....	2022;27(12):105-114
Зырянов С. К., Бутранова О. И. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ PCSK9-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ .....	2022;27(11):93-106
Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н. МИНИМАЛЬНЫЕ ДОЗЫ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ, УЧАЩАЮЩИЕ СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РИСК ОТ МНОЖЕСТВЕННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТОМОГРАФИЙ НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19? .....	2022;27(3):107-114
Крючкова Н. М., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ .....	2022;27(10):107-111
Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С. КРАТКИЙ ОБЗОР ОБНОВЛЕНИЙ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ 2021 ГОДА .....	2022;27(2):97-105
Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С., Ларин В. Г., Вартанян Е. А. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ОБНОВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ .....	2022;27(7):183-190
Мамедов М. Н., Бадейникова К. К., Каримов А. К. МИШЕНИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОМОРБИДНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	2022;27(11):115-120
Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФНОГО АЛЛЕЛЬНОГО ВАРИАНТА RS2230806 ГЕНА AVCA1 ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	2022;27(10):102-106
Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н., Замятин К. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСНОВАННЫХ НА МАЙНДФУЛНЕС МЕТОДОВ ПСИХОТЕРАПИИ, РЕЛАКСАЦИИ И РЕДУКЦИИ СТРЕССА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРЕГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР .....	2022;27(9):134-141
Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Унашева А. И., Неклюдова Г. В., Карпов Р. С. РАЗВИТИЕ ДЕТСКОГО СЕРДЦА И КОНТРАКТЛЬНОСТЬ ОТ ВНУТРИУТРОБНОГО ДО ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА .....	2022;27(1):89-94
Полякова О. А., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И/ИЛИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И COVID-19: ФОКУС НА ЭНДОТЕЛИЙ .....	2022;27(3):92-96
Романова М. В., Пузенко Д. В. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЯХ, ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. ФОКУС НА ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ .....	2022;27(3):97-106
Слепцов А. А. КЛЕТОЧНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ .....	2022;27(10):96-101
Сытая Ю. С. КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ВИТАМИНА D И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ .....	2022;27(1):95-103

Терешина О. В., Дмитриев О. В.

НОВЫЕ И ТРАДИЦИОННЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ..... 2022;27(8):118-125

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

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 ..... 2022;27(6):93-99

Алиева Э. Х., Сыромятникова Л. И., Эрлих А. Д., Шелудько В. С.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: АНАЛИЗ ДАННЫХ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА "СИРЕНА" ..... 2022;27(7):127-134

Аншелес А. А., Сергиенко В. Б., Сеницын В. Е., Вахромеева М. Н., Коков А. Н. и др.

АНАЛИЗ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОБЪЕМОМ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО СЕКТОРА МЕЖДУНАРОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ INCAPS COVID 2 ПОД ЭГИДОЙ МЕЖДУНАРОДНОГО АГЕНТСТВА ПО АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ ..... 2022;27(9):7-15

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О. и др.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФЕКЦИИ ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2" ..... 2022;27(9):16-30

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Ребров А. П., Терещенко С. Н.,

Чесникова А. И., Вайсберг А. Р., Григорьева Н. Ю., Огурлиева Б. Б., Фомин И. В., Фролова И. А., Бадина О. Ю., Вилкова О. Е., Заречнова Н. В., Камардина Н. А., Королева Е. В., Мазалов К. В., Соловьева Д. В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (СУБАНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2") ..... 2022;27(3):9-17

Архипов М. В., Марков Н. С., Божко Я. Г., Ушенин К. С., Соловьева О. Э.

ИМЕЕТ ЛИ СМЫСЛ ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ВО ВРЕМЯ РЕГИСТРАЦИИ ЭПИЗОДА АРИТМИИ В СТРУКТУРЕ ЗАПИСИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ? ..... 2022;27(7):26-36

Афонькина М. В., Мартынова О. Ю., Назарова С. С., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш.,

Рамазанова Т. Ш., Рошковская Л. В., Жарова А. С., Тришин В. С., Каргатова Г. Ю., Яхнис Е. Я., Пивоваров А. А., Хетагуров М. А., Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В.

ПРЕДИКТОРЫ РЕТРОМБОЗА И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПОСЛЕ ТРОМБЭКТОМИИ ИЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ..... 2022;27(12):50-56

Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Плисюк А. Г., Орлова Я. А.

КОМПЛЕКСНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С НАБОРОМ В ИССЛЕДОВАНИЕ ..... 2022;27(2):21-28

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1 ЛОКАЛЬНЫМИ ЖИРОВЫМИ ДЕПО РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ..... 2022;27(4):32-39

Белов Ю. В., Устинова А. С., Ю. Г. Х., Кравчук В. Н., Виноградов Р. А., Коротких А. В., Шматов Д. В., Гаврилов В. Ю.,

Крашенинникова Е. А., Морозов Д. Ю., Захарьев А. Б., Сухоручкин П. В., Матусевич В. В., Лидер Р. Ю., Захарова К. Л., Багдавадзе Г. Ш., Жарова А. С., Луценко В. А., Султанов Р. В., Беликов А. В., Ермаков В. С., Казанцев А. Н.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ..... 2022;27(4):54-65

Богданова Р. С., Щекочихин Д. Ю., Суворов А. Ю., Волель Б. А., Фомичева А. В., Белова С. С., Овсянникова В. В., Гогниева Д. Г.,

Копылов Ф. Ю. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ..... 2022;27(7):121-126

Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Махинова М. М., Давтян К. В.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ..... 2022;27(7):111-120

Вайсберг А. Р., Фомин И. В., Поляков Д. С., Омарова Ю. В.

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ III-IV ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА ..... 2022;27(3):45-51

Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г.

НЕКОМПАКТНАЯ И ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ..... 2022;27(10):40-56

Васичкина Е. С., Алексеева Д. Ю., Горожанкина Е. Ю., Крестелева А. С., Кофейникова О. А., Первунина Т. М.

НОВЫЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ НАГРУЗОЧНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТОВ ..... 2022;27(7):37-46

Вачев А. Н., Терешина О. В., Дмитриев О. В., Белкин Ю. С., Лебедев П. А.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВЫСОКОГО РИСКА ..... 2022;27(12):57-63

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ В ПОПУЛЯЦИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ АМЕРИКИ ..... 2022;27(9):37-41

Винтер Д. А., Мустафина С. В., Рымар О. Д., Авдеева Е. М., Щербакова Л. В., Малютина С. К. ВКЛАД ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ НЕЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ ПО ДАННЫМ ДВЕНАДЦАТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ .....	2022;27(5):30-37
Вискер Я. Ю., Молчанов А. Н. СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОРОНАРНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ ПРИ ДИФфуЗНОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА .....	2022;27(9):59-67
Гаврилов Д. В., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Корсаков И. Н., Гусев А. В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАЛИЧИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ ПРИ ПОМОЩИ МОДЕЛИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ .....	2022;27(4):40-47
Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Авалян А. А., Саидова М. А., Акчури Р. С. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДВУМЕРНОМ РЕЖИМЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ СВЯЗИ НАРУШЕНИЯ ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ .....	2022;27(7):47-53
Гафаров В. В., Громова Е. А., Панов Д. О., Гагулин И. В., Гафарова А. В. ДИНАМИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СНА (2003-2018ГГ) И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ 45-64 ЛЕТ В РОССИИ/СИБИРИ .....	2022;27(5):49-55
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 .....	2022;27(6):42-47
