

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Отдаленная выживаемость больных, перенесших ОНМК, в различных возрастных группах

Прогностическая значимость предикторов в формировании смертности от ССЗ и от всех причин (27-летнее когортное проспективное исследование)

Ассоциация гипертриглицеридемии с ФР сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким риском

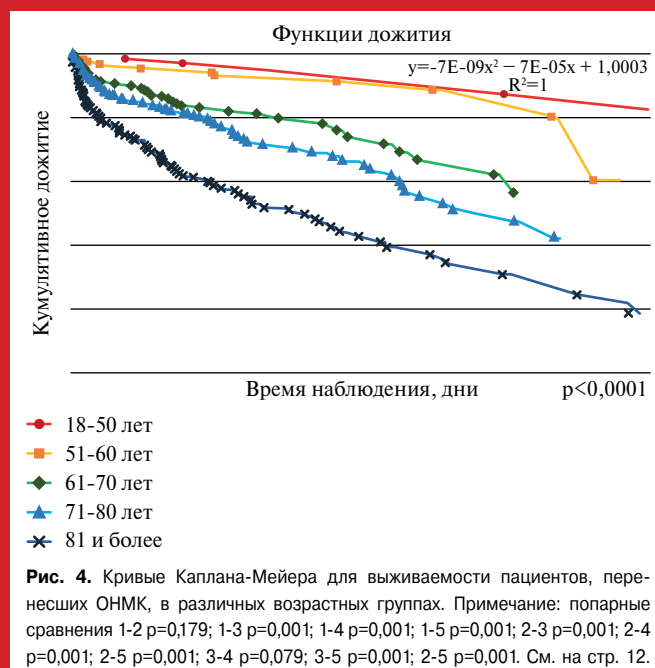
Ассоциация нарушений миокардиального кровотока и резерва с ФР у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА

Проблемные аспекты компенсации дефицита железа

Госпитальные исходы ИМпСТ у пациентов, перенесших COVID-19

Возможности липидных клиник в выявлении лиц пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность



В ФОКУСЕ:

Эпидемиология и факторы риска.

Общественное здоровье и организация здравоохранения

БРИЛИНТА®
БЕСПЛАТНО
НА 24 МЕСЯЦА*

БРИЛИНТА®

ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ*
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
У ПАЦИЕНТОВ
С ИБС
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ
ИМ
В АНАМНЕЗЕ*



* Тикагрелор 90 мг в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) vs клопидогрел в составе ДАТ у пациентов с ОКС¹ или тикагрелор 60 мг в составе ДАТ vs монотерапия аспирином у пациентов со стабильной ИБС и высоким ишемическим риском^{4,5,6}

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

Брилинта®
Тикагрелор

БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острыми коронарными синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая пациентов, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровоизлияние. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Печеночная недостаточность тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения в данной группе пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предположительная к развитию кровотечения (например, в связи с недавней хирургической операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечения (например, пероральными антикоагулянтами и/или фибринолитиками) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, вызывающими брадикардию. Пациенты с брадикардией и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гипертонической или подгипертонической артерией. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом или хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать АСК (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® изучался в двух крупных исследованиях по изучению исходов (PLATO и PEGASUS), в которых приняли участие более 39000 пациентов. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/100), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы); нечасто – кровоизлияние из опухоли. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечения, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперурикемия; часто – податер/податерический артрит. Нарушения похоти: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, обморок, головная боль; нечасто – внутричерепное кровоизлияние. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – кровоизлияние в ухо. Нарушения со стороны органов зрения: часто – одностороннее зрение; нечасто – кровоизлияние в сетчатку. Нарушения со стороны дыхательной системы: нарушения со стороны органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровоизлияние из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровоизлияние, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пододермальная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – кровоизлияние в мышцы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровоизлияние из половых путей. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – кровоизлияние после проведения манипуляций, травматические кровоизлияния. Дата утверждения – 16.11.2021.

БРИЛИНТА® 60 мг (тикагрелор) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: ЛП-003779. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Препарат Брилинта®, применяемый одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показан для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) и высоким риском атеротромботических осложнений; для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому вспомогательному веществу препарата. Активное патологическое кровоизлияние. Внутреннее кровоизлияние в анамнезе. Нарушения функции печени тяжелой степени. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения в данной группе пациентов). Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: Предположительная к развитию кровотечения (например, в связи с недавней хирургической операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) или повышенный риск травмы. Сопутствующая терапия препаратами, повышающими риск кровотечения (например, пероральными антикоагулянтами и/или фибринолитиками) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без электрокардиостимулятора с синдромом слабости синусового узла, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией); совместное применение с препаратами, способными вызвать брадикардию. Пациенты с брадикардией и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в анамнезе. Пациенты в возрасте от 75 лет и старше; пациенты с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью; пациенты, получающие терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II. Пациенты с гипертонической или подгипертонической артерией. Сопутствующая терапия дигоксином; мощными ингибиторами гликопротеина Р и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, верапамилом и хинидином); селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, пароксетином, сертралином и циталопрамом); препаратами, влияющими на гемостаз. Способ применения и дозы: Инфаркт миокарда в анамнезе Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один год и более назад) не требуется нагрузочная доза препарата Брилинта®, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Опыт применения препарата Брилинта® 60 мг выше трех лет у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе отсутствует. Пациенты могут начать терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки через один год после инфаркта миокарда, независимо от предшествующей антиагрегантной терапии и от наличия перерывов в терапии. Пациенты, начавшие прием препарата Брилинта® 90 мг два раза в сутки в период ОКС, через один год могут продолжить терапию препаратом Брилинта® 60 мг два раза в сутки без перерывов. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство Пациентам в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД2, без инфаркта миокарда и (или) инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ, не требуется нагрузочная доза, рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Рекомендуется длительная терапия препаратом Брилинта®, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. Побочное действие: Профиль безопасности препарата Брилинта® оценивали в трех исследованиях фазы 3 (PLATO, PEGASUS и THEMIS), включавших более 58000 пациентов, из которых более 32000 принимали тикагрелор. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или при постмаркетинговом применении препарата Брилинта®, распределены по классу системы органов и частоте развития. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неутонченной частоты (невозможно оценить по полученным данным). Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы); нечасто – кровоизлияние из опухоли. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – кровотечения, связанное с заболеваниями крови. Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперурикемия; часто – податер/податерический артрит. Нарушения похоти: нечасто – спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, обморок, головная боль; нечасто – внутричерепное кровоизлияние. Нарушения со стороны органов зрения: часто – одностороннее зрение; нечасто – кровоизлияние в сетчатку. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечасто – ушное кровоизлияние. Нарушения со стороны дыхательной системы: нарушения со стороны органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка; часто – кровоизлияние из органов дыхательной системы. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – желудочно-кишечное кровоизлияние, диарея, тошнота, диспепсия, запор; нечасто – ретроперитонеальное кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – пододермальная или кожная гематома, кожный зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечные кровоизлияния. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – кровоизлияние из мочевыводящих путей. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – кровоизлияние из половых органов. Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение концентрации креатинина в крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – кровоизлияние после проведения манипуляций, травматические кровоизлияния. Дата утверждения – 17.11.2021.

Ссылки для инструкций по применению: 1. Полную редакцию раздела «С осторожностью» смотрите в полном варианте инструкции. 2. Полную редакцию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции. 3. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. 4. Те, спонтанное, связанное с процедурами или травматическое внутреннее кровоизлияние. 5. Отмечено при постмаркетинговом применении. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс».

1. Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016 г. (переоформлено 24.02.2021). 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <https://grls.minizdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 23.03.2021). 4. Bonaca MP, Bhatt DL, et al. N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1791-800. 5. Steg PG et al. N Engl J Med. 2019;381:1309-1320. 6. Bhatt DL, Steg PG, et al. Lancet. 2019 Sep 28;394(10204):1169-1180. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2019 г. (переоформлено 11.06.2020). 8. Приказ Минздрава России от 09.01.2020 №111/Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. (Загосптренировано в Министре России 24.01.2020 №57272).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс», Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru RU-13789. Дата одобрения: 06.07.2022. Дата истечения: 05.07.2024.

AstraZeneca



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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (2) 2023
издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Галявич 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

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

Козилова 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)

Ревивили 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)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

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

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

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: 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

Instructions for authors:

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

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (2) 2023

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: 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

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М

Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Карпов Р. С.

Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в формировании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин (результаты 27-летнего когортного проспективного исследования)

Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Сергеева О. В., Симхес Е. В., Барабаш И. В., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С.

Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе

Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э.

Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Окончательные результаты

Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабиров И. С., Сабирова А. И., Умурзаков Ш. Э., Юсупов Ф. А., Маанаев Т. И., Гасанов К. А.

Ассоциация гипертриглицеридемии с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском

Мальцева А. Н., Копьева К. В., Мочула А. В., Гуля М. О., Дымбрылова О. Н., Гракова Е. В., Бощенко А. А., Завадовский К. В.

Ассоциация нарушений миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

7

Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

Long-term survival of patients with cerebrovascular accident in different age groups in the REGION-M registry

14

Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Karpov R. S.

Predictive value of cardiovascular risk factors in the formation of cardiovascular and all-cause mortality: results of a 27-year cohort prospective study

20

Evseeva M. E., Eremin M. V., Sergeeva O. V., Simkhes E. V., Barabash I. V., Kudryavtseva V. D., Kryuchkov M. S.

Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university

27

Usova E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Zvartau N. E.

Integrated solution for patients of a very high cardiovascular risk. Final results

42

Murkamilov I. T., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Sabirov I. S., Sabirova A. I., Umurzakov Sh. E., Yusupov F. A., Maanaev T. I., Gasanov K. A.

Association of hypertriglyceridemia with risk factors for cardiovascular and renal complications in individuals with high cardiovascular risk

50

Maltseva A. N., Kop'eva K. V., Mochula A. V., Gulya M. O., Dymbrylova O. N., Grakova E. V., Boshchenko A. A., Zavadovsky K. V.

Association of impaired myocardial flow reserve with risk factors for cardiovascular diseases in patients with nonobstructive coronary artery disease

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

PROBLEMATIC ARTICLE

Макарова Н. А.

Проблемные аспекты компенсации дефицита железа при хронической сердечной недостаточности

60

Makarova N. A.

Problematic aspects of iron deficiency compensation in heart failure

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE MANAGEMENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Ким З. Ф., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М.

Возможности липидных клиник в выявлении пациентов с семейной гиперхолестеринемией

70

Kim Z. F., Galyavich A. S., Sadykova D. I., Nurieva L. M.

Possibilities of lipid clinics in identifying patients with familial hypercholesterolemia

Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С.,
Симакова М. А., Моисеева О. М.
Принципы организации медицинской помощи пациентам
с легочной гипертензией: фокус на преемственность

75 Ryabkov V. A., Vezikova N. N., Goncharova N. S.,
Simakova M. A., Moiseeva O. M.
Principles of healthcare management for patients
with pulmonary hypertension: focus on continuity

КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOVASCULAR SURGERY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Саутина М. С., Соколова А. С., Буторина А. С.,
Пучнина Л. И., Рылский Р. М., Шматов Д. В.,
Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В.,
Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рошковская Л. В.,
Хетагуров М. А., Унгурян В. М., Чернявин М. П.,
Багдавадзе Г. Ш., Палагин П. Д., Сироткин А. А.,
Казанцев А. Н.
"Festina lente" — многоцентровое исследование
по изучению результатов каротидной эндоarterэктомии
в зависимости от скорости выполнения сосудистого шва

82 Sautina M. S., Sokolova A. S., Butorina A. S.,
Puchnina L. I., Rylsky R. M., Shmatov D. V.,
Korotkikh A. V., Lebedev O. V., Artyukhov S. V.,
Mukhtorov O. Sh., Leader R. Yu., Wang Sh., Roshkovskaya L. V.,
Khetagurov M. A., Unguryan V. M., Chernyavin M. P.,
Bagdavadze G. Sh., Palagin P. D., Sirotkin A. A.,
Kazantsev A. N.
"Festina lente" — a multicenter study on the outcomes
of carotid endarterectomy, depending on vessel suturing
speed

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, ИНФАРКТ МИОКАРДА

ISCHEMIC HEART DISEASE AND MYOCARDIAL INFARCTION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Чашин М. Г., Стрелкова А. В., Горшков А. Ю.,
Драпкина О. М.
Госпитальные исходы инфаркта миокарда с подъемом
сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19

94 Chashchin M. G., Strelkova A. V., Gorshkov A. Yu.,
Drapkina O. M.
In-hospital outcomes of ST elevation myocardial infarction
in post-COVID-19 patients

Голухова Е. З., Керен М. А., Завалихина Т. В.,
Булаева Н. И., Акатов Д. С., Сигаев И. Ю., Яхьяева К. Б.,
Колесников Д. А.
Возможности методов машинного обучения
в стратификации операционного риска у больных
ишемической болезнью сердца, направляемых
на коронарное шунтирование

102 Golukhova E. Z., Keren M. A., Zavalikhina T. V.,
Bulaeva N. I., Akatov D. S., Sigaev I. Yu., Yakhyayeva K. B.,
Kolesnikov D. A.
Potential of machine learning methods in operational
risk stratification in patients with coronary artery disease
scheduled for coronary bypass surgery

Кухарчик Г. А., Лебедева О. К., Гайковая Л. Б.
Моноцитарный ответ при инфаркте миокарда у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа

110 Kukharchik G. A., Lebedeva O. K., Gaykova L. B.
Monocyte response in myocardial infarction in patients
with type 2 diabetes

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Якушин С. С.
Предикторы формирования постинфарктной аневризмы
левого желудочка

118 Tishkina I. E., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S.
Predictors of post-infarction left ventricular aneurysm

Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М

Толпыгина С. Н.¹, Загребельный А. В.¹, Чернышева М. И.², Воронина В. П.¹, Кутишенко Н. П.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Благодатских С. В.¹, Лукьянов М. М.¹, Окшина Е. Ю.¹, Парсаданян Н. Э.², Марцевич С. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Изучить двухлетнюю выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в различных возрастных группах.

Материал и методы. В амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар) были включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012г — 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Все больные были распределены на 5 возрастных групп: гр. 1 от 18 до 50 лет, n=72 (10,5%), гр. 2 от 51 до 60 лет, n=122 (17,8%), гр. 3 от 61 до 70 лет, n=156 (22,8%), гр. 4 от 71 до 80 лет, n=185 (27,0%) и гр. 5 — 81 год и выше, n=149 (21,8%). Оценивалась выживаемость больных через 2 года наблюдения.

Результаты. Летальность пациентов в период наблюдения значимо увеличивалась с возрастом: в группе 18-50 лет она составила 4%, 51-60 лет — 9,8%, 61-70 лет — 23,7%, 71-80 лет — 34%, 81-100 лет — 55% (p<0,0001). Относительный риск смерти в гр. 2 был 2,3 (нд), 6,8 в гр. 3 (p<0,001), 9,8 в гр. 4 (p<0,0001) и 18,5 в гр. 5 (p<0,0001) по сравнению с гр. 1 — самой молодой. С повышением возраста в исследуемой когорте увеличивалась доля женщин: от 47,2% в гр. 1 до 77,9% в гр. 5 (p<0,0001), однако летальность среди мужчин и женщин в группах не различалась. Пациенты в более старших возрастных группах чаще имели коморбидные заболевания и инвалидность до референсного ОНМК. С увеличением возраста значимо чаще встречался ишемический тип инсульта и реже ТИА (p<0,001).

Заключение. Выживаемость пациентов, перенесших ОНМК, была значимо ниже в старших возрастных группах и не различалась между мужчинами и женщинами.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, регистр, отдаленная выживаемость, летальность, возрастные группы.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская поликлиника № 218 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Толпыгина С. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Чернышева М. И. — врач отделения медицинской профилактики, ORCID: 0000-0002-4631-6997, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отде-

ла профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Благодатских С. В. — к.б.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8445-0153, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Парсаданян Н. Э. — главный врач, ORCID: 0000-0001-7037-8277, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛИС — Люберецкое исследование смертности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РЕГИОН-М — РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, RR — относительный риск.

Рукопись получена 07.10.2022

Рецензия получена 05.12.2022

Принята к публикации 09.12.2022



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5250. doi:10.15829/1560-4071-2023-5250. EDN WCIFIEF

Long-term survival of patients with cerebrovascular accident in different age groups in the REGION-M registry

Tolpygina S. N.¹, Zagrebelsky A. V.¹, Chernysheva M. I.², Voronina V. P.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Blagodatskikh S. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Okshina E. Yu.¹, Parsadanyan N. E.², Martsevich S. Yu.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To study the two-year survival rate of patients with cerebrovascular accident (CVA) in different age groups.

Material and methods. The outpatient part of the REGION-M registry included 684 patients assigned to the City Polyclinic № 64 in Moscow, discharged from

the F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital (Moscow) in the period from January 1, 2012 to April 30, 2017 with a confirmed diagnosis of stroke or transient ischemic attack. All patients were divided into 5 age groups: group 1 — from 18 to 50 years old (n=72 (10,5%)), group 2 — from 51 to 60 years old (n=122 (17,8%)), group 3 —

from 61 to 70 years old ($n=156$ (22,8%)), group 4 — from 71 to 80 years old ($n=185$ (27,0%)) and group 5 — 81 years and above ($n=149$ (21,8%)). Patient survival was assessed after 2 years of follow-up.

Results. The mortality rate of patients during the follow-up period significantly increased with age as follows: in patients of 18-50 years old — 4%, 51-60 years old — 9,8%, 61-70 years old — 23,7%, 71-80 years old — 34%, 81-100 years old — 55% ($p<0,0001$). The relative death risk was 2,3 in group 2 (NA), 6,8 in group 3 ($p<0,001$), 9,8 in group 4 ($p<0,0001$) and 18,5 in group 5 ($p<0,0001$) compared with group 1. With increasing age in the study cohort, the proportion of women increased as follows: from 47,2% in group 1 to 77,9% in group 5 ($p<0,0001$). However, mortality among men and women in the groups did not differ. Patients in older age groups were more likely to have comorbidities and disability before the CVA. With increasing age, ischemic stroke was significantly more common and transient ischemic attack was less common ($p<0,001$).

Conclusion. Mortality of patients who underwent stroke was significantly higher in older age groups and did not differ among men and women.

Keywords: cerebral stroke, registry, long-term survival, mortality, age groups.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²City Polyclinic № 218, Moscow, Russia.

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Chernysheva M. I. ORCID: 0000-0002-4631-6997, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Blagodatskikh S. V. ORCID: 0000-0001-8445-0153, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Parsadanyan N. E. ORCID: 0000-0001-7037-8277, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

stolpygina@gnicpm.ru

Received: 07.10.2022 **Revision Received:** 05.12.2022 **Accepted:** 09.12.2022

For citation: Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Long-term survival of patients with cerebrovascular accident in different age groups in the REGION-M registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5250. doi:10.15829/1560-4071-2023-5250. EDN WCFIEF

Ключевые моменты

- Пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеют высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, но точно не известно, различается ли риск смерти в различных возрастных группах пациентов.
- Пациенты, перенесшие инсульт, имеют более низкую отдаленную выживаемость в старших возрастных группах. Выживаемость не различалась у мужчин и женщин.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из частых причин смерти [1, 2], которая высока как в остром, так и отдаленном периоде [2, 3]. Согласно данным Global Burden of Disease, инсульт является причиной смерти более, чем у 5,5 млн человек в мире ежегодно [1, 2]. Несмотря на то, что опубликовано много исследований выживания после инсульта, только в нескольких из них предоставлена информация о долгосрочном выживании в различных возрастных группах [4]. Так, в Дижонском регистре больных, перенесших ОНМК с 1987 по 2016гг, была установлена достоверная связь отдаленной выживаемости пациентов с возрастом, но не с полом и типом инсульта [5]. Учитывая глобальную тенденцию к старению населения в мире, изучение прогноза жизни пациентов в различных возрастных группах в рамках амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М представляет актуальной задачей.

Key messages

- Patients after cerebrovascular accident have a high risk of cardiovascular death, but it is not known for certain whether the death risk differs in different age groups of patients.
- Patients after stroke have a lower long-term survival in older age groups. Survival did not differ between men and women.

Цель — изучить двухлетнюю выживаемость больных, перенесших ОНМК, в различных возрастных группах.

Материал и методы

Подробно протокол госпитально-поликлинического регистра РЕГИОН был опубликован ранее [6]. Были использованы данные амбулаторной проспективной части регистра РЕГИОН-М, в которую включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012г — 30.04.2017г с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Информация, содержащаяся в амбулаторных картах больных, такая как социально-демографические характеристики, тип перенесенного ОНМК, наличие факторов риска, сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний, факта посещения поликлиники и назначенной в поликлинике лекарственной терапии, вносилась в карту индивидуального наблюдения.

Таблица 1

Демографическая характеристика больных различных возрастных групп, перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Группы	Возраст, годы	Количество больных, n	Женщины, n, %	Средний возраст, годы, M±m
1	18-50	72	34 (47,2%)	41,8±1,0
2	51-60	122	55 (45,1%)	55,9±0,4
3	61-70	156	80 (51,3%)	65,9±0,2
4	71-80	185	113 (61,1%)	76,2±0,2
5	≥81	149	116 (77,9%)*	85,4±0,3
Все	18-100	684	398 (58,2%)	68,6±0,5

Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с группами 1-4.

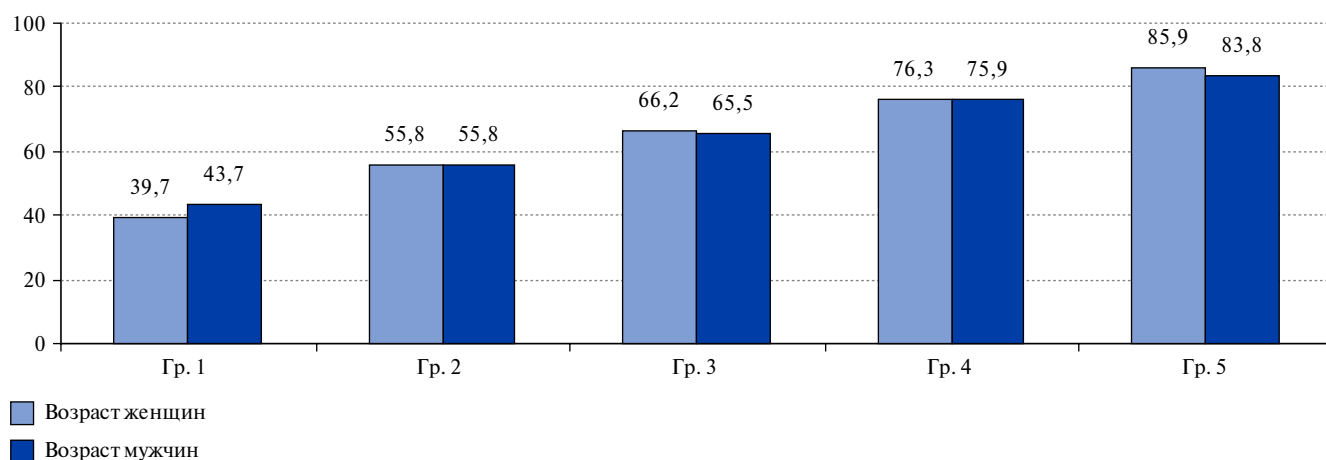


Рис. 1. Средний возраст мужчин и женщин в различных возрастных группах.

Учитывались данные о последнем обращении пациентов в поликлинику к врачам любой специальности. Наличие сопутствующих заболеваний фиксировалось на основании любого упоминания в диагнозе до референсного ОНМК. Медиана длительности наблюдения составила 22 мес. (13-37,7). В качестве конечной точки была выбрана "смерть от всех причин". За период наблюдения умерли 197 (28,8%) пациентов. Лиц с неустановленным жизненным статусом на момент завершения периода наблюдения не было. Статус жизни пациентов устанавливался на основании данных ЕМИАС (Единая Медицинская Информационно-Аналитическая Система) или в телефонном разговоре с пациентом или родственниками. Все больные были распределены на 5 возрастных групп: гр. 1 от 18 до 50 лет, $n=72$ (10,5%), гр. 2 от 51 до 60 лет, $n=122$ (17,8%), гр. 3 от 61 до 70 лет, $n=156$ (22,8%), гр. 4 от 71 до 80 лет, $n=185$ (27,0%) и гр. 5 — 81 год и выше, $n=149$ (21,8%). Оценивалась выживаемость больных через 2 года наблюдения.

Статистический анализ. Для статистической обработки результатов применяли пакет статистических программ SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) $\pm$ SD (среднеквадратичное отклонение). Номинальные

и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для определения прогностической значимости влияния принадлежности пациентов к различным возрастным группам на общую летальность использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением относительного риска (RR) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для сравнения выживаемости лиц в различных возрастных группах использовали метод построения кривых Каплана-Мейера. Парные сравнения были выполнены методом Log-Rank. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Из 684 больных, включенных в амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М, мужчин было 286 (41,8%), женщин 398 (58,2%). Средний возраст мужчин составил $65,1 \pm 12,8$ лет, женщин — $71,1 \pm 14,5$ лет ($p < 0,01$). В таблице 1 представлена сравнительная демографическая характеристика пациентов 5 возрастных групп. Среди пациентов более старших возрастных групп было больше женщин (рис. 1), они имели значительную коморбидную отягощенность как сер-

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика больных различных возрастных групп, перенесших ОНМК, в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Заболевание	Гр. 1 (n=72), n (%)	Гр. 2 (n=122), n (%)	Гр. 3 (n=156), n (%)	Гр. 4 (n=185), n (%)	Гр. 5 (n=149), n (%)
ИБС***	10 (13,9) *с гр. 2-5	55 (45,1) *с гр. 1, 4-5	91 (58,3) *с гр. 1, 4-5	146 (78,9) *с гр. 1-3	121 (81,2) *с гр. 1-3
ИМ в анамнезе**	1 (1,4) *с гр. 4	11 (9)	19 (12,2)	35 (18,9) *с гр. 1	18 (12,1)
Инсульт/ТИА в анамнезе*	8/3 (11,1/4,2)	20/9 (16,4/7,4) ТИА *с гр. 5	27/5 (17,3/3,2)	33/4 (17,8/2,2)	33/1 (22,1/0,7) ТИА *с гр. 2
ХСН***	3 (4,2) *с гр. 4-5	7 (5,7) *с гр. 4-5	75 (16,0)	35 (18,9) *с гр. 1-2	33 (22,8) *с гр. 1-2
ФП***	1 (1,4) *с гр. 3-5	7 (5,7) *с гр. 3-5	29 (18,6) *с гр. 1-2	44 (23,8) *с гр. 1-2	31 (20,8) *с гр. 1-2
АГ***	46 (63,9) *с гр. 2-5	100 (82,0) *с гр. 1	129 (82,7) *с гр. 1	170 (91,9) *с гр. 1	129 (86,6) *с гр. 1
ХЗЛ	8 (11,1)	19 (15,6)	35 (22,4)	28 (15,1)	32 (21,5)
ХБП*	5 (6,9)	14 (11,5)	22 (14,1)	38 (20,5)	18 (12,1)
Онкологические заболевания	5 (6,9)	7 (5,7)	14 (9,0)	25 (13,5)	13 (8,7)
СД*	8 (11,1)	15 (12,3)	27 (17,3)	45 (24,3)	27 (18,1)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ для межгрупповых и попарных сравнений.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХЗЛ — хроническое заболевание легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

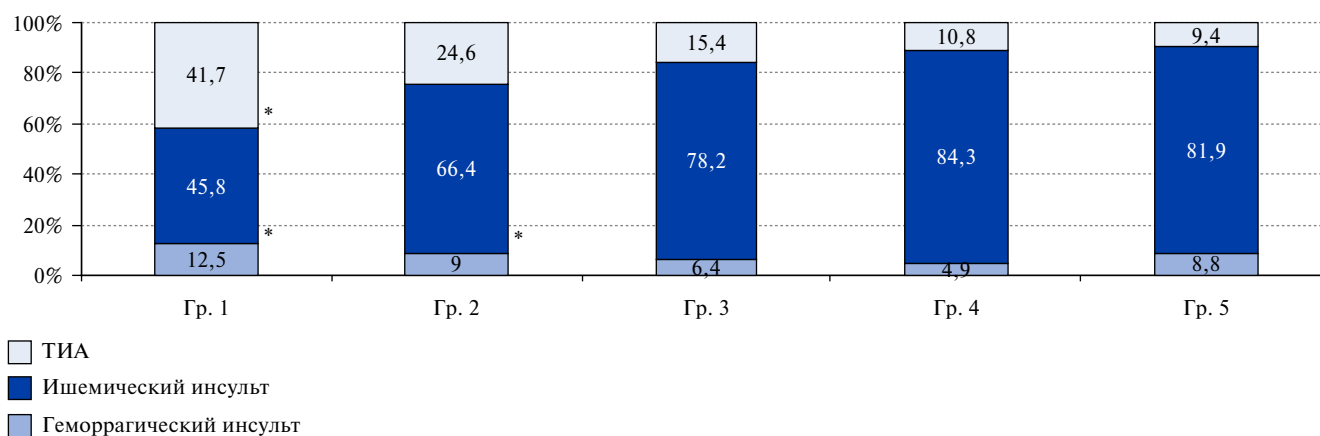


Рис. 2. Частота различных типов ОНМК в пяти возрастных группах.

Примечание: * — $p < 0,05$ для ишемического инсульта по сравнению гр. 1 с гр. 2-5; гр. 2. с гр. 4-5, $p < 0,05$ для ТИА по сравнению гр. 1 с гр. 3-5.

Сокращение: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

дечно-сосудистыми (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, перенесенные ОНМК/ТИА), так и иными соматическими заболеваниями (сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек) (табл. 2). По типу перенесенного ОНМК имелись достоверные различия ($p < 0,05$): с увеличением возраста значительно повышалась частота развития ишемического инсульта и снижалась частота развития ТИА (рис. 2). Различий по частоте развития геморрагического инсульта между группами не было.

Пациенты старших возрастных групп чаще имели инвалидность до развития референсного ОНМК

(табл. 3). Наличие инвалидности после выписки из стационара не включалось в анализ в связи с отсутствием данной информации в амбулаторных картах у 122 (38%) пациентов. Доля пациентов, посещавших поликлинику в течение 12 мес. до референсного ОНМК, в исследуемых возрастных группах значимо не различалась (от 75 до 87%, $p > 0,05$), однако при этом в старших возрастных группах значимо чаще (от 34,7 до 54,1%, $p < 0,05$) рекомендовалась лекарственная терапия при посещении поликлиники до ОНМК (табл. 3). Посещение поликлиники в первые 6 мес. после выписки из стационара было значимо ниже ($p < 0,001$) в самой старшей группе 5, чем в более молодых группах (1, 2, 3, 4), (табл. 3), как и ча-

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных различных возрастных групп по наличию инвалидности, посещению поликлиники и назначению терапии в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Параметр и значимость межгрупповых различий	Гр. 1 (n=72), n (%)	Гр. 2 (n=122), n (%)	Гр. 3 (n=156), n (%)	Гр. 4 (n=185), n (%)	Гр. 5 (n=149), n (%)
Посещение поликлиники до ОНМК	54 (75,0)	102 (83,6)	127 (81,4)	161 (87,0)	125 (83,9)
Терапия до ОНМК	25 (34,7)	50 (41,0)	73 (46,8)	100 (54,1)	77 (51,7)
Посещение поликлиники после ОНМК <6 мес.***	50 (69,4) *с гр. 5	88 (72,1) *с гр. 5	102 (65,4) *с гр. 5	127 (68,6) *с гр. 5	71 (47,7) *с гр. 1-4
Терапия после ОНМК <6 мес.**	40 (55,6)	73 (59,8) *с гр. 5	91 (58,3) *с гр. 5	108 (58,3) *с гр. 5	55 (36,9) *с гр. 2-4
Посещение поликлиники после ОНМК >6 мес.*	57 (79,2)	104 (85,2) *с гр. 5	123 (78,8)	149 (80,5)	103 (69,1) *с гр. 2
Терапия после ОНМК >6 мес.	32 (44,4)	56 (45,9)	82 (52,6)	86 (46,5)	66 (44,3)
Инвалидность до ОНМК***	10 (13,9) *с гр. 3-5	29 (23,8) *с гр. 4-5	49 (31,4) *с гр. 5	86 (46,5) *с гр. 1-2	58 (38,9) *с гр. 1-3

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ для межгрупповых и попарных сравнений.