Германова О. А., Германов А. В., Щукин Ю. В. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ МАКСИМАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ МЕЖДУ КАРДИОЦИКЛАМИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ .....	2022;27(7):54-59
Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мамарина А. В., Белокурова А. В., Мартыанова Л. У., Петелина Т. И. БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2022;27(7):83-89
Гончарова И. А., Панфилов Д. С., Беляева С. А., Козлов Б. Н., Назаренко М. С. СТРУКТУРА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ АНЕВРИЗМЕ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ .....	2022;27(12):64-73
Гордеева М. С., Сердюкова И. А., Красичков А. С., Пармон Е. В. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ (ФРАГМЕНТАЦИЯ QRS-КОМПЛЕКСА, ФЕНОМЕН РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ И ДР.) КАК МАРКЕРЫ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....	2022;27(7):15-25
Горячева О. Г., Козиолова Н. А. ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В МОЧЕ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА .....	2022;27(2):62-69
Гракова Е. В., Кольева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Завадовский К. В. РОЛЬ ГУМОРАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С НЕОККЛЮЗИРУЮЩИМ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ .....	2022;27(10):57-63
Гракова Е. В., Кольева К. В., Тепляков А. Т., Исаков Л. К., Синькова М. Н., Тарасов Н. И. РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	2022;27(7):76-82
Григорьева Н. Ю., Синичкина А. А., Самолук М. О., Колосова К. С., Королева Е. В., Кондакова Е. В., Ведунова М. В. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19 .....	2022;27(3):67-73
Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л. ПРОФИБРОТИЧЕСКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ .....	2022;27(10):32-39
Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Горбатовская Е. Е., Фанаскова Е. В., Иванов С. В., Стасев А. Н., Зинец М. Г., Барбараш О. Л. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТОВ ПУТИ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ DE NOVO В ЖИРОВОЙ ТКАНИ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	2022;27(12):32-40
Давтян К. В., Топчян А. Г., Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Драпкина О. М. ВЛИЯНИЕ SRAR ТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА, ПЕРЕНЕСШИХ КАТЕТЕРНУЮ ИЗОЛЯЦИЮ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН .....	2022;27(7):105-110
Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Карпов Р. С., Овчарова П. А. КОНКОРДАНТНОСТЬ МАССЫ ТЕЛА СУПРУГОВ И ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА СУПРУГА НА ФОРМИРОВАНИЕ РИСКА СМЕРТИ (27-ЛЕТНЕЕ КОГОРТНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) .....	2022;27(5):84-89
Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Куценко В. А., Рыжакова Л. Н., Емельянов А. В., Марданов Б. У., Концевая А. В. ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ВАКЦИНАЦИИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	2022;27(3):18-25
Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Серпитис П., Сейсембеков Т. З., Мехтиев С. Х., Муркамилов И. Т., Яровая Е. Б. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА У ЛИЦ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ДРУГИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИИ И СТРАНАХ БЛИЖНЕГО ЗАРУБЕЖЬЯ ВО ВРЕМЯ КАРАНТИНА И САМОИЗОЛЯЦИИ .....	2022;27(3):74-81