Сокращение: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

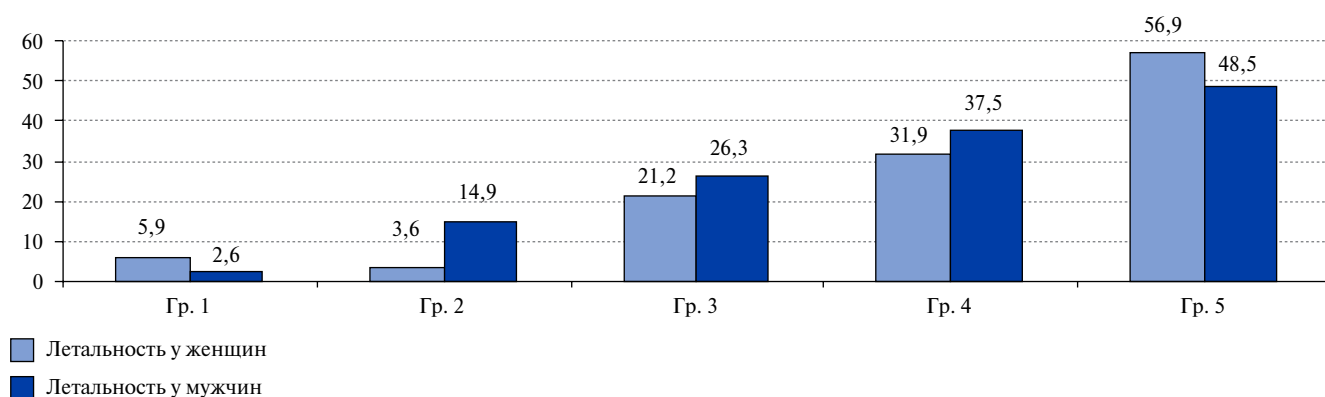


Рис. 3. Летальность после ОНМК среди мужчин и женщин в различных возрастных группах.

стота назначения лекарственной терапии ($p < 0,001$) (табл. 3). Посещение поликлиники через 6 мес. после выписки из стационара также было значительно ниже в самой старшей группе (5) по сравнению с этим же показателем в более молодых группах (1, 2, 3, 4), $p < 0,05$ (табл. 3), однако частота назначения лекарственной терапии в группах в этот же период наблюдения значимо не различалась (табл. 3). Анализ лекарственной терапии представлен в предыдущих публикациях.

За 22 мес. наблюдения умерло 197 пациентов (28,8%) из исследуемой когорты, причем наблюдалось значимое повышение смертности с увеличением возраста с 4% в гр. 1, до 9,8% в гр. 2, 23,7% в гр. 3, 34% в гр. 4 и 55% в гр. 5 ($p < 0,0001$) (рис. 3). Летальность не различалась среди мужчин и женщин ($p > 0,05$) (рис. 3). В таблице 4 и на рисунке 4 представлен RR смерти и кривые Каплана-Мейера в пяти возрастных группах, показывающие статистически значимо более высокую летальность и, соответственно, более низкую выживаемость среди пациентов бо-

Таблица 4

Риск смерти больных в различных возрастных группах в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Группа	RR и 95% ДИ	P по сравнению с гр. 1
2	2,325 (0,656-8,242)	0,191
3	6,862 (2,114-22,267)	0,001
4	9,767 (3,067-31,108)	0,000
5	18,507 (5,845-58,597)	0,000

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

лее старшего возраста. RR смерти был 2,3 (нд) в гр. 2, 6,8 в гр. 3 ($p < 0,001$), 9,8 в гр. 4 ($p < 0,0001$) и 18,5 в гр. 5 ($p < 0,0001$) по сравнению с гр. 1 — самой молодой. Прогноз жизни пациентов также зависел от типа ОНМК. После ТИА он был более благоприятным: 2-летняя выживаемость после ТИА составила 89%, после ишемического инсульта — 67,7%, после геморрагического инсульта — 65,4% ($p < 0,001$).

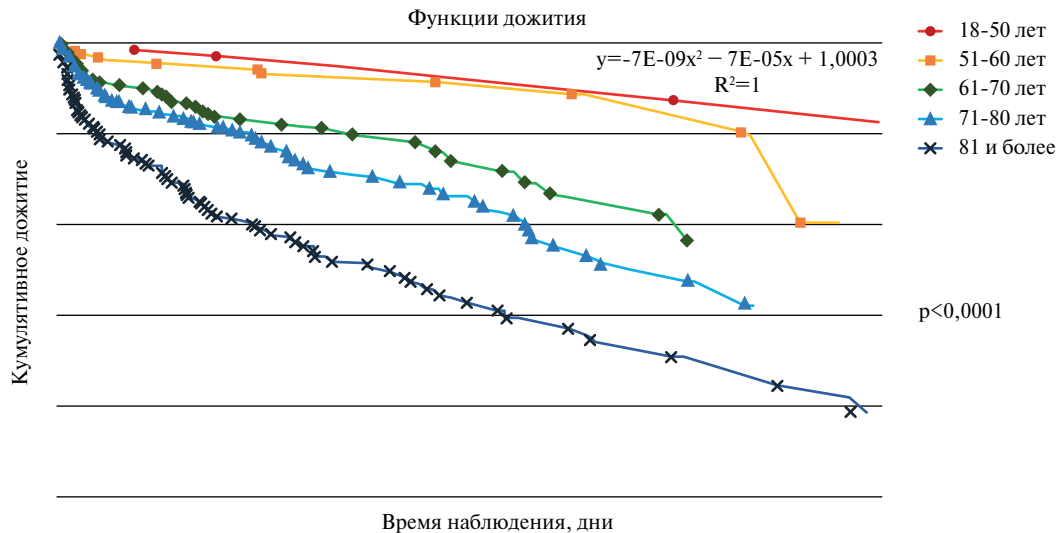


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, перенесших ОНМК, в различных возрастных группах.

Примечание: попарные сравнения 1-2 $p=0,179$; 1-3 $p=0,001$; 1-4 $p=0,001$; 1-5 $p=0,001$; 2-3 $p=0,001$; 2-4 $p=0,001$; 2-5 $p=0,001$; 3-4 $p=0,079$; 3-5 $p=0,001$; 2-5 $p=0,001$.

Обсуждение

Негативное влияние старшего возраста на прогноз жизни больных, перенесших ОНМК, было показано в Дижонском регистре инсульта в 2019-2020г [5]. Проведенный нами сравнительный анализ клинических характеристик пациентов, разделенных на 5 возрастных групп, перенесших ОНМК, также выявил более высокую летальность пациентов в старших возрастных группах, достигшую 55% в группе старше 80 лет по сравнению с 4% в группе пациентов моложе 50 лет, что соответствует данным госпитальной части регистра РЕГИОН-М [6]. Несмотря на преобладание женщин в старших возрастных группах, различий в смертности после ОНМК между мужчинами и женщинами не было, что соответствует данным Дижонского регистра инсульта [5]. Нами было выявлено, что пациенты старших возрастных групп в регистре РЕГИОН-М имели высокую коморбидную отягощенность, что также соответствуют литературным данным [7], т.к. большинство заболеваний являются возраст-ассоциированными, и с возрастом бремя коморбидности возрастает. С возрастом изменялся и тип перенесенного ОНМК — с увеличением возраста повышалась частота развития ишемического инсульта и снижалась частота развития ТИА. Возможно, что более низкая летальность в более молодых группах обусловлена в т.ч. и более легкой формой ОНМК — ТИА, составившей 41,7% у пациентов моложе 50 лет. Различий по частоте развития геморрагического инсульта между разными возрастными группами не было. Выживаемость пациентов после ТИА составила 89%, при ишемическом инсульте — 67,7%, при геморрагическом — 65,4% ($p<0,001$). Лучший прогноз после перенесенной ТИА по сравнению с ишемическим, и, особенно, геморрагическим инсультом, был также показан в ряде регистров [8].

Пациенты старших возрастных групп чаще имели инвалидность до развития референсного ОНМК, что, вероятно, является следствием более высокой коморбидности. В доступной нам литературе отсутствует информация о частоте и причинах инвалидности у пациентов до развития референсного ОНМК. Несмотря на выявленную нами ранее корреляционную связь между наличием инвалидности и посещением поликлиники амбулаторной части регистра РЕГИОН-М [9], достоверных различий по этому показателю у пациентов 5 возрастных групп не выявлено, что косвенно свидетельствует о том, что и молодые пациенты также имели проблемы со здоровьем, требовавшие обращения к врачу поликлиники до референсного ОНМК. В регистрах РЕГИОН-М и ЛИС-3 коморбидные пациенты также были более привержены к посещению поликлиники [2, 10, 11].

В нашем исследовании пациентам старших возрастных групп значимо чаще, чем в регистре ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности), рекомендовалась лекарственная терапия при посещении поликлиники до ОНМК, но и она не превышала 54,1% [12, 13]. В больничном регистре ЛИС-2 было выявлено, что до развития референсного ОНМК лечение получала лишь небольшая часть больных [12]. Подробный анализ лекарственной терапии представлен в нашей более ранней статье [13], где было показано, что терапия пациентов с перенесенным ОНМК, как при наличии СД, так и без него, рекомендуемая в поликлинике, характеризуется недостаточной частотой назначения основных групп лекарственных препаратов (деагрегантов, антикоагулянтов, гипотензивных, гиполипидемических). До госпитализации не было назначено никакой лекарственной терапии 42,9% пациентам, а среди тех,

кому лечение было рекомендовано, лишь 17% пациентов были назначены статины, 18% дезагреганты, 40% ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), 15% бета-блокаторы (ББ). Так, из 112 пациентов с фибрилляцией предсердий только 19 (17%) получали оральные антикоагулянты до референсного ОНМК и 40 (36%), и 40 (36%), и 37 (33%) через 6 и более мес., соответственно. При наличии у 61,8% пациентов ИБС, у 92% АГ, у 17,8% пациентов СД, статины получали 17% до референсного ОНМК, хотя должны были получать все. Дезагреганты получали 18% пациентов, хотя должны были получать не меньше 62%. При наличии АГ у 92% пациентов только 40% получали иАПФ/БРА, 15% ББ до референсного ОНМК. После перенесенного ОНМК частота назначения препаратов в поликлинике значимо увеличилась до 40% для статинов, до 67% для дезагрегантов, до 67% для иАПФ/БРА, 42% для ББ, однако также оставалась недостаточной. После 6 мес. частота назначения препаратов снова снизилась: до 28% для статинов, до 33% для дезагрегантов, до 44% для иАПФ/БРА и осталась прежней для ББ (33%).

References/Литература

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Дракпина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
3. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al., on behalf of the working group study "LIS-2". The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patient underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data LIS-2 registry. Russian Journal of Cardiology. 2015;(6):14-9. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2". Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):14-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
4. Bejot Y, Bailly H, Graber M, et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. Neuroepidemiology. 2019; 52(1-2):78-85. doi:10.1159/000492820.
5. Romain G, Mariet AS, Jooste VG, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry с Neuroepidemiology. 2020;54:498-505. doi:10.1159/000505160.
6. Zagrebely AV, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al., on behalf of the REGION-M workgroup. Factors associated with in-hospital mortality in patients after acute cerebrovascular accident (according to the REGION-M register). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(1):2443. (In Russ.) Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. от имени рабочей группы РЕГИОН-М. Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):2443. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2443.
7. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Deev AD. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOZ IBS register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ИБС по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(6):571-6. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-571-576.
8. Arauz A, Marquez-Romero JM, Barboza MA, et al. Mexican-National Institute of Neurology and Neurosurgery-Stroke Registry: Results of a 25-Year Hospital-Based Study. Front Neurol. 2018;9:1-8. doi:10.3389/fneur.2018.00207.
9. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Chernysheva MI, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic and longterm survival of patients after stroke in outpatient setting: the data of REGIOM-M registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;3(17):386-93. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Чернышева М.И. Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;3(17):386-93. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-04.
10. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institution visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. Russian Journal of Cardiology. 2016; (6):55-60. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский кардиологический журнал. 2016; (6):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
11. Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. Neurology J. 2014;2:4-10. (In Russ.) Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. Неврологический журнал. 2014;2:4-10. doi:10.18821/1560-9545-2014-19-2-4-10.
12. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
13. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Zagrebely AV, et al. Quality of medication therapy in patients after stroke depending on presence/absence of diabetes: data from the outpatient stage of REGION-M registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2856. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Загребельный А.В. и др. Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2856. doi:10.15829/1728-8800-2021-2856.

Посещение поликлиники в первые 6 мес. и через 6 мес. после выписки из стационара было значимо ниже ($p<0,001-0,05$) в самой старшей группе, чем в более молодых группах, что могло быть связано с тяжестью и малой мобильностью пациентов в возрасте >80 лет.

Ограничения исследования. Работе присущи все ограничения, характерные для наблюдательного исследования. Кроме того, регистр не может претендовать на полноту информации о включенных в него пациентах, в т.ч. о том, принимали ли реально пациенты терапию, которая была им рекомендована врачом поликлиники, и получали ли лекарственные препараты пациенты, не посещавшие поликлинику.

Заключение

Выживаемость пациентов, перенесших ОНМК, была значимо ниже в старших возрастных группах и не различалась между мужчинами и женщинами.

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

Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в формировании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин (результаты 27-летнего когортного проспективного исследования)

Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Карпов Р. С.

Цель. Изучить прогностическую значимость факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в формировании общей и сердечно-сосудистой смертности по результатам 27-летнего проспективного когортного исследования мужчин и женщин 20-59 лет неорганизованной популяции г. Томска.

Материал и методы. Объект исследования: случайная поквартирная выборка неорганизованной популяции г. Томска. Обследовано 1546 человек (630 мужчин и 916 женщин) 20-59 лет. В 1988-1991 гг. изучена распространённость ФР ССЗ: артериальной гипертензии (АГ), избыточной массы тела (ИЗБМТ), курения, употребления алкоголя, гиперхолестеринемии (ГХС), гипопальхоле-стеринемии (ГПХС), гипертриглицеридемии (ГТГ). Все применяемые методы обследования были строго стандартизированы. Для определения ФР использо-вали критерии, общепринятые в эпидемиологических исследованиях. За 27 лет наблюдения зафиксировано 330 случаев смерти, в т.ч. 142 — от ССЗ. **Результат.** В многомерной модели пропорционального риска Кокса исследо-ваны переменные: АГ, ИЗБМТ, курение, потребление алкоголя, ГХС, ГПХС, ГТГ, ишемическая болезнь сердца (по эпидемиологическим критериям), возраст. Наиболее влиятельным предиктором риска смерти от всех причин оказалось частое употребление алкоголя (относительный риск (RR) 2,75). Курение уве-личивало риск смерти в 2,72 раза. Среди прекративших курение риск общей смерти в 1,9 раз выше относительно некурящих. АГ повышает вероятность смерти в 1,61 раза. Каждый прожитый год жизни увеличивает риск смерти в 1,06 раза. Наиболее значимым ФР смерти от ССЗ стало частое употребле-ние алкоголя (RR 3,01). Курение повышает риск смерти от ССЗ в 2,28 раза. Среди отказавшихся от курения RR смерти от ССЗ составил 1,91. АГ повы-шает риск сердечно-сосудистой смертности в 1,84 раза по сравнению с нор-мотониками. Каждый прожитый год жизни увеличивает риск смерти от ССЗ в 1,1 раза. В многофакторном анализе ИЗБМТ, ГХС, ГПХС, ГТГ не оказывали значимого самостоятельного влияния на риск смерти от всех причин и ССЗ. **Заключение.** В 27-летнем когортном проспективном исследовании незави-симыми предикторами смертности от всех причин и ССЗ наряду с АГ и воз-растом явились ФР образа жизни — курение и частое потребление алкоголя.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, арте-риальная гипертензия, курение, употребление алкоголя, смертность.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам ка-федры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ доценту Б.А. Троценко, доценту В.В. Образцову; ассистенту И.В. Цимбалюку за активное участие и помощь в наборе фактиче-ского материала.

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Мин-здрава России, Томск, Россия.

Долгалёв И. В. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом кли-нической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2658-0181, Иванова А. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фар-макологии, ORCID: 0000-0003-4140-9067, Карпов Р. С. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармако-логии, академик РАН, ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a181288@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПХС — гипо-альхоле-стеринемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолесте-ринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЗБМТ — избыточная масса тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, RR — относительный риск.

Рукопись получена 05.05.2022

Рецензия получена 09.05.2022

Принята к публикации 20.06.2022



Для цитирования: Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Карпов Р. С. Прогности-ческая значимость предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в фор-мировании смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех при-чин (результаты 27-летнего когортного проспективного исследования). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5045. doi:10.15829/1560-4071-2023-5045. EDN KOLKSP

Predictive value of cardiovascular risk factors in the formation of cardiovascular and all-cause mortality: results of a 27-year cohort prospective study

Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Karpov R. S.

Aim. To study the prognostic significance of cardiovascular risk factors (RFs) in the formation of all-cause and cardiovascular mortality based on the results of a 27-year prospective cohort study of Tomsk population of both sexes aged 20-59 years.

Material and methods. The object of study was random house-to-house sample of Tomsk population. In total, 1546 people (630 men and 916 women) aged 20-59 were examined. In 1988-1991, the prevalence of following cardiovascular RFs was studied: hypertension (HTN), overweight, smoking, alcohol consumption, hypercholesterolemia (HCE), low high-density lipoprotein cholesterol levels (hypo-HDL-emia), hypertriglyceridemia (HTG). All examination methods used were strictly standardized. To determine the RF, the criteria generally accepted in epidemiological studies were used. Over 27 years of follow-up, 330 deaths were recorded, including 142 due to cardiovascular disease.

Results. In the multivariate Cox proportional hazard model, the following va-riables were studied: HTN, overweight, smoking, alcohol consumption, HCE, hypo-HDL-emia, HTG, coronary artery disease (CAD) (according to epidemio-logical criteria), and age. The strongest predictor of of all-cause death was frequent alcohol use (relative risk (RR) 2,75). Smoking increased the risk of death by 2,72 times. Among former smokers, the risk of all-cause death was 1,9 times higher compared to non-smokers. HTN increases the death risk by 1,61 times. Each year of life lived increases the death risk by 1,06 times. The most significant risk factor for death from CVD was frequent alcohol consumption (RR 3,01). Smoking increases the cardiovascular death risk by 2,28 times. Among former smokers, the RR of cardiovascular death was 1,91. HTN increases the risk of cardiovascular mortality by 1,84 times compared with people with normal blood

pressure. Each year of life lived increases the risk of cardiovascular death by 1,1 times. In multivariate analysis, overweight, HCE, hypo-HDL-emia, HTG did not have a significant independent effect on the all-cause and cardiovascular death risk.

Conclusion. In a 27-year cohort prospective study, independent predictors of all-cause and cardiovascular mortality, along with hypertension and age, were lifestyle risk factors, such as smoking and frequent alcohol consumption.

Keywords: risk factors, cardiovascular diseases, hypertension, smoking, alcohol consumption, mortality.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Department of Faculty Therapy with the Course of Clinical Pharmacology of the Siberian State Medical University, Associate Professor B.A. Trotsenko, associate professor

V.V. Obraztsov; assistant I.V. Tsybalyuk for active participation and assistance in collecting material.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Dolgalev I. V. ORCID: 0000-0003-2658-0181, Ivanova A. Yu.* ORCID: 0000-0003-4140-9067, Karpov R. S. ORCID: 0000-0002-7011-4316.

*Corresponding author: a181288@yandex.ru

Received: 05.05.2022 **Revision Received:** 09.05.2022 **Accepted:** 20.06.2022

For citation: Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Karpov R. S. Predictive value of cardiovascular risk factors in the formation of cardiovascular and all-cause mortality: results of a 27-year cohort prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5045. doi:10.15829/1560-4071-2023-5045. EDN KOLKSP

Со второй половины XXв и до настоящего времени в большинстве стран мира проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) характеризуется неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, высокой заболеваемостью и смертностью. Согласно прогностическим оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, ССЗ останутся основными отдельными причинами смерти и на предстоящее десятилетие, от которых в 2030г умрет ~23,6 млн человек [1].

Развитие сердечно-сосудистой патологии ассоциируется с факторами риска (ФР) [1, 2]. Основные конвенционные ФР ССЗ, а также их вклад в развитие и смертность, достаточно хорошо изучены и описаны. Вместе с тем понимание проблемы ССЗ обосновывает важность изучения сердечно-сосудистой патологии в конкретных популяциях, подвергшихся риску в определённый период времени [2, 3]. Эпидемиологические исследования, ранее выполненные в разных регионах мира, и официальная медицинская статистика указывают на существенные различия показателей популяционного здоровья — распространённости ФР, заболеваемости, смертности¹ [2, 3].

Разработка научно-обоснованной стратегии профилактики ССЗ требует знания закономерностей, лежащих в основе различий между популяциями, и учета основных факторов, определяющих эпидемиологическую обстановку в конкретном регионе.

Цель: изучить прогностическую значимость ФР ССЗ в формировании общей и сердечно-сосудистой смертности по результатам 27-летнего проспективного когортного исследования мужчин и женщин 20-59 лет неорганизованной популяции г. Томска.

Материал и методы

Объектом исследования стала случайная поквартирная выборка неорганизованного населения

г. Томска. Обследовано 630 мужчин и 916 женщин (1546 человек) в возрастном диапазоне 20-59 лет. На первом этапе исследования изучена популяционная распространённость конвенциональных предикторов ССЗ: артериальной гипертензии (АГ), курения, употребления алкоголя, избыточной массы тела (ИзбМТ), гиперхолестеринемии (ГХС), гипоальфа-холестеринемии (ГАХС), гипертриглицеридемии (ГТГ). Для дальнейшего проспективного наблюдения организована когорта, в которую вошли все мужчины и женщины, прошедшие первый этап обследования.

АГ определялась при показателях систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт.ст., диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст.; также к группе лиц с АГ относили случаи при уровне АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема гипотензивных препаратов или прекращения их приёма менее чем за 2 нед. до обследования. ИзбМТ устанавливалась при значениях индекса массы тела $\geq 25,0$ кг/м². Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностировалась при выявлении признаков определённой и/или возможной ИБС. Определённая ИБС включала — определённый инфаркт миокарда, стенокардию напряжения, безболевою форму ИБС. Для определения форм ИБС использовались критерии, общепризнанные в эпидемиологии ССЗ. Курящим считался обследуемый, если он ежедневно выкуривал по крайней мере 1 сигарету/папиросу на протяжении не менее 1 года на момент обследования, а также если стаж отказа от курения не превышал 1 года. К прекратившим курение относили лиц, не курящих > 1 года. Употребление алкоголя — в зависимости от частоты употребления выделены группы: 1 — не употребляющие алкоголь, 2 — редкое употребление алкоголя (1 раз в мес. и реже), 3 — умеренное употребление алкоголя (1 раз в нед. и реже, но чаще 1 раза в мес.), 4 — частое употребление алкоголя (несколько раз в нед.). Биохимическое исследование крови проводилось утром, натощак, после не < 12 ч после по-

¹ Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>.

Таблица 1

RR общей смертности у мужчин и женщин 20-59 лет (многофакторный анализ)

ФР	Мужчины			Женщины			Общая когорта		
	Exp (β) (RR)	95% ДИ Exp (β)	k (%)	Exp (β) (RR)	95% ДИ Exp (β)	k (%)	Exp (β) (RR)	95% ДИ Exp (β)	k (%)
Возраст	1,06	1,04-1,08	6,19	1,06	1,04-1,09	4,50	1,06	1,05-1,08	6,19
АГ	1,74	1,22-2,49	10,14	1,46	0,95-2,24	6,16	1,61	1,22-2,11	9,35
ИБС	1,18	0,67-2,09	6,90	1,32	0,83-2,09	5,57	1,17	0,82-1,66	6,79
ИзбМТ	0,86	0,59-1,23	4,98	1,37	0,81-2,31	5,79	0,98	0,74-1,31	5,73
ГХС	0,66	0,45-0,97	3,85	0,76	0,48-1,20	3,21	0,71	0,53-0,95	4,14
ГАХС	0,97	0,56-1,66	5,63	0,89	0,57-1,41	3,78	0,94	0,67-1,31	5,45
ГТГ	0,87	0,56-1,36	5,07	1,22	0,75-2,0	5,17	1,0	0,72-1,38	5,81
Курение									
— Курит	2,11	1,33-3,34	12,28	2,77	1,55-4,97	11,74	2,72	2,01-3,69	15,85
— Прекратил	1,59	0,91-2,77	9,27	1,99	0,98-4,05	8,41	1,90	1,30-2,78	11,07
Употребление алкоголя									
— Редкое	1,59	0,83-3,04	9,25	0,99	0,64-1,53	4,17	1,17	0,82-1,66	6,79
— Умеренное	1,53	0,78-3,01	8,94	0,90	0,46-1,77	3,80	1,17	0,77-1,78	6,82
— Частое	3,0	1,33-6,76	17,49	8,91	1,90-41,81	37,7	2,75	1,51-5,03	16,02

Примечания: 1. Оценка модели для мужчин: -2 Log Likelihood =1671,89; $\chi^2=76,50$; df=12; $p<0,001$; 2. Оценка модели для женщин: -2 Log Likelihood =1356,95; $\chi^2=81,86$; df=12; $p<0,001$; 3. Оценка модели для общей когорты: -2 Log Likelihood =4459,33; $\chi^2=246,52$; df=10; $p<0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГАХС — гипоальфахолестеринемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, RR — относительный риск, k — степень влияния фактора в %.

следнего приёма пищи. ГХС диагностировалась при показателях общего холестерина сыворотки крови $\geq 5,0$ ммоль/л; ГАХС — уровень холестерина липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л для женщин; ГТГ — триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л.

В 2015г оценена прогностическая значимость исследуемых предикторов в формировании смертности от ССЗ и общей смертности. Факт и причина смерти устанавливались по сведениям, полученным из архива департамента ЗАГС Томской области. За период наблюдения зафиксировано 330 случаев смерти, в т.ч. 142 от ССЗ. Жизненный статус определен для 1501 участника исследования, доля утери составила 2,9%.

Мультифакторный анализ проведён на основе функции пропорционального риска в среде пакета статистических программ "IBM SPSS Statistics". В регрессионную модель включены конвенционные ФР: АГ, ИБС, ИзбМТ, пол, возраст, ГХС, ГАХС, ГТГ, частое потребление алкоголя и курение. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

В 27-летнем когортном проспективном исследовании изучена значимость основных конвенционных ФР ССЗ для формирования риска смерти среди лиц 20-59 лет от всех причин и ССЗ. В многофакторном анализе изучен одновременный эффект комплекса факторов на развитие риска смертности как для мужской, так и для женской части наблюдаемой когорты. В многомерной модели пропорционального

риска Кокса исследованы следующие переменные: АГ, ИзбМТ, курение, потребление алкоголя, ГАХС, ГХС, ГТГ, ИБС (по эпидемиологическим критериям), возраст.

В общей когорте наиболее влиятельным предиктором в отношении формирования риска общей смертности оказалось частое употребление алкоголя (чаще 1 раза в нед.), увеличивающее риск смерти в 2,75 раза ($k=16,02\%$) по сравнению с теми, кто не употреблял алкоголь. Вторым по значимости ФР в отношении общей смертности оказалось курение (относительный риск (RR) 2,72; $k=15,85$). Среди лиц, отказавшихся от курения, риск общей смертности в 1,9 раз выше ($k=11,07$) сравнительно с некурящими. АГ, определённая на первом этапе исследования, независимо от других предикторов увеличивает риск смертности от всех причин в 1,61 раза ($k=9,35$). Один прожитый год жизни повышает риск смерти в 1,06 раза ($k=6,19$) (табл. 1).

В мужской части наблюдаемой когорты наиболее сильный эффект на риск общей смертности оказывало частое употребление алкоголя (RR 3,0; $k=17,49$). Следующим по влиянию на риск общей смертности, так же, как и в общей когорте, стало табакокурение (RR 2,11 раза; $k=12,28$). АГ, диагностированная на этапе скрининга, увеличивала риск смерти в 1,74 раза ($k=10,14$). Среди мужчин 1 прожитый год повышает риск смерти от всех причин в 1,06 раз ($k=6,19$).

В женской части когорты, так же, как и в мужской, наиболее высокий риск общей смертности ассоциировался с частым употреблением алкоголя (RR 8,91; $k=37,7$). У курящих женщин риск общей

Таблица 2

RR смертности от ССЗ у мужчин и женщин 20-59 лет (многофакторный анализ)

ФР	Мужчины			Женщины			Общая когорта		
	Exp (β) (RR)	95% ДИ Exp (β)	k (%)	Exp (β) (RR)	95% ДИ Exp (β)	k (%)	Exp (β) (RR)	95% ДИ Exp (β)	k (%)
Возраст	1,1	1,07-1,13	6,7	1,1	1,06-1,14	6,56	1,1	1,08-1,13	6,35
АГ	1,57	0,89-2,76	9,57	2,31	1,19-4,50	13,76	1,84	1,22-2,78	10,59
ИБС	1,05	0,44-2,46	6,38	0,99	0,47-2,06	5,89	0,88	0,51-1,51	5,08
ИзбМТ	1,01	0,56-1,81	6,14	1,41	0,57-3,51	8,41	1,08	0,67-1,73	6,2
ГХС	0,67	0,36-1,24	4,07	0,90	0,42-1,94	5,39	0,75	0,47-1,21	4,31
ГАХС	0,96	0,43-2,14	5,86	0,71	0,35-1,44	4,22	0,82	0,48-1,39	4,72
ГТГ	1,14	0,60-2,17	6,96	1,81	0,95-3,47	10,79	1,44	0,92-2,25	8,28
Курение									
— Курит	1,17	0,63-2,19	7,15	4,41	1,99-9,78	26,28	2,28	1,40-3,70	13,10
— Прекратил	0,99	0,47-2,09	6,04	3,14	1,17-8,46	18,70	1,91	1,10-3,32	10,99
Употребление алкоголя									
— Редкое	1,7	0,64-4,50	10,35	—	—	—	1,11	0,66-1,85	6,38
— Умеренное	1,39	0,49-3,98	8,51	—	—	—	1,15	0,61-2,18	6,63
— Частое	3,65	1,05-12,63	22,26	—	—	—	3,01	1,16-7,85	17,36

Примечания: 1. Оценка модели для общей когорты: $-2 \text{ Log Likelihood} = 1380,3$; $\chi^2 = 131,75$; $df = 12$; $p < 0,001$; 2. Оценка модели для мужчин: $-2 \text{ Log Likelihood} = 662,93$; $\chi^2 = 56,24$; $df = 12$; $p < 0,001$; 3. Оценка модели для женщин: $-2 \text{ Log Likelihood} = 554,23$; $\chi^2 = 81,97$; $df = 9$; $p < 0,001$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГАХС — гипоальфахолестеринемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзбМТ — избыточная масса тела, RR — относительный риск, k — степень влияния фактора в %.

смертности выше в 2,77 раза ($k = 11,74$) сравнительно с женщинами, не подверженными этой привычке. Возраст — также значимый предиктор, увеличивающий ежегодно риск смерти в 1,06 раза ($k = 4,50$).

В выполненном нами многофакторном анализе ИзбМТ, ГХС, ГАХС, ГТГ, ИБС (по эпидемиологическим критериям) не оказывали значимого самостоятельного воздействия на риск общей смертности ни в мужской, ни в женской части наблюдаемой когорты.

Изучение влияния отдельных предикторов на риск смертности от ССЗ обнаружило, что наиболее сильным фактором, определяющим риск смерти от сердечно-сосудистых причин, как и общей смертности, является частое употребление алкоголя (RR 3,01; $k = 17,36$). Среди лиц, подверженных табакокурению, риск умереть от ССЗ в 2,28 раза выше ($k = 13,10$) по сравнению с некурящими. Прекратившие курение на момент первичного обследования также имели более высокий риск смерти от ССЗ (RR 1,91; $k = 10,99$). АГ повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 1,84 раза ($k = 10,59$) сравнительно с лицами, АД которых было нормальным. Один год жизни повышает риск смерти от ССЗ в 1,1 раза ($k = 6,35$) (табл. 2).

Согласно полученным результатам, для мужской части когорты независимыми ФР смерти от ССЗ явились только возраст (RR 1,1; $k = 6,7$) и частое употребление алкоголя (RR 3,65; $k = 22,26$). Среди женщин влияние на риск смертности от ССЗ оказывали: возраст (RR 1,1; $k = 6,56$); АГ (RR 2,31; $k = 13,76$), курение (RR 4,41; $k = 26,28$) и курение в анамнезе (RR 3,14; $k = 18,70$).