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. ЭПИКАРДИАЛЬНОЕ ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ .....	2022;27(3):39-44
Друк И. В., Кореннова О. Ю., Юхина Ю. Е., Савченко М. В., Мацяускас Н. А., Шукиль Л. В. ГИПОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ СТАТИНАМИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В КРАТКОСРОЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ .....	2022;27(10):64-70
Ерина А. М., Усольцев Д. А., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Толкунова К. М., Алиева А. С., Ротарь О. П., Артемов Н. Н., Шальнова С. А., Конради А. О., Драпкина О. М., Бойцов С. А., Шляhto Е. В. ПОТРЕБНОСТЬ В НАЗНАЧЕНИИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: СРАВНЕНИЕ ШКАЛ SCORE И SCORE2 (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ) .....	2022;27(5):7-13
Ефанов А. Ю., Шалаев С. В., Петров И. М., Василькова Т. Н., Ефанова С. А., Исакова Д. Н., Шоломов И. Ф., Стогний Н. Ю., Дороднева Е. Ф., Трошина И. А., Волкова С. Ю., Абатурова О. В., Сафиуллина Э. М. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ВЕРОЯТНОСТЬЮ ЕЕ КОНТРОЛЯ И ДРУГИМИ ФАКТОРАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ "ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ФАКТОРОВ РИСКА В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ" (ЭССЕ-РФ) .....	2022;27(5):14-21
Жабина Е. С., Тулинцева Т. Э., Трешкур Т. В. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМИ В ПЕРИОДЫ БОДРСТВОВАНИЯ ПРИ МОНИТОРИРОВАНИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ .....	2022;27(7):90-98
Закарьяев А. Б., Виноградов Р. А., Сухоручкин П. В., Бутаев С. Р., Бахитов Т. Э., Дербилов А. И., Ураков Э. Р., Барышев А. Г., Порханов В. А. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НОВОГО СПОСОБА БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ .....	2022;27(8):32-41
Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Какаджикова Д. Г., Голованова У. В., Вараксин Г. А. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МОБИЛЬНЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ БОРЬБЫ С КУРЕНИЕМ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ .....	2022;27(9):42-48
Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО И НЕИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА .....	2022;27(12):14-19
Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Кучин И. В., Саидова М. А., Колегаев А. С., Макеев М. И., Саличкин Д. В., Лепилин П. М., Марголина А. А., Бойцов С. А., Акчурин Р. С. ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ПЛАСТИКА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПО МЕТОДУ "КРАЙ-В-КРАЙ" У БОЛЬНЫХ С МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ "MITRACLIP RUSSIA") .....	2022;27(2):83-91
Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Юдина Ю. С., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Конради А. О. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОКОНТАКТНЫХ КАТЕТЕРНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА .....	2022;27(2):70-82
Кавешников В. С., Трубаева И. А., Серебрякова В. Н. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ, В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА .....	2022;27(5):64-70
Казанцев А. Н., Хасанова Д. Д., Алпацкая А. Д., Коротких А. В., Джанелидзе М. О., Русакова М. А., Харчилава Э. У., Сулименко М. В., Луценко В. А., Султанов Р. В., Ализада Ф. Р., Мелешин Е. О., Гинзбург Е. Р., Гофман А. Э., Алексеева Е. О., Лидер Р. Ю., Пивоваров А. А., Закарьяев А. Б., Багдавадзе Г. Ш., Макоева М. М., Климова А. И., Жарова А. С., Чернявцев И. А., Абрамов О. О., Захарова К. Л., Раджабов И. М., Кармоков И. А., Куклев А. П., Солотенкова К. Н., Пачкория М. Г., Семьин И. С., Костенков А. А., Черных К. П. CAROTIDSCORE.RU — СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ .....	2022;27(5):90-98
Каменская О. В., Клинова А. С., Логинова И. Ю., Поротникова С. С., Волкова И. И., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБЭНДАРТЕКТОМИЮ ИЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ .....	2022;27(8):42-48
Карасева А. А., Евдокимова Н. Е., Стрюкова Е. В., Худякова А. Д., Логвиненко И. И. АССОЦИАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ Г. НОВОСИБИРСКА .....	2022;27(9):31-36
Каретникова В. Н., Хорлампенко А. А., Осокина А. В., Кочергина А. М., Поликутина О. М., Голубовская Д. П., Олейник И. Р., Барбараш О. Л. РОЛЬ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	2022;27(12):42-49
Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Левин П. А., Беленков Ю. Н. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА .....	2022;27(11):14-21
Козиолова Н. А., Горячева О. Г., Лицингер И. Ф. ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА .....	2022;27(2):53-61
Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Сарлыков Б. К., Кабельо Ф. Э., Баярсайхан М., Диане М. Л., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗАСТОЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	2022;27(2):29-35
Концевая А. В., Веретенникова А. В., Розанов В. Б., Худяков М. Б., Драпкина О. М. ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВОГО ГОДА АМБУЛАТОРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА (ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) .....	2022;27(5):56-63

Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концева А. В., Черник Т. А., Токмачев Р. Е. УРОВЕНЬ И СВЯЗИ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА, КОДИРУЕМОГО ГЕНОМ 2, С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	2022;27(5):78-82
Курбанов С. К., Власова Э. Е., Васильев В. П., Галаяудинов Д. М., Ильина Л. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ .....	2022;27(1):29-34
Ласкова А. И., Лопатин Ю. М. ВАЛИДНОСТЬ И НАДЕЖНОСТЬ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА УРОВНЯ ЗНАНИЙ ОБ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА CADE-Q II .....	2022;27(4):48-53
Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Борцова М. А. РОЛЬ АКТИВНОСТИ ЭРГОРЕФЛЕКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ .....	2022;27(6):86-92
Лёвина В. Д., Полтавская М. Г., Чомахидзе П. Ш., Мещеряков А. А., Болотина Л. В., Дешкина Т. И., Валиулина Д. С., Герасимов А. Н., Андреева О. В., Шмелева А. А., Фашафша З. З. А., Левшина А. Р., Седов В. П. ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТРОПОНИН I КАК ПРЕДИКТОР ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАРДИОТОКСИЧНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НИЗКИМ И ПРОМЕЖУТОЧНЫМ РИСКОМ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ .....	2022;27(11):7-13
Лосик Д. В., Фишер Е. В., Михеенко И. Л., Никитин Н. А., Минин С. М., Белобородов В. В., Романов А. Б. РОЛЬ КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ И ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2022;27(4):66-72
Лукьянов М. М., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Макаева А. Н., Окшина Е. Ю., Сгибнева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М. ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (ДАННЫЕ РЕГИСТРА ТАРГЕТ-ВИП) .....	2022;27(3):60-66
Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	2022;27(8):56-64
Максимова Ж. В., Максимов Д. М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ПРИНЦИПАМ ЛЕЧЕНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ .....	2022;27(5):72-77
Малишевский Л. М., Зубарев С. В., Гурценков А. В., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Малишевская Д. С., Зайцев В. В., Гордеев М. Л., Лебедев Д. С. АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ДО И ПОСЛЕ СЕПТАЛЬНОЙ МИОЭКТОМИИ. НОВЫЙ КРИТЕРИЙ ПРОКСИМАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА .....	2022;27(7):9-14
Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Сметнев С. А., Лимонова А. С., Жарикова А. А., Зайченко М., Раменский В. Е., Драпкина О. М. ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL И РИСК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	2022;27(10):22-26
Миклишанская С. В., Орловский А. А., Чигинева В. В., Карлова Н. А., Мукинова М. Д., Мазур Н. А. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ БИОИМПЕДАНСНОГО МЕТОДА .....	2022;27(1):54-61
Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Бикбова Н. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Тиммербаев А. В., Аргир И. А. ГОСПИТАЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ .....	2022;27(8):50-55
Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л., Вонский М. С., Данилова И. А., Сидорин В. С., Моисева О. М., Конради А. О. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 .....	2022;27(7):147-157
Моисеева А. Г., Серова Н. Ю., Шайхутдинова Р. А., Жарова А. С., Коротких А. В., Лидер Р. Ю., Казанцев А. Н. ТРОМБОЗЫ У НЕВАКЦИНИРОВАННЫХ И ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ВАКЦИНОЙ "СПУТНИК V" (ГАМ-КОВИД-ВАК), ИНФИЦИРОВАННЫХ COVID-19 .....	2022;27(7):135-141
Московских Т. В., Сморгон А. В., Арчаков Е. А., Усенков С. Ю., Баталов Р. Е., Попов С. В. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАТЕТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЙ .....	2022;27(7):99-104
Мочула А. В., Кольева К. В., Мальцева А. Н., Гракова Е. В., Гуля М. О., Гусакова А. М., Завадовский К. В. РЕЗЕРВ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....	2022;27(2):44-52
Мочула О. В., Сулейманова А. С., Сухарева А. Е., Рябов В. В., Завадовский К. В. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....	2022;27(11):30-38
Муромцева Г. А., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Айду Э. А., Капустина А. В., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А. ПРОГНОЗ ВЫЖИВАНИЯ У ЛИЦ С УВЕЛИЧЕННЫМ ПРОСТРАНСТВЕННЫМ УГЛОМ QRS-T НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ .....	2022;27(9):49-58
Мырзаматова А. О., Концева А. В., Полупанов А. Г., Алтымышева А. Т., Каширин А. К., Сиротко М. Л., Драпкина О. М. РЕЗУЛЬТАТЫ 7-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ ИНТЕРЭПИД: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБЩУЮ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СМЕРТНОСТЬ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ И КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ .....	2022;27(5):38-48
Налесник Е. О., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А., Репин А. Н. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ACE С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЛАНОВЫЕ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА .....	2022;27(10):7-15

Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Архипов М. В., Галявич А. С., Козиолова Н. А., Ложкина Н. Г., Резник Е. В., Саласюк А. С., Фролов М. Ю., Чесникова А. И., Чумачек Е. В., Шагина Л. А. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РУТИННОЙ ПРАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ЧАСТЬ II .....	2022;27(2):9-20
Николаева А. М., Рябова Т. Р., Соколов А. А., Рябов В. В. ИЗМЕНЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ДВАДЦАТИ ЛЕТ КЛИНИКО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ С РАННИМ ПОСТИНФАРКТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST .....	2022;27(12):7-13
Новикова А. И., Полтавская М. Г., Павлова М. Г., Чомахидзе П. Ш., Сотников В. М., Потемкина Н. А., Быкова А. А., Салпагарова З. К., Фашафша З. З. А., Соболева Т. В., Андреева О. В., Желудкова О. Г., Андреев Д. А. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ КРАНИАЛЬНЫХ И КРАНИОСПИНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ДЕТСТВЕ .....	2022;27(11):50-56
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 .....	2022;27(6):100-107
Певзнер Д. В., Семенова А. А., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Комаров А. Л., Меркулов Е. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИМПЛАНТАЦИИ ОККЛЮЗИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМ И ГЕМОРАГИЧЕСКИМ РИСКОМ .....	2022;27(8):20-31
Петлин К. А., Косовских Е. А., Черных Ю. Н., Козлов Б. Н. ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТЕЗА В АОРТАЛЬНУЮ ПОЗИЦИЮ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ .....	2022;27(8):8-12
Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В., Беляев Ю. Г., Толмачева А. В. ВЗАИМОСВЯЗИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ПАРАМЕТРОВ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ФОКУС НА ГАЛЕКТИН-3 .....	2022;27(4):73-78
Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Покровская А. Е., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Шведов И. И., Ванина Д. Д. ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 (COVID-19) .....	2022;27(7):142-146
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 .....	2022;27(6):64-69
Полянская Е. А., Сидорова К. В., Оберина А. П., Лидер Р. Ю., Коротких А. В., Бегларян Ж. Г., Снигур А. А., Мухторов О. Ш., Лебедев О. В., Голохвастов С. В., Артюхов С. В., Агеев И. И., Рогова А. А., Каличкин И. А., Казанцев А. Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРОМБЭКТОМИИ ИЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И РАЗНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	2022;27(11):40-48
Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Маслова М. Ю., Ковалевская Е. А., Сванадзе А. М., Селиванова Г. Б. СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ СОЛИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ .....	2022;27(2):92-96
Ротарь О. П., Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Толкунова К. М., Горшечная А. Р., Коваленко К. А., Смирнова Е. А., Беленикина Я. А., Бикушова И. В., Керчева М. А., Сваровская А. В., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Щербина П. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Левшин А. В., Шабельский А. О., Железняк Е. И., Карташова Е. А., Шарапова Ю. А., Черных Т. М., Деревянченко М. В., Федотов В. В., Шапошникова М. Ю., Макеева Е. Р., Улитина О. В., Мензоров М. В., Доля Е. М., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ АКЦИИ СКРИНИНГА МММ2021 .....	2022;27(4):7-13
Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П., Семёнов В. Ю. ИШЕМИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ О СМЕРТИ .....	2022;27(1):22-28
Сваровская А. В., Аржаник М. Б., Гарганеева А. А. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НОВОГО ИНДЕКСА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ METS-IR В РАЗВИТИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ, И С НАЛИЧИЕМ ОЖИРЕНИЯ .....	2022;27(10):77-83
Сваровская А. В., Трубочева О. А., Переверзев С. В., Гарганеева А. А. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ .....	2022;27(1):48-53
Сваровская А. В., Шабельский А. О., Левшин А. В. ИНДЕКС КОМОРБИДНОСТИ ЧАРЛСОНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 .....	2022;27(3):26-31
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 .....	2022;27(6):36-41
Семенюта В. В., Максимов Н. И., Анисимов С. В., Рыков В. В., Мыкольников А. В., Назаров С. Б. ДИНАМИКА КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ МВ В КОНТЕКСТЕ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА .....	2022;27(10):71-76
Семенюта В. В., Мыссыев М., Сотников А. В., Яковлев Д. А., Эльмаджи Р. В., Битиева А. М., Доленко О. В. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ТРОПОНИНА Т ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ .....	2022;27(8):75-79
Силкина С. Б., Антропова О. Н., Осипова И. В. СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКО-НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	2022;27(4):14-19