ИзбМТ, ГХС, ГАХС, ГТГ, ИБС (по эпидемиологическим критериям) не проявились как факторы с независимым эффектом на формирование риска смертности от ССЗ ни среди мужчин, ни среди женщин.

Обсуждение

Многофакторный анализ данных, полученных в 27-летнем когортном проспективном наблюдении, демонстрирует независимый эффект АГ на смертность от ССЗ и всех причин. Среди лиц с АГ риск общей смертности оказался выше в 1,61 раза, а от ССЗ в 1,84 раза, по сравнению с теми, у кого на момент первичного обследования АД находилось в пределах нормальных значений. Полученные нами результаты согласуются с данными многих отечественных и зарубежных исследований. К настоящему времени убедительно доказано, что АГ является основным предиктором формирования риска преждевременной смерти. Ежегодно во всём мире по причинам, связанным с повышенным АД, из жизни уходит ~10 млн человек² [2]. Ранее мы сообщали, что в 27-летнем наблюдении не выявлено значимого влияния АГ на смертность от не-сосудистых причин, что позволяет считать ССЗ основной причиной смертности среди лиц с повышенным АД [4]. Вместе с тем имеются сведения, что АГ значительно увеличивает риск смерти от злокачественных новообразований [5]. Несмотря на то, что общая и сердечно-сосудистая смертность мужчин превышала смертность среди

² Hypertension. Fact sheets. World health organization. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

женщин [4], риск смерти от ССЗ женщин-гипертоников оказался выше, чем среди мужчин с АГ. Эта выявленная особенность согласуется с результатами, полученными Американской ассоциацией кардиологов — в США (в 2009г) из числа всех умерших по причине АГ 55,2% составили женщины и 44,8% — мужчины [6]. Такое соотношение может быть объяснено более частым сочетанием у женщин АГ с ИзбМТ, сахарным диабетом, а также возможным гормональным дисбалансом вследствие приёма гормонозаместительной терапии, комбинированных оральных контрацептивов, изменениями гормонального фона в пери- и постменопаузальном периоде [2, 6]. Перечисленные факторы у женщин с АГ могут дополнительно повышать риск смертности от ССЗ.

Табакокурение — значимый независимый от других конвенционных предикторов ФР, повышающий вероятность смерти от всех причин в общей когорте в 2,72 раза (среди мужчин в 2,11; среди женщин в 2,77 раза) по сравнению с некурящими. Результаты проведенного исследования подтверждают высокую значимость курения как ФР преждевременной смертности, установленную ранее в других долгосрочных эпидемиологических исследованиях. Так, согласно результатам мониторинга, выполненного в США (2000-2011гг), курение повышало риск общей смертности в 2,8 раза. Курящие чаще уходили из жизни по причинам, связанным с онкологическими заболеваниями, ССЗ, патологиями органов системы дыхания, печеночной и почечной недостаточностью, инфекционными болезнями [7]. В 50-летнем проспективном исследовании, проведенном также в США, риск общей смертности, связанный с курением, составил 2,8; установлено, что среди подверженных табакокурению вероятность смерти от хронической обструктивной болезни лёгких в 25,6 раза, от коронарной болезни сердца в 2,5; от инсультов в 1,9 раза выше по сравнению с теми, кто не курил [8].

Согласно полученным нами результатам, риск смерти от ССЗ также существенно выше среди курящих лиц. Однако значимо этот ФР проявился только в женской части наблюдаемой когорты, где показатель риска смерти от ССЗ 4,41. По всей видимости, курение оказывает более сильное негативное влияние на организм женщин. Среди мужчин данных о значимом эффекте курения на смертность от ССЗ нами не получено. Такое положение может быть объяснено высоким вкладом табакокурения в смертность от других причин, в частности, от злокачественных новообразований, болезней органов системы дыхания. Дополнительно к этому, при скрининговом обследовании (1988-1991гг) была отмечена более высокая частота табакокурения среди мужчин, в последующем умерших вследствие суицида и алкоголизма [9].

Среди лиц, прекративших курение на момент первичного обследования, риск общей смертности

оказался выше в 1,90 раза, от сердечно-сосудистых причин — в 1,91 раза. Лучших эффектов от прекращения курения можно ожидать при не длительной экспозиции этого ФР. Так, отказ от курения в молодом возрасте улучшает прогноз жизни до показателей людей никогда не куривших, избавление от этого ФР в возрасте 45-54 лет повышает продолжительность жизни только на 6 лет, а в 55-64 — всего на 4 года [10]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что на полученный нами результат влияет факт высокого рецидива курения — при повторном обследовании, проведенном через 15 лет, в наблюдаемой когорте возврат к курению установлен у 23% мужчин и 41% женщин, не куривших >1 года ко времени первичного скрининга [11].

В соответствии с полученным нами результатами многофакторного анализа частое употребление алкоголя является значимым независимым фактором, повышающим риск общей смертности. К настоящему времени установлена связь между избыточным употреблением алкоголя и более чем 200 заболеваниями и травмами [3]. Для развития патологий имеет значение сочетание избыточного употребления алкоголя с другими поведенческими ФР — табакокурением, низкой физической активностью, нездоровым питанием, что значительно повышает риски развития заболеваний и ухудшает прогноз для жизни¹. Смертность, обусловленную потреблением алкоголя, ассоциируют с двумя большими группами причин: хроническими неинфекционными заболеваниями (злокачественные новообразования, ССЗ, неврологические патологии, цирроз печени) и группой неумышленных и умышленных травм¹ [3]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения сообщают, что вероятность вреда для здоровья повышается с увеличением количества употребленного в течение жизни этанола. При этом имеет значение как частота, так и разовая доза употребленного алкоголя. Риск смерти от заболеваний, обусловленных алкоголем, находится в прямой линейной зависимости от количества употребленного алкоголя, начиная с нулевого уровня потребления³.

Обращает внимание особенно высокий показатель риска общей смертности среди женщин, часто употребляющих алкоголь. Наши данные и результаты многих других исследований дают основание считать, что женщины могут быть более уязвимы к негативному влиянию алкоголя. При одинаковом уровне потребления алкоголя с мужчинами у женщин выявлена более высокая вероятность развития злокачественных новообразований, ССЗ и заболеваний органов системы пищеварения [3, 12].

Результаты проведенного исследования указывают на частое употребление алкоголя как на значи-

³ Alcohol use. Data and statistics. World health organization. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics>.

мый независимый ФР смертности от ССЗ. Однако оценить степень влияния этого предиктора на риск сердечно-сосудистой смертности у женщин мы не смогли по причине исходно редкого наблюдения этого ФР среди женщин.

Проведённое долгосрочное наблюдение не выявило самостоятельного эффекта ГХС, ГАХС, ГТГ в отношении риска смерти от ССЗ и всех причин, что может быть объяснено более сильным влиянием на эти процессы других изученных ФР — АГ, табакокурения, частого употребления алкоголя, возраста.

Заключение

В 27-летнем когортном проспективном исследовании независимыми предикторами смертности от ССЗ и всех причин наряду с АГ и возрастом явились ФР образа жизни — курение и частое потребление алкоголя.

RR смерти от всех причин у часто употребляющих алкоголь составил — 2,75; у курящих — 2,72; у пре-

кративших курение на момент первичного обследования — 1,9; у лиц с АГ — 1,61. Каждый прожитый год жизни увеличивает риск смертельного исхода в 1,06 раза.

Риск смерти от ССЗ среди часто употребляющих алкоголь составил 3,01; среди курящих — 2,28; прекративших курение — 1,91; среди лиц с АГ — 1,84. Один прожитый год жизни повышает риск смерти от ССЗ в 1,1 раза.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ доценту Б. А. Троценко, доценту В. В. Образцову; ассистенту И. В. Цимбалюку за активное участие и помощь в наборе фактического материала.

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

Литература/References

1. Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. BMC Public Health. 2021;21:401. doi:10.1186/s12889-021-10429-0.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1345-422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
4. Ivanova AY, Dolgalev IV. Impact of Arterial Hypertension on the Formation of the Risk of Mortality. Results of a 27-Year Prospective Study. Kardiologiya. 2018;58(9):5-11. (In Russ.) Иванова А. Ю., Долгалёв И. В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смерти по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиология. 2018;58(9):5-11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168.
5. Stocks T, van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrom and Cancer Project. Hypertension. 2012;59:802-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL. Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation. 2013;127:e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
7. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and Mortality — Beyond Established Causes. The New England Journal of Medicine. 2015;372:631-40. doi:10.1056/NEJMsa1407211.
8. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. The New England Journal of Medicine. 2013;368:351-64. doi:10.1056/NEJMsa1211127.
9. Ivanova AY, Dolgalev IV. Composition of death risk according to behavioral factors (smoking, alcohol consumption) by the results of 27-year prospective study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(5):40-5. (In Russ.) Иванова А. Ю., Долгалёв И. В. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-40-45.
10. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. The New England Journal of Medicine. 2013;368:341-50. doi:10.1056/NEJMsa1211128.
11. Dolgalev IV, Karpov RS, Zapodovnikov AK, et al. Dynamics of exposure to smoking of men and women in Tomsk according to results of 15-year prospective cohort study. Zdravooohranenie. 2008;3:44-6. (In Russ.) Долгалёв И. В., Карпов Р. С., Заподовников А. К. и др. Динамика подверженности курению мужчин и женщин г. Томска по результатам 15 летнего проспективного когортного исследования. Здравоохранение РФ. 2008;3:44-6.
12. Wilsnack SC, Wilsnack RW, Kantor LW. Focus on: women and the costs of alcohol use. Alcohol Res. 2013;35(2):219-28.

Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе

Евсеева М. Е.¹, Ерёмин М. В.², Сергеева О. В.¹, Симхес Е. В.¹, Барабаш И. В.¹, Кудрявцева В. Д.¹, Крючков М. С.¹

Цель. Изучить динамику основных факторов риска (ФР) и состояния сосудистой стенки у студентов за 6 лет их обучения в медицинском университете.

Материал и методы. В динамике на 1-ом курсе и на 6-ом курсе исследованы 667 студентов в возрасте $17,8 \pm 1,2$ лет при поступлении (162 юноши, 505 девушек). Студентов, поступавших в один год, объединяли в одну когорту, всего набрано 5 когорт. Скрининговое обследование проводилось в рамках ежегодных внутривузовских мероприятий "Неделя первокурсника", "Неделя выпускника" сотрудниками университетского центра здоровья и включало в себя сбор жалоб и анамнеза, роста, массы тела, регистрацию периферического и центрального артериального давления, показатели сосудистой жесткости и метаболического статуса. Статистический анализ материала осуществляли с помощью программ SPSS v.23.0.

Результаты. Анализ динамики профиля ФР у студентов-медиков за 6 лет обучения показал значимое усугубление распространенности артериальной гипертензии/прегипертензии, тахикардии в покое, ожирения/избыточной массы тела, нерационального питания и гиподинамии. Инструментальное исследование центральной и периферической гемодинамики, а также сосудистой жесткости студентов обнаружило повышение уровня аортального систолического давления вплоть до центральной, т.е. аортальной гипертензии в сочетании с увеличением периферического систолического артериального давления и пульса. При этом отсутствует достоверное повышение некоторых параметров сосудистой жесткости, на фоне двукратного увеличения распространенности избыточной массы тела. Анализ метаболического статуса студентов в процессе обучения выявляет значимую динамику таких показателей, как общий холестерин и триглицериды с отсутствием таковой со стороны глюкозы капиллярной крови.

Заключение. Полученные данные однозначно говорят о росте распространенности не только поведенческих, но и биологических ФР у студентов медицинского ВУЗа, а также о развитии у них доклинического сосудистого ремоделирования в процессе шестилетнего профессионального обучения, что в дальнейшем может приводить к ранним сердечно-сосудистым заболеваниям. Поэтому следует незамедлительно начинать формировать систему массового выявления факторов риска и ангиологического скрининга среди студенческой молодежи.

Ключевые слова: проспективный анализ, здоровье студентов, факторы риска, сосудистая жесткость, молодой возраст.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; ²ГБУЗ СК Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия.

Евсеева М. Е.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-9579-252X, Ерёмин М. В. — к.м.н., врач ЛОР-отделения, ORCID: 0000-0002-9971-8930, Сергеева О. В. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, Симхес Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3988-3432, Барабаш И. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1163-7694, Кудрявцева В. Д. — очный аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7921-9544, Крючков М. С. — очный аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4558-1422.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИК — индекс Кетле, ПГ — прегипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СЖ — сосудистая жесткость, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФА — физическая активность, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 30.06.2022

Рецензия получена 07.09.2022

Принята к публикации 14.09.2022



Для цитирования: Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Сергеева О. В., Симхес Е. В., Барабаш И. В., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С. Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5143. doi:10.15829/1560-4071-2023-5143. EDN VRHRT

Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university

Evsevieva M. E.¹, Eremin M. V.², Sergeeva O. V.¹, Simkhes E. V.¹, Barabash I. V.¹, Kudryavtseva V. D.¹, Kryuchkov M. S.¹

Aim. To study the changes of the major risk factors (RFs) and vascular status in students over six years of their education at a medical university.

Material and methods. A total of 667 students aged $17,8 \pm 1,2$ years were examined in the 1st year and 6th year (162 men, 505 women). Students who entered in the same year were combined into one cohort, while in total 5 cohorts were recruited. The screening examination was carried out as part of the annual intra-university events "Freshman Week", "Graduate Week" by staff of the University Health Center and included the collection of complaints and history, height, body weight, the measurement of peripheral and central blood pressure, as well as the assessment vascular stiffness and metabolic status. Statistical analysis of the material was carried out using SPSS Statistics 23.0.

Results. Analysis of RFs in medical students over 6 years showed a significant increase of the prevalence of hypertension/prehypertension, resting tachycardia,

obesity/overweight, malnutrition and physical inactivity. An assessment of central and peripheral hemodynamics, as well as vascular stiffness of students, revealed an increase in the level of aortic systolic pressure, combined with an increase in peripheral systolic blood pressure and pulse. At the same time, there was no significant increase in some parameters of vascular stiffness, against the background of a 2-fold increase in the prevalence of overweight. Analysis of the metabolic status reveals a significant change in total cholesterol and triglycerides but no alterations in capillary blood glucose.

Conclusion. The data obtained indicate an increase in the prevalence of not only behavioral, but also biological RFs among medical students, as well as the development of preclinical vascular remodeling in them during a six-year education, which can later lead to early cardiovascular diseases. Therefore, widespread screening system of risk factors among students should be developed.

Keywords: prospective analysis, students' health, risk factors, vascular stiffness, young age.

*Corresponding author:
evsevieva@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 30.06.2022 **Revision Received:** 07.09.2022 **Accepted:** 14.09.2022

¹Stavropol State Medical University, Stavropol; ²Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia.

Evsevieva M. E.* ORCID: 0000-0001-9579-252X, Eremin M. V. ORCID: 0000-0002-9971-8930, Sergeeva O. V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Simkhes E. V. ORCID: 0000-0002-3988-3432, Barabash I. V. ORCID: 0000-0002-1163-7694, Kudryavtseva V. D. ORCID: 0000-0002-7921-9544, Kryuchkov M. S. ORCID: 0000-0002-4558-1422.

For citation: Evsevieva M. E., Eremin M. V., Sergeeva O. V., Simkhes E. V., Barabash I. V., Kudryavtseva V. D., Kryuchkov M. S. Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5143. doi:10.15829/1560-4071-2023-5143. EDN VRHRBT

Ключевые моменты

- Эффективное управление сердечно-сосудистым риском трудоспособных лиц требует раннего определения факторов риска, включая сосудистую жесткость, начиная с молодого возраста.
- Выявленный рост представленности факторов риска и повышение сосудистой жесткости у молодежи за несколько лет учебы обосновывает необходимость начала первичной профилактики на студенческой скамье.
- Включение оценки сосудистой жесткости в систему молодежного скрининга сердечно-сосудистого здоровья позволит объективизировать результаты ранних профилактических мероприятий.

Key messages

- Effective cardiovascular risk management in working-age individuals requires early identification of risk factors, including vascular stiffness, from a young age.
- The revealed increase in the prevalence of risk factors and an increase in vascular stiffness in young people over 6 years of study justifies the need to start primary prevention during education.
- The inclusion of an assessment of vascular stiffness in the system of youth cardiovascular screening will make it possible to objectify the results of early preventive measures.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) как причина смертности и инвалидности в Российской Федерации, несмотря на некоторое снижение в последнее десятилетие, занимают лидирующие позиции среди других причин [1]. К настоящему времени доказано, что начало атеросклеротического процесса закладывается уже в молодом и даже детском возрасте, и большое значение в этом имеют эпигенетические факторы [2, 3]. Такие биологические факторы риска (ФР), как избыточная масса тела и артериальная гипертензия (АГ), нередко ассоциированы с поведенческими ФР — нерациональным питанием, курением, гиподинамией и др. [4-6]. Многие поведенческие стереотипы, которые затем выступают в роли ФР, приобретают устойчивый характер именно в молодые годы [7, 8].

Поэтому крайне необходимо развивать систему массового и раннего выявления ФР среди молодёжи, а также динамического наблюдения за их развитием, в т.ч. на протяжении периода обучения молодых людей [9-11]. Подобных работ крайне мало, хотя уже показано, что юношеская характеристика профиля ФР, включая сосудистую жесткость (СЖ), которая является главной детерминантой сосудистого старе-

ния, может дать представление о риске развития ССЗ в более зрелом, но ещё активном возрасте [12].

Цель — изучить динамику основных ФР и состояния сосудистой стенки у студентов за 6 лет их обучения в медицинском университете.

Материал и методы

Исследование представляет собой проспективный анализ поведенческих, антропометрических, гемодинамических, метаболических показателей здоровья студентов медицинского университета, проведенный дважды в пределах 6 лет их обучения в ВУЗе на лечебном и педиатрическом факультетах. Студентов, поступавших в один год, объединяли в одну когорту, всего выделено 5 когорт: 1-я: 2010-2016гг, 2-я: 2011-2017гг, 3-я: 2012-2018гг, 4-я: 2013-2019гг, 5-я: 2015-2021гг обучения. Скрининг ресурсов здоровья молодых людей осуществлялся в рамках ежегодных внутривузовских мероприятий "Неделя первокурсника" и "Неделя выпускника" силами сотрудников университетского центра здоровья научно-инновационного объединения ВУЗа, а также с участием волонтеров-сторонников здорового образа жизни из числа студентов, клинических ординаторов и аспирантов. В исследование включено 667 студентов, из них 162 юноши и 505 девушек, средний возраст которых составил на 1-ом курсе $17,8 \pm 1,2$ лет.

Критерии включения: обучение в медицинском университете, подписание добровольного информированного согласия. Критерии исключения: наличие хронических заболеваний по типу системной патологии соединительной ткани, занятие профессиональным спортом, беременность и любая острая патология на момент скрининга.

Регистрировались уровень артериального давления (АД), рост, масса тела. АД определялось с использованием автоматического тонометра OMRON 2M Basic (OMRON Corporation, Япония) согласно современным рекомендациям качественного измерения давления. АГ диагностировалась при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., прегипертензия (ПГ) — при АД 130/85–139/89 мм рт.ст., степень отклонения массы тела от нормы определялась традиционно по индексу Кетле (ИК): ожирение — ИК $\geq 30,0$, избыточная масса тела — ИК 25,0–29,9. В качестве диагностической системы для углублённого изучения профиля остальных ФР (статус курения, уровень физической активности (ФА), особенности питания, стресс-устойчивости и др.) использовали анкету, учитывающую критерии определения этих факторов, в соответствии с официальными установками, регламентированными Приказом Минздрава России¹. Модификация анкеты касалась аспектов возрастной специфики обследованных лиц.

Так, курение табака устанавливалось при ежедневном выкуривании по крайней мере одной сигареты и более; нерациональное питание — при избыточном потреблении в пищу жиров, углеводов, недостаточном потреблении фруктов и овощей (<400 грамм или <4 –6 порций в сут.), досаливании приготовленной пищи, не пробуя на вкус; низкая ФА — при ходьбе в умеренном или быстром темпе <30 мин в день.

Определение метаболических отклонений студентов СтГМУ проводили с использованием экспресс-тестов на уровень глюкозы (анализатор крови One Touch Select, производство: Life Scan Upor, Швейцария); уровень общего холестерина, триглицеридов (анализатор крови Cardio Chek, производство: Polymer Technology Systems, США). Интерпретацию полученных результатов проводили с учетом последних национальных рекомендаций [13, 14].

Для выявления возможного ремоделирования сосудистой стенки как органа-мишени, который вовлекается в патологический процесс под влиянием ФР ранее других внутренних систем, использовали инструментально-диагностический комплекс BPLab (ООО "Петр Телегин", Нижний Новгород) на основе программного обеспечения Vasotens Office, оценивающего показатели артериальной жесткости на разных уровнях сосудистой системы, центральной

и периферической гемодинамики, а также некоторых параметров функционирования миокарда.

Статистический анализ материала осуществляли с помощью программ SPSS Statistics 23.0 версия. Оценку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Достоверность различий между процентными долями двух зависимых выборок проводили с использованием критерия Мак-Нимара. Определяли статистическую значимость различий количественных признаков с использованием парного Т-критерия Стьюдента для данных, соответствующих нормальному распределению, и критерия Уилкоксона — для количественных значений, не подчиняющихся нормальному распределению. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05.

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

Результаты

Проведенный нами анализ встречаемости ФР у представителей пяти студенческих покурсовых когорт за 6 лет их обучения в медицинском ВУЗе показал значимые тенденции в динамике различных показателей состояния здоровья учащейся молодежи (рис. 1–6).

По результатам исследования обнаружена динамика уровня АД, в частности, АГ/ПГ. У студентов, поступивших в университет в 2010г, встречаемость АГ/ПГ увеличилась в 2,0 раза к шестому курсу ($p=0,021$), в 2011г — в 2,2 раза ($p=0,005$), в 2012г — в 2,6 раз ($p<0,001$), в 2013г — в 2,2 раза ($p=0,007$), в 2015г — в 1,8 раз ($p=0,158$). В среднем АГ/ПГ на 1-ом курсе встречалась у 10,5%, а к 6-му курсу увеличивалась до 22,7%. Максимальной встречаемости АГ/ПГ достигала у студентов, поступавших в 2011г, и составляла 14,8%, а к выпуску в 2017г регистрировалась у 32,2% учащихся. Результаты оценки пульса показали значимое увеличение тахикардии в покое в каждой отдельной когорте обследуемых (в 1-ой когорте $p<0,001$; 2-ой $p=0,009$; 3-ей $p=0,004$; 4-ой $p=0,005$; 5-ой $p<0,001$). В среднем пульс >80 в мин. имел каждый третий первокурсник, и уже более половины студентов к выпускному курсу.

Встречаемость ожирения/избыточной массы тела также заметно изменялась в процессе 6 лет учебы. Зарегистрировано значительное увеличение случаев данного ФР у студентов 2010–2016гг обучения в 2,8 раза ($p<0,001$), 2011–2017гг — в 1,6 раз ($p<0,001$), 2012–2018гг — в 2,0 раза ($p<0,001$), 2013–2019гг — в 3,2 раза ($p<0,001$), в 2015–2021гг — в 2,1 раза ($p=0,002$).

¹ Приказ МЗ РФ от 27.04.21 № 404 н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

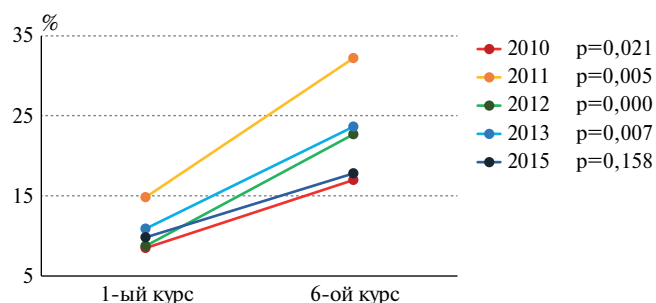


Рис. 1. Динамика АГ/ПГ у студентов СтГМУ за время обучения (поступление с 2010 по 2015гг) (n=667).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

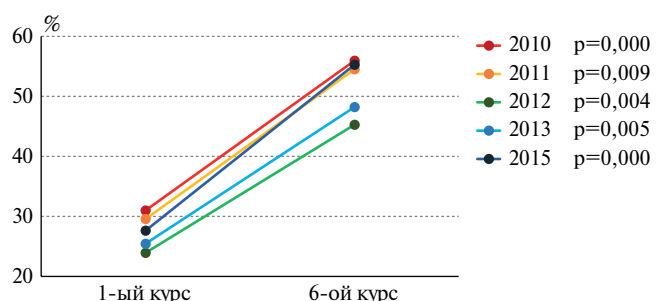


Рис. 2. Динамика тахикардии в покое у студентов СтГМУ за время обучения (поступление с 2010 по 2015гг) (n=667).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

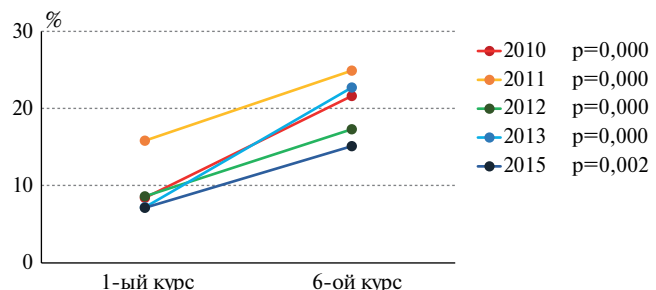


Рис. 3. Динамика ожирения/избыточной массы тела у студентов СтГМУ за время обучения (поступление с 2010 по 2015гг) (n=667).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

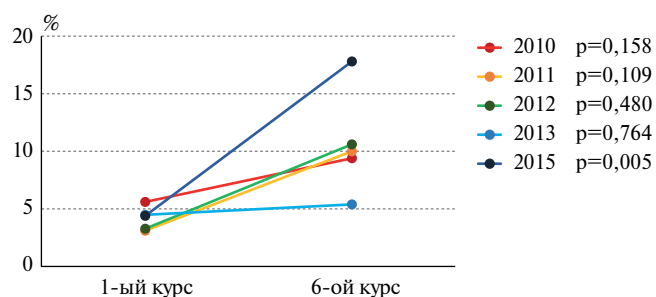


Рис. 4. Динамика курения у студентов СтГМУ за время обучения (поступление с 2010 по 2015гг) (n=667).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Максимальной распространенности ожирение/избыточная масса тела достигала во 2-ой когорте и составила 15,8% на первом и 24,9% на шестом курсах.

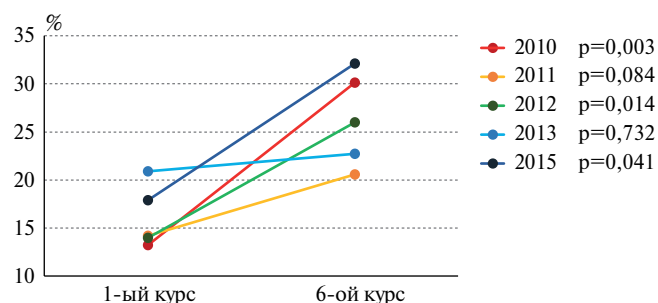


Рис. 5. Динамика гиподинамии у студентов СтГМУ за время обучения (поступление с 2010 по 2015гг) (n=667).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

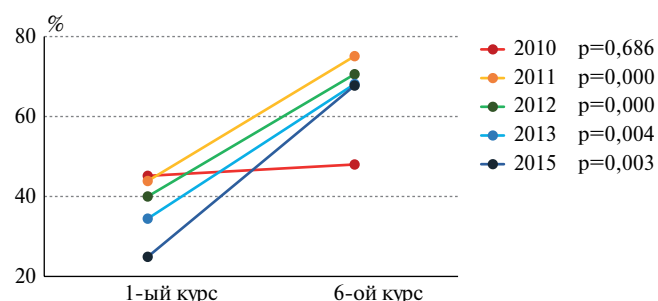


Рис. 6. Динамика нерационального питания у студентов СтГМУ за время обучения (поступление с 2010 по 2015гг) (n=667).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

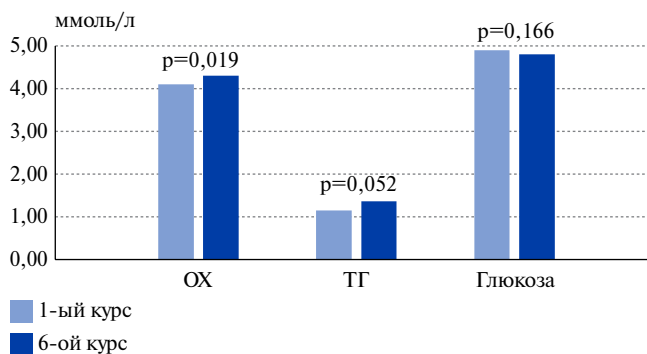


Рис. 7. Динамика метаболических показателей у студентов СтГМУ за время обучения.

Сокращения: ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Студенты часто указывали на наличие у них нерационального питания и гиподинамии и увеличения их в последующем к выпускному курсу. Относительно динамики данных ФР в отдельных когортах наблюдения можно констатировать, что гиподинамия повышалась у студентов, начавших обучение в 2010г в 2,3 раза ($p=0,003$), в 2011г — в 1,5 раза ($p=0,084$), в 2012г — 1,9 раза ($p=0,014$), в 2015г — в 1,8 раза ($p=0,041$); нерациональное питание росло к 6-му курсу у поступивших в 2011г в 1,7 раза ($p<0,001$), в 2012г — в 1,9 раза ($p<0,001$), в 2013г — в 2,0 раза ($p=0,004$), в 2015г в 2,7 раза ($p=0,003$). Анализ встречаемости данных поведенческих ФР

в пяти покурсовых когортах наблюдения показывает динамику увеличения числа неправильных привычек у студентов от первого курса к шестому.

Согласно ответам студентов, табакокурение присутствовало у них при поступлении от 3,1% до 5,6%, перед выпуском — от 5,4% до 17,8%, т.е. заметна тенденция увеличения распространенности данной вредной привычки к 6-му курсу у студентов медицинского ВУЗа. Значимых различий в увеличении встречаемости курения достигло у студентов, поступивших в 2015г, и повысилось в 4,1 раза ($p=0,005$). В среднем из результата анализа пяти студенческих когорт частота курения увеличивалась от первого к шестому курсу в 2,5 раза. Согласно статистическим данным по России в возрастном диапазоне от 18 до 24 лет уровень потребления табака достигает 30% [15, 16]. Поэтому не исключено, что нами получены заниженные данные, что может ассоциироваться с нежеланием студентов-медиков признаваться в наличии у них вредной привычки. Но выявленное нами более чем 2-кратное увеличение табачной зависимости от поступления к выпуску всё-таки может отражать повышение распространенности курения, т.к. наш анализ проводился проспективно и в нескольких студенческих когортах.

Изучение основных метаболических параметров у одних и тех же студентов в течение 6 лет обучения позволило обнаружить, что общий холестерин значимо ($p=0,019$) и триглицериды в рамках тенденции ($p=0,052$) отличаются повышением своего уровня, а уровень глюкозы не продемонстрировал при этом значимых различий за период учебы (рис. 7).

Анализ данных инструментального исследования в динамике у 41 студента на первом и шестом курсах показал, что средние величины традиционно измеряемых на плече систолического АД (САД) и диастолического АД оставались на допустимом уровне, но всё-таки при этом систолическое и пульсовое давление повышались практически на 10 мм рт.ст., и эти различия достигали вполне значимого уровня ($p<0,001$ и $p<0,001$). Достоверно значимые изменения в шестилетней динамике выявлены также со стороны пульса в покое ($p=0,001$), что обусловило определённое снижение показателя продолжительности выброса крови из левого желудочка (ED), но оно не достигло значимого уровня ($p=0,061$). При этом на фоне таких сдвигов в периферической гемодинамике, как повышение САД и пульса, показатели СЖ или практически не изменялись (RWTT, RWVao, IE), или даже уменьшались (A_{ix} , A_{ixa} , CAV_{Ia}), но эти различия были незначимы. Большинство из указанных параметров основаны на оценке обратной пульсовой волны. Примечательно, что центральное САД, являющееся также показателем СЖ, продемонстрировало к концу обучения в ВУЗе значимое повышение ($p=0,017$) и достигло уровня, позволяющего говорить о наличии у части выпускников

изолированной аортальной гипертензии, требующей для своей диагностики специального инструментального обследования. Центральное пульсовое АД также показало достоверное увеличение ($p=0,006$) за годы обучения. Показатель амплификации (PPA), отражающий особенности прямой пульсовой волны, показал не вполне значимое ($p=0,067$) повышение, которое, видимо, связано с заметным повышением скорости увеличения давления в аорте (dP/dT) на 200 мм рт.ст. ($p<0,001$) у выпускников по сравнению с первокурсниками.