Симонян М. А., Калюта Т. Ю., Генкал Е. Н., Посненкова О. М., Гриднев В. И. ПРЕДТЕСТОВАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА КАК ФАКТОР ОПТИМИЗАЦИИ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	2022;27(1):35-41
Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю., Хрячкова О. Н., Асанов М. А., Понасенко А. В. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	2022;27(10):27-31
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 .....	2022;27(6):20-27
Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Т. А., Мавиа Э. А. А., Беликина Д. В., Малышева Е. С., Мельниченко О. В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ДИСГЛИКЕМИЯМИ .....	2022;27(3):32-38
Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАЛЬЦИНИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ РЕГИСТРА ПРОГНОЗ ИБС .....	2022;27(1):42-47
Трофимова Е. А., Киреева В. В., Усольцев Ю. К., Кирильчик С. В., Лепехова С. А., Апарцин К. А. СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ДНК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ .....	2022;27(4):20-24
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 .....	2022;27(6):56-63
Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Орбеладзе Н. В., Ходырева А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. ИНТЕГРИРОВАННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ .....	2022;27(1):9-21
Фашафша Э. З. А., Чомахидзе П. Ш., Меситская Д. Ф., Суворов А. Ю., Секачева М. И., Поддубская Е. В., Тюканова Е. С., Санькова М. В., Озова М. А., Левина В. Д., Андреев Д. А., Копылов Ф. Ю. ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИНАМИКИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ .....	2022;27(11):22-28
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 Г-ПРОДУЦИРУЮЩИХ Т-ХЕЛПЕРОВ 17 (ТХ17/1) В КРОВИ МУЖЧИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В АНАМНЕЗЕ .....	2022;27(6):70-76
Фролова И. А., Тарловская Е. И., Романов С. В., Абаева О. П., Фролов А. А. ВЛИЯНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19 .....	2022;27(3):52-59
Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Вишневецкий А. А., Шекунова О. И. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ИХ СООТНОШЕНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА ST .....	2022;27(8):66-74
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 СЕКМЕНТА ST .....	2022;27(6):77-85
Чернявина А. И., Козиолова Н. А. РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....	2022;27(2):36-43
Чилингарян А. Л., Тунян Л. Г., Адамян К. Г., Тумасян Л. Р., Кждрян О. К., Сисакян Д. Г., Асатрян А. А., Зелвеян П. А. ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ПРЕДИКТОР ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНЫМ ВЫРАЖЕННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ И СОХРАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....	2022;27(7):70-75
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 .....	2022;27(6):28-35
Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Груздева О. В., Затеев А. В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОЖИРЕНИИ .....	2022;27(4):25-31
Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Лебедева В. К., Гасимова Н. З., Лебедев Д. С., Соловьёва О. Э. ОЦЕНКА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ЗАДЕРЖКИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КВАДРИПОЛЯРНЫМИ СИСТЕМАМИ В ДОЛГОСРОЧНОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ НАБЛЮДЕНИИ .....	2022;27(7):60-69
Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И., Руф Р. Р., Филоненко И. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И АССОЦИАЦИЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В КРУПНОМ СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ .....	2022;27(5):22-29
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., Недогада 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 .....	2022;27(6):9-19
Шишкова Д. К., Матвеева В. Г., Маркова В. Е., Хрячкова О. Н., Индукаева Е. В., Шабаяев А. Р., Фролов А. В., Кутихин А. Г. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОИОНОВ КАК СКРИНИНГОВОГО МАРКЕРА МИНЕРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК .....	2022;27(12):20-31
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 .....	2022;27(6):48-54