Иными словами, представленные результаты инструментального исследования сердечно-сосудистой деятельности у одних и тех же студентов на первом и шестом курсах указывают на развитие неблагоприятных гемодинамических изменений в виде изолированной аортальной гипертензии в сочетании с повышением периферического САД от оптимального до нормального уровня, а также значимым увеличением пульса в покое. Отсутствие негативных изменений ряда показателей СЖ при этом может быть обусловлено развитием описанного нами ранее "молодёжного парадокса ожирения", связанного с включением адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы в условиях повышения веса тела, которое оказывает своеобразный тренирующий эффект на сосудистую стенку с временным повышением её эластического потенциала [17].

Обсуждение

Представленные выше данные, демонстрирующие наличие негативной динамики основных ФР в течение 6 лет университетской учёбы, подтверждают идею о насущной необходимости формирования службы, ответственной за молодёжное, в т.ч. и студенческое, здоровьесбережение. Между тем, исследований, посвященных изучению факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) у данной социальной группы, выполнено явно недостаточно, хотя уже установлено, что основная кардиоваскулярная атеросклеротическая патология начинается в среднем за 30 лет до своей клинической манифестации [18, 19]. Проспективные исследования на эту тему, типа представленного выше, вообще отсутствуют. Анализ же имеющихся на эту тему источников подтверждает актуальность изучения ФР на таком раннем этапе патогенетического континуума, который соотносится с периодом ранней молодости [20, 21].

В этом плане интерес представляет, например, исследование [22], включающее в общей сложности 132 студента государственных учебных больниц Карачи (Пакистан), из которых 57 (43,2%) юноши и 75 (56,8%) девушки со средним возрастом $20,85 \pm 1,21$ лет. Установлено, что 15,9% студентов имели АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. У 28,2% студентов был обнаружен недостаточный вес, а у 17,4% — избыточный вес, у 56,8% выявлен семейный анамнез по раннему развитию основных ССЗ, 9,4% были курильщиками

и 29,5% не имели достаточно высокого уровня ФА. В итоге авторы подчеркивают, что всё-таки большинство пакистанских студентов-медиков на текущий момент не страдают ни избыточной массой тела, ни ожирением, но распространенность таких ФР, как отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез и повышенное АД, считают высокой. Осведомленность с точки зрения знаний о факторах ССР оценена как удовлетворительная, но реализация этих знаний относительно изменения рациона питания и режима ФА признана довольно низкой. Среди американских студентов более половины отличаются наличием 1-го и более ФР [23]. В результате обследования 433 индийских студентов старших курсов [9] выявлено, что 22,4% испытуемых имели высокий уровень стресса и 30,1% отличались гиподинамией. Потребление табака и алкоголя выявлено в 29,3% и 21,0% случаев, соответственно. Высокий коэффициент липидной атерогенности, который авторы называют коэффициентом риска развития ССЗ, обнаружен у 14,3%. Среди испытуемых без избыточного веса и ожирения наблюдалась значительная положительная корреляция между показателем, отражающим соотношение объема талии к росту, и коэффициентом риска ССЗ ($R=0,33$, $p<0,001$). Последний параметр соответствует соотношению общего холестерина к липопротеидам высокой плотности. 82,7% случаев повышенного коэффициента риска указанных заболеваний исследователи склонны объяснять увеличением соотношения объема талии к росту и индекса массы тела, повышенными триглицеридами и липопротеидами низкой плотности ($F(7,425)=296,085$), из которых наибольший вклад внесли липопротеиды низкой плотности ($\beta=0,755$). Авторы делают заключение о том, что высокая распространенность различных модифицируемых факторов ССР среди молодежи должна вызывать беспокойство у медицинской общественности и должна способствовать развитию эффективных технологий для ранней диагностики ССР у молодежи. Исследователи считают, что показатель отношения окружности талии к росту представляется многообещающим в качестве независимого раннего предиктора риска развития ССЗ у населения Индии в целом. Авторы также полагают, что необходим специальный инструмент оценки ССР для молодого контингента с учетом его возрастных особенностей.

Представлены результаты исследования взаимосвязи некоторых параметров образа жизни с избыточным весом/ожирением в репрезентативной выборке из 603 студентов Университета Страны Басков в возрасте от 18 до 28 лет [24]. Это исследование является частью проекта ENU12/24 в виде наблюдательного перекрестного исследования, предназначенного для оценки распространенности избыточного висцерального жира и риском развития избыточного веса/ожирения

в соответствии со стандартизированным протоколом в разных социальных группах, включая студенчество. Изучалась информация о рационе питания, качестве диеты, уровне ФА, времени сидения, времени сна, вредных привычках и антропометрических измерениях. Отбор проб проводился с февраля 2014г по май 2017г. Для проверки связи между образом жизни и риском избыточного ожирения использовались модели бинарной логистической регрессии, скорректированные с учетом ковариат. Распространенность избыточного веса/ожирения, согласно проценту висцерального жира, составила 14,4%. Проанализированы переменные, связанные с режимом питания. Оказалось, что более здоровые пищевые стереотипы ассоциированы с качеством рациона, а менее здоровые пищевые привычки связаны с другими видами поведения, менее связанными со здоровьем. Среди мужчин с избыточным висцеральным жиром сильнее взаимозависимы умеренная/низкая ФА, пропуск завтрака, неадекватная продолжительность завтрака, количество приемов пищи и прием пищи в одиночку/в зависимости от ситуации, в то время как среди женщин — низкий показатель MedDietScore — шкала оценки средиземноморской диеты, умеренное/высокое потребление алкоголя, неадекватная продолжительность сна, употребление завтрака и обеда в одиночку/в зависимости от ситуации. Результаты показывают, что различные компоненты нездорового образа жизни сосуществуют, взаимодействуют друг с другом и повышают риск избыточного веса/ожирения в этой популяции. Авторы считают, что выявленные гендерные различия в ФР ожирения имеют значение для формирования программ первичной профилактики ожирения в этой социальной группе.

Наше исследование отличается от представленных выше разработок своей перспективностью от начала образовательного студенческого процесса до его завершения. В целом полученные результаты, свидетельствующие о достоверном увеличении встречаемости большинства ФР в течение периода обучения студентов в медицинском ВУЗе, убедительно демонстрируют актуальность развития и внедрения системы скрининга этих факторов в сочетании с ангиоскринингом. Что необходимо для последующего целенаправленного начала проведения эффективной коррекции выявленных ФР в молодом возрасте. Для этого в учебных заведениях разного уровня следует формировать структуры типа центров здоровья, целенаправленно занимающихся совершенствованием системы молодежного здоровьесбережения.

Заключение

У студентов-медиков за период с 1-го по 6-ой курс обучения наблюдается значительное повышение встречаемости случаев АГ/ПГ. Средний уровень САД за этот временной промежуток повышается

у студентов практически на 10 мм рт.ст. За 6 лет обучения в ВУЗе у указанного контингента молодёжи выявлена негативная динамика отклонения массы тела в сторону её увеличения.

При инструментальном обследовании сердечно-сосудистой деятельности у студентов-медиков в процессе шестилетнего периода обучения выявлена своеобразная комбинация гемодинамических изменений — развитие изолированной аортальной гипертензии, сочетающейся с некоторым улучшением эластических свойств артериальной стенки. Последний феномен может быть связан с временной адаптивной перестройкой системы кровообращения по причине тренирующего влияния на неё увеличенной физической нагрузки вследствие избыточной массы тела.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, 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.
- Nilsson P. Early vascular ageing — a concept in development. *Eur Endocrinology*. 2015;11(1):26-31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26.
- Pälvä KS, Pahkala K, Magnussen CG, et al. Association of physical activity in childhood and early adulthood with carotid artery elasticity 21 years later: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):000594. doi:10.1161/JAHA.113.000594.
- Charakida M, Jones A, Falaschetti E, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2643-50. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1017.
- Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Relationship between different structural and functional characteristics of the arterial wall state and traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different ages. Part 2. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2016;12(3):244-52. (In Russ.) Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):244-52. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252.
- Vinter DA, Mustafina SV, Rymar OD, et al. The contribution of behavioral and social risk factors to the development of metabolically unhealthy obesity according to a twelve-year prospective study in the Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):4997. (In Russ.) Винтер Д. А., Мустафина С. В., Рымар О. Д. и др. Вклад поведенческих и социальных факторов риска в развитие метаболически нездорового ожирения по данным двенадцатилетнего проспективного исследования в российской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):4997. doi:10.15829/1560-4071-2022-4997.
- Rigatto K. Pre-Hypertension in Adolescents: A New Old Issue. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(4):655-6. doi:10.36660/abc.20210702.
- Hvidt KN. Blood pressure and arterial stiffness in obese children and adolescents. *Dan Med J*. 2015;62(3):B5043.
- Mukhopadhyay S, Mukherjee A, Khanra D, et al. Cardiovascular disease risk factors among undergraduate medical students in a tertiary care centre of eastern India: a pilot study. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):94. doi:10.1186/s43044-021-00219-9.
- Ferreira I, Twisk JW, Van Mechelen W, et al. Current and adolescent levels of cardiopulmonary fitness are related to large artery properties at age 36: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:723-31. doi:10.1046/j.1365-2362.2002.01066.x.
- Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases: emphasis on correction of behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4278. (In Russ.) Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков В. С. и др. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):4278. doi:10.15829/1560-4071-2021-4278.
- Climie RE, Park C, Avolio A, et al. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action. *Heart Lung Circ*. 2021;30(11):1613-26. doi:10.1016/j.hlc.2021.06.516.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) Mach F., Baigent C., Catapano A. L. и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
- Drapkina OM, Koncevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
- Gambaryan MG, Drapkina OM. Prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics and trends. Analysis of the results of global and national issues. *Profilakticheskaya medicina*. 2018;21(5):45-62. (In Russ.) Гамбарян М. Г., Драпкина О. М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):45-62.
- Gambaryan MG, Drapkina OM, Koncevaya AV, et al. Monitoring and evaluation of the implementation of tobacco control legislation for protecting people from tobacco smoke exposure and health consequences of tobacco use. *Methodical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3194. (In Russ.) Гамбарян М. Г., Драпкина О. М., Концевая А. В. и др. Мониторинг и оценка реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3194. doi:10.15829/1728-8800-2022-3194.
- Evsevieva ME, Eryomin MV, Rostovceva MV, et al. Preventive screening of young people from the standpoint of vascular aging phenotypes: the role of body weight. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2022;18(1):42-8. (In Russ.) Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В. и др. Профилактический скрининг молодёжи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(1):42-8.
- Koskinen JS, Kytö V, Juonala M, et al. Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2020;293:18-25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.029.
- Heiskanen JS, Ruohonen S, Rovio SP, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Left Ventricular Diastolic Function in Adulthood. *Pediatrics*. 2021;147(3):e2020016691. doi:10.1542/peds.2020-016691.
- Rimárová K, Dorko E, Diabelková J, et al. Prevalence of lifestyle and cardiovascular risk factors in a group of medical students. *Cent Eur J Public Health*. 2018;26 Suppl:S12-S18. doi:10.21101/cejph.a5477.
- Opoku-Acheampong AA, Rosenkranz RR, Adhikari K, et al. Tools for Assessing Cardiovascular Disease Risk Factors in Underserved Young Adult Populations: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24):13305. doi:10.3390/ijerph182413305.
- Raza S, Sheikh MA, Hussain MF, et al. Dietary modification, body mass index (BMI), blood pressure (BP) and cardiovascular risk in medical students of a government medical college of Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(11):970-4.
- Tran DT, Zimmerman LM, Kupzyk KA, et al. Cardiovascular risk factors among college students: Knowledge, perception, and risk assessment. *J Am Coll Health*. 2017;65(3):158-67. doi:10.1080/07448481.2016.1266638.
- Telleria-Aramburu N, Arroyo-Izaga M. Risk factors of overweight/obesity-related lifestyles in university students: Results from the EHU12/24 study. *Br J Nutr*. 2022;127(6):914-26. doi:10.1017/S0007114521001483.

Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Окончательные результаты

Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э.

Меры вторичной профилактики следует активно внедрять на всех этапах лечения и реабилитации пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Перспектива интеграция в клиническую практику удаленного наблюдения пациентов с телеметрической передачей витальных и лабораторных данных.

Цель. Оценка клинической и пациент-ориентированной эффективности разработанной и внедренной схемы комбинированного очного и телемедицинского наблюдения пациентов, недавно перенесших ОКС, на протяжении 12 мес.

Материал и методы. Для заключительного анализа использованы данные 84 (из 100 включенных) пациентов (медиана возраста 56 (50;61) лет, 70 мужчин) с артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом тип 2, которые в течение 12 предшествующих месяцев перенесли ОКС и эндоваскулярную реваскуляризацию, при этом их уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) находился выше отметки в 2,4 ммоль/л. Стандартная практика ведения пациентов была дополнена телемедицинской программой, функционал которой включал электронные дневники самоконтроля артериального давления (АД) и липидограммы, а также сервис текстовых телеконсультаций с врачом. Обязательные очные визиты проводились через 3 и 12 мес. от даты включения. Основная конечная точка — ΔХС-ЛНП. Оценены дополнительные клинические и пациент-ориентированные конечные точки.

Результаты. Выявлено значимое снижение ХС-ЛНП на 1,6 (-2,3;-0,9) ммоль/л к концу наблюдения. Кроме изначального уровня ХС-ЛНП, с его снижением были связаны: а) высокая приверженность пациентов к ведению дневников самоконтроля АД и липидограммы ($\beta=0,7$), б) количество отправленных врачом текстовых сообщений в 1-й мес. наблюдения ($\beta=0,04$). У более приверженных пациентов ΔХС-ЛНП была выше на 0,49 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ) -1,2; -0,1), после поправки на основные количественные ковариаты. У 35 пациентов (42%) удалось добиться целевого ХС-ЛНП, у 60 пациентов (71%) — снижения на ≥ 1 ммоль/л. При этом приверженные пациенты вдвое чаще достигали целевого ХС-ЛНП (отношение шансов 2,2; 95% ДИ (0,6; 3,8)), нежели неприверженные. В положительную сторону изменились и другие индикаторы липидограммы. Показано снижение офисного систолического АД на 5,8 мм рт.ст. ($p=0,03$). Количество сообщений врача пациенту превышало таковое от пациентов к врачу (медианы 143 и 111 консультаций на пациента в год, соответственно). Качество жизни улучшилось, но только в части эмоционального компонента. Оценка удовлетворенности программой оставалась высокой на всех этапах исследования.

Заключение. Показана эффективность комбинированного типа оказания медицинской помощи (с интеграцией телемониторинга) у пациентов после перенесенного ОКС. Приверженность к самоконтролю АД, а также активная консультативная поддержка на первых этапах реабилитации, способствует дополнительному динамическому контролю показателей липидного спектра, своевременной коррекции гиполлипидемической терапии с достижением целевого уровня ХС-ЛНП. Большинство пациентов не испытывало трудностей при использовании программы, и готовы рекомендовать такой путь наблюдения другим пациентам.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, острый коронарный синдром, телемедицина, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), самостоятельный контроль, обучение пациентов, качество жизни, удобство использования.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен в рамках Договора о сотрудничестве между ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России

и АО "Санофи Россия" от 18.04.2019г. Сбор и анализ данных в проекте с последующей их публикацией осуществляется ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России независимо и без участия компании Санофи.

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность Орбеладзе Н. В., клиническому ординатору очной формы обучения по специальности "кардиология" ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, за помощь в отборе пациентов, а также Ходыревой А. А., врачу-методисту ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, за помощь в подготовке базы данных для проведения анализа пациент-ориентированных конечных точек.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Усова Е. И. — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Ионов М. В. — врач-кардиолог, к.м.н., н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Алиева А. С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ "Центр персонализированной медицины", доцент кафедры факультетской терапии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Звартау Н. Э.* — к.м.н., доцент, зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zvartau_ne@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ТМ — телемедицина, ФР — фактор риска, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭДС — электронный дневник самоконтроля.