Энгиноев С. Т., Кондратьев Д. А., Зеньков А. А., Магомедов Г. М., Рашидова Т. К., Абдурахманов А. А., Чернов И. И., Тарасов Д. Г. ДИСФУНКЦИЯ ЛЕГОЧНОГО ГОМОГРАФТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РОССА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА .....	2022;27(8):13-19
Яхонтов Д. А., Останина Ю. О., Конончук В. В., Гуляева Л. Ф., Калинина Т. С., Алексеёнок Е. Ю., Колягина М. К. УРОВЕНЬ МИКРО-РНК У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ .....	2022;27(10):16-21

#### ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА. ПРЕСС-РЕЛИЗ .....	2022;27(8):95-96
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ТЕРРИТОРИИ ЮЖНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА. ПРЕСС-РЕЛИЗ .....	2022;27(8):97-98

#### СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Лопатин Ю. М., Арутюнов Г. П., Аметов А. С., Агеев Ф. Т., Анциферов М. Б., Барбараш О. Л., Виллевалде С. В., Виноградова Н. Г., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Лебедева А. Ю., Недогода С. В., Салухов В. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Халимов Ю. Ш., Черкашин Д. В. ПРИМЕНЕНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБСУЖДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ EMPULSE .....	2022;27(3):82-91
Шляхто Е. В., Конради А. О., Звартау Н. Э., Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Михайлов Е. Н., Баранова Е. И., Галявич А. С., Дупляков Д. В., Саласюк А. С., Галагудза М. М. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА АВТОНОМНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КАК СТРАТЕГИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, НАРУШЕНИЙ РИТМА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	2022;27(9):92-104
Чернявский М. А., Иртюга О. Б., Янишевский С. Н., Алиева А. С., Самочерных К. А., Абрамов К. Б., Вавилова Т. В., Лукьянчиков В. А., Курапеев Д. И., Ванюркин А. Г., Чернова Д. В., Шелуханов Н. К., Козленок А. В., Кавталадзе З. А., Малеванный М. В., Виноградов Р. А., Хафизов Т. Н., Иванова Г. Е., Жуковская Н. В., Фокин А. А., Игнатъев И. М., Карпенко А. А., Игнатенко П. В., Астапов Д. А., Семенов В. Ю., Порханов В. А., Крылов В. В., Усачев Д. Ю., Светликов А. В., Алекия Б. Г., Акчурин Р. С., Чернявский А. М., Конради А. О., Шляхто Е. В. РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ .....	2022;27(11):76-86

ЛАГ прогрессирует незаметно<sup>1</sup>

## ВРЕМЯ БЕСЦЕННО... ДОБАВЬТЕ АПБРАВИ

На **42%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при добавлении в качестве второго препарата к монотерапии иФДЭ-5<sup>2,3</sup>

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при раннем добавлении\* в тройной комбинированной терапии<sup>4</sup>

7-летняя выживаемость пациентов составляет **63%**<sup>5</sup>

### ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АПБРАВИ. РУ № ЛП-007284, ЛП-005577

**Торговое наименование:** Апбрави. **Международное непатентованное наименование:** селексипаг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания:** Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания включало: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, или другие случаи прогрессирования заболевания (снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии). Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врожденным пороком сердца. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врожденные или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами СYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** у пациентов с артериальной гипертонией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у пациентов с гипертонией и у женщин детородного возраста. **Способ применения и дозы:** Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером), заливая водой. **Титрование дозы.** Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мг два раза в день до 1600 мг два раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза - 200 мг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. **Побочное действие:** наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, миалгия, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. Также отмечались: анемия, снижение гемоглобина, гипертиреоз, снижение концентрации ТТГ в крови, снижение аппетита, снижение веса, синусовая тахикардия, артериальная гипотензия, назофарингит, заложенность носа, боль в животе, кожная сыпь, крапивница, эритема, боль. **Особые указания:** Селексипаг обладает вазодилатирующими свойствами, которые могут приводить к снижению давления крови в сосудах. До назначения Апбрави следует оценить, могут ли определённые патологические состояния у пациента ухудшиться вследствие вазодилатирующих эффектов селексипага. В случае появления симптомов гипертиреоза рекомендованы исследования функции щитовидной железы. В случае появления признаков отёка лёгких при приёме Апбрави, пациент должен быть обследован на предмет веноокклюзионной болезни лёгких у пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день. Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

**Литература:** 1. Lau EMT et al. Nat Rev Cardiol 2015; 12(3): 143-155. 2. Lang IM et al. Paper presented at: European Society of Cardiology International Congress 2015; August 29-September 2, 2015; London, United Kingdom. Abstract P-2365. 3. Sitbon O et al; GRIPHON Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2522-2533. 4. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selezipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18(1):37-47. 5. Galis, N et al (2021). Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selezipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение: № ЛП-007284, ЛП-005577. \* при добавлении пациентам с ФК II.

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия  
121614, г. Москва, ул. Крылатская д.17, корп. 2  
Тел.: +7 495 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58  
Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com

CP-313945 апрель 2022

# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ  
не достигают целевого  
уровня ХС ЛНП  
на текущей\* терапии<sup>1</sup>

Снижение уровня ХС ЛНП  
на **1 ммоль/л** снижает  
риск сердечно-сосудистых  
катастроф\*\* на **22%<sup>2</sup>**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». Ч16825/GENMED/DIG/0322/0

Группа компаний «Новartis» в России.  
Ленинградский проспект, д.70,  
г. Москва, 125315, Россия.  
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.  
russia.novartis\_group@novartis.com  
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.  
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые  
заболевания. \* липидснижающей, \*\* инфаркта миокарда  
и ишемического инсульта  
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.  
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.  
Гипотетический пациент