Рукопись получена 30.01.2023

Рецензия получена 02.02.2023

Принята к публикации 06.02.2023



Для цитирования: Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Окончательные результаты. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5358. doi:10.15829/1560-4071-2023-5358. EDN ARYQZO

Integrated solution for patients of a very high cardiovascular risk. Final results

Usova E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Zvartau N. E.

Secondary prevention should be actively implemented at all stages of treatment and rehabilitation of patients after acute coronary syndrome (ACS). The integration of remote monitoring of patients with the transfer of vital and laboratory data into clinical practice seems promising.

Aim. To evaluate the clinical and patient-centered effectiveness of the original 12-month combined face-to-face and telecare program in patients with recent ACS.

Material and methods. For the present analysis the data from 84 (out of 100) patients (median age, 56 (50;61) years, 70 males) was used. These patients had to have hypertension and/or type 2 diabetes and an ACS with percutaneous revascularization within 12 months. Their low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) had to be above 2,4 mmol/L. Telehealth program supplemented routine care. A program contained electronic self-control diaries for blood pressure (BP) and lipid profile, and teleconsulting service (text chat). Mandatory face-to-face visits were carried out at 3 and 12 months after the enrollment. The primary end point was Δ LDL-C. Additional clinical and patient-specific endpoints were evaluated.

Results. At the 12-month visit, there was a significant decrease in LDL-C by 1,6 (-2,3; -0,9) mmol/L. Besides the initial LDL-C value, the decrease in LDL-C was associated with the proper adherence to keeping diaries of BP and lipid profile ($\beta=0,7$), and the number of text messages sent by the doctor in the 1st month after the enrollment ($\beta=0,04$). In more adherent patients, the Δ LDL-C was greater by 0,49 mmol/L (95% CI -1,2; -0,1) after adjustment for abovementioned covariates. In 35 patients (42%), target LDL-C was achieved, in 60 patients (71%) — a decrease ≥ 1 mmol/L. Other lipids also have changed for the better. Moreover, adherent patients were twice as likely to achieve the target LDL-C (OR 2,2; 95% CI (0,6; 3,8)) than non-adherent ones. A decrease in office systolic BP by 5,8 mm Hg was shown ($p=0,03$). The number of physician-to-patient messages exceeded those from patients to physician (median 143 and 111 per patient for 12 months, respectively). The quality of life has improved, but only in terms of emotions. Satisfaction with the program remained high at all timepoints of the study.

Conclusion. Our study showed the effectiveness of the integrated care in ACS patients with the telehealth tool included. Commitment to BP self-monitoring, as well as active consultative support at the first stages of rehabilitation, contributes to additional dynamic control of lipid profile, timely correction of lipid-lowering

therapy with the achievement of the target LDL-C level. Most of the patients did not experience any difficulties in using the program and are ready to recommend integrated approach to other peers.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, acute coronary syndrome, telehealth, HMG-CoA reductase inhibitors (statins), self-management, patient education, quality of life, usability.

Relationships and Activities. The material was prepared within the Cooperation Agreement between the Almazov National Medical Research Center and AO Sanofi Russia dated April 18, 2019. The collection and analysis of data in the project with their subsequent publication is carried out by the Almazov National Medical Research Center independently and without the participation of Sanofi.

Acknowledgments. Authoring team is grateful to Orbeladze N. V., full-time cardiology resident of the Almazov National Medical Research Center, for assistance in the selection of patients, as well as Khodyreva A. A., methodologist of the Almazov National Medical Research Center, for assistance in preparing a database for analyzing patient-centered endpoints.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Usova E. I. ORCID: 0000-0002-0108-5996, Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Zvartau N. E. * ORCID: 0000-0001-6533-5950.

*Corresponding author: zvartau_ne@almazovcentre.ru

Received: 30.01.2023 **Revision Received:** 02.02.2023 **Accepted:** 06.02.2023

For citation: Usova E. I., Ionov M. V., Alieva A. S., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Zvartau N. E. Integrated solution for patients of a very high cardiovascular risk. Final results. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5358. doi:10.15829/1560-4071-2023-5358. EDN ARYQZO

Очевидны достижения в сфере вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов после перенесенных крупных сосудистых катастроф, в особенности, острого коронарного синдрома (ОКС). Новые фармацевтические препараты, их комбинации и совершенствование аппаратных методик лечения охватывают практически все группы таких пациентов.

Кроме чисто процедурных и анатомических особенностей, риск повторных коронарных событий у пациентов, перенесших ОКС, определяют модифицируемые факторы риска (ФР), такие как уровень систолического артериального давления (АД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), в особенности — их сосуществование. При активном контроле этих факторов 10-летний риск повторных ССО удастся снизить до <10% в половине случаев [1].

Однако на практике основные терапевтические цели зачастую остаются не достигнуты [2], отчасти из-за низкой приверженности пациентов и терапев-

тической инертности [3]. Если контроль АД вполне можно достичь за счет обширной палитры вполне безопасных антигипертензивных препаратов и их фиксированных комбинаций, то снижение ХС-ЛНП — задача более трудная. Ограниченный арсенал препаратов, некоторые из которых дорогостоящи и труднодоступны, отсутствие доступного и простого маркера для мониторингирования с целью сохранения приверженности, предубеждения пациентов (и, что намного серьезнее, некоторых врачей) насчет основной фармакологической группы, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статинов), — все это препятствует реализации мер вторичной профилактики [4].

Из этого следует, что есть очевидная потребность в подходах, способных оптимизировать и персонализировать программы наблюдения. Ранее, в основном в странах Западной и Северной Европы, были разработаны различные общенациональные проекты по вторичной профилактике [5, 6], однако их масштабы и горизонт планирования не гарантируют

стремительного достижения практически ощутимых результатов, а иногда характеризуются ограниченным кругом или даже отсутствием бенефициаров [7, 8]. В основном программы следуют по одинаковому треку — формирование "дорожной карты" для пациента, увеличение числа временных точек для динамической оценки состояния, соответственно, визитов к врачу, вовлечение в процесс других медицинских специалистов.

Рост информатизации и автоматизации процессов оказания медицинской помощи сулит все более широкие перспективы для использования телемедицины (ТМ), уже зарекомендовавшей себя в сфере первичной профилактики [9] и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [10]. Более того, ТМ отлично встраивается в процесс длительного наблюдения пациентов, циклы помощи по типу Internet of Medical Things уже описаны для пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [11]. Очевиден интерес исследователей и практиков к ТМ и среди пациентов, перенесших ОКС, находящихся на своего рода "развилке" сердечно-сосудистого континуума. Однако пока подобных исследований не так много, что приводит к пробелам в доказательной базе ТМ для данной группы пациентов.

Ранее нами был запущен проект по формированию программы интегрированного индивидуализированного врачебного наблюдения (с внедрением гибридного ТМ решения) пациентов после ОКС. Цель заключалась в улучшении клинических и пациентоориентированных исходов на раннем этапе кардиореабилитации. В данной работе представлены окончательные результаты этой 12-мес. программы.

Материал и методы

Исследование можно охарактеризовать как открытое проспективное одноцентровое, в одной группе; проводилось в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениями Хельсинкской декларации (2013г пересмотра). Протокол исследования, индивидуальная регистрационная карта пациента, информационный листок и форма информированного согласия пациента были одобрены локальным этическим комитетом (номер заседания 11-20 от 16.11.2020г).

Процедуры скрининга, отбора, включения и последующего наблюдения пациентов были подробно описаны ранее [12]. Вкратце, отбор в исследование проводился среди пациентов старше 18 лет, которые за последние 12 мес. перенесли ОКС (любая клиническая форма) с эндоваскулярной реваскуляризацией в ходе данной экстренной госпитализации, чей исходный уровень ХС-ЛНП превышал 2,4 ммоль/л. Наличие в анамнезе АГ и/или сахарного диабета

2 типа также было обязательным критерием включения. Критериями исключения стали: отзыв пациентом информированного согласия, а также длительное (>1 мес.) отсутствие активности пациента по передаче витальных/лабораторных показателей врачу при условии двух телефонных звонков от врача, выполненных с разницей в 7 дней. Исключенный из исследования пациент мог свободно продолжить амбулаторное наблюдение и реабилитацию в рамках повседневной клинической практики.

В практику врачей-кардиологов (исследователей) было интегрировано гибридное телемедицинское решение, реализованное на рабочих персональных компьютерах, с мобильным приложением (только для пациента). Функционал этого программного продукта был в подробностях описан ранее [13]. Необходимо особо отметить, что представлен он был разделом электронных дневников самоконтроля (ЭДС) АД, липидного спектра, а также дополнялся сервисом текстовых плановых консультаций (экстренные консультации исключены).

В исследовании предусматривалось 3 очных визита: начальный, через 3 мес. и через 12 мес. На всех очных визитах выполнялось измерение офисных показателей АД и частоты сердечных сокращений. Коррекция проводимой антигипертензивной, антиишемической и липидснижающей терапии проводилась как в очном порядке (в основном, назначение новых или замена ранее назначенных препаратов), так и с помощью телемедицинской программы (титрация доз, замена препаратов внутри одного класса). Суррогатным маркером приверженности к проводимой терапии было корректное и своевременное заполнение ЭДС.

Пациентам предлагалось заполнить на первом и на заключительном визитах 2 опросника: 1) русскоязычный вариант опросника по качеству жизни для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) — HeartQol [14] и 2) специально разработанную для данного исследования "Анкету удовлетворенности программой" [13]. Кроме этого, на заключительном визите задавался дополнительный вопрос: "Насколько Вы готовы рекомендовать участие в программе другим людям, перенесшим такое же заболевание?" с рейтинговой шкалой ответов (0 — совсем не готов(а) рекомендовать, 10 — точно готов(а) рекомендовать).

Статистический анализ. Количественные данные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения, медианы и 25-й, 75-й квартили. Проверка согласия распределения количественных показателей с нормальным (Гауссовым) проводилась при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

В случае соответствия распределения нормальному, различия средних количественных показателей

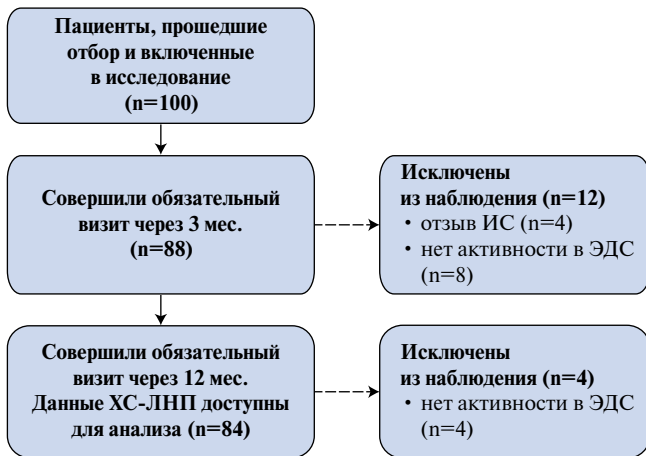


Рис. 1. Ход исследования (диаграмма CONSORT).

Сокращения: ИС — информированное согласие, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭДС — электронный дневник самоконтроля.

были проверены с помощью t-теста Стьюдента между группами и внутри групп. В противном случае использованы непараметрические аналоги указанного критерия (U-критерий Манна-Уитни, Уилкоксона). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений с долями в виде процентов. Сравнения категориальных переменных выполнялись с использованием χ^2 -теста и теста Мак-Немара (для связанных выборок). Сравнение между 3 и более группами были проведены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или тестов Крускала-Уоллиса/Фридмана, в зависимости от типа распределения данных. Пропущенные данные исключались попарно.

Первичной и основной конечной точкой стала динамика ХС-ЛНП спустя 12 мес. после включения. Анализ многофакторной линейной регрессии проведен для поиска возможных предикторов динамики ХС-ЛНП (после выявления отдельных влияющих ковариат и факторов в рамках однофакторного регрессионного анализа (не показан в тексте); факторы и ковариаты были выбраны на основании их клинической значимости и корреляционных матриц (не показаны в тексте)). Одномерный дисперсионный анализ (ANCOVA) проводился с целью оценки динамики ХС-ЛНП между различными подгруппами пациентов (фиксированные факторы) независимо от вероятной основной ковариаты (исходный уровень ХС-ЛНП и иных, выявленных при регрессионном анализе). Анализ биномиальной логистической регрессии был проведен для поиска возможных предикторов достижения целевого уровня ХС-ЛНП через 12 мес. после коррекции на выявленные количественные ковариаты. Оценена площадь под кривой сформированной лог-регрессионной модели для оценки ее пригодности и предсказательной точности.

Дополнительно оценивалась динамика ХС-ЛНП на основных временных отрезках исследования; динамика показателей офисного и домашнего АД, а также пациент-ориентированные конечные точки, такие как изменения балльной оценки по опросникам HeartQoL, анкете удовлетворенности программой.

Двухсторонний критерий значимости различий был установлен на уровне 0,05. Все этапы статистической обработки данных были проведены с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., США) и программы jamovi ver. 1.6 (the jamovi project, <https://www.jamovi.org>).

Результаты

Прошли отбор в исследование и подписали форму информированного согласия 100 пациентов. В дальнейшем 16 пациентов были исключены: основными причинами стал отказ от дальнейшего участия в исследовании с отзывом информированного согласия или прекращение активного ведения ЭДС, несмотря на активные врачебные напоминания (рис. 1).

Окончательный анализ проведен на основе данных, полученных от 84 пациентов (медиана возраста 56 лет, 70 мужчин), совершивших заключительный визит в Центр через 12 мес. после включения. Подробная характеристика этой группы пациентов представлена в таблице 1.

Как в целом, так и по отдельным параметрам финальная группа пациентов незначимо отличалась от изначально включенных и прошедших промежуточный визит 50 больных [13]. Как и ранее, для более чем 50% пациентов ОКС стал дебютом заболевания, но для пятой части пациентов это ССО стало вторым по счету (ранее перенесенные инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения). Треть пациентов поступила в стационар с ОКС с подъемом сегмента ST. Более, чем в половине случаев, несмотря на большое количество ситуаций с двух- (43%) и трех- (16%) сосудистым поражением, в результате экстренного чрескожного вмешательства был достигнут оптимальный ангиографический результат. Однако в итоге у половины всех включенных в исследование сформировалось трансмуральное повреждение миокарда, хотя в дальнейшем признаки и симптомы сердечной недостаточности развились только в 20% случаев. В основном пациенты были включены спустя 1 мес. после наступления сосудистого события. В большинстве случаев сопутствующая патология была представлена АГ, в меньшей степени — сахарным диабетом 2 типа. Большинство пациентов получали в качественном отношении оптимальную медикаментозную терапию после законченного случая госпитализации.

Всем пациентам рекомендован прием высокоинтенсивной терапии ингибиторами 3-гидрокси-3-

7 из 10

пациентов **не достигают** целевых показателей ХС ЛНП даже на интенсивной терапии статинами¹⁻³



Коррекция гиперхолестеринемии вносит наибольший вклад* В УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ⁴

* По сравнению с другими факторами риска.

1. Ежов М.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3. С. 5–22. 2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal. 2019. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455. 3. Kotseva K. EUROASPIRE V Reaching lipid targets in coronary patients: Temporary trends and state of the art. European Society of Cardiology Congress, 25–29 August. Munich; 2018. 4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., Critchley J.A., Labarthe D.R., Kottke T.E., Giles W.H., Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. N. Engl. J. Med. 2007 Jun. 7; 356 (23): 2388–98. DOI: 10.1056/NEJMsa053935. PMID: 17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru

sanofi МАТ-РУ-2202425

метилглутарил-кофермента А редуктазы (статины); в основном аторва- или розувастатин. 47 пациентам (56%) потребовалась комбинированная липидснижающая терапия с добавлением эзетимиба в стандартной дозе 10 мг. Троице пациентам из общей группы и одному пациенту, уже принимающему полнотозовую комбинированную терапию, потребовалось назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) для достижения целевого уровня ХС-ЛНП и предотвращения прогрессии атеросклеротического процесса.

Промежуточный визит был проведен в среднем через 70 (± 19) дней, а заключительный — через 308 (± 83) дней после изначального. Медиана количества выполненных лабораторных тестов для оценки липидограммы составляла 4 (минимум — 3 и максимум — 10). Было выявлено статистически значимое снижение показателей ХС-ЛНП между изначальным его уровнем и всеми временными отрезками (рис. 2): к моменту проведения промежуточного визита уровень этого показателя составил 2,1 (1,7;2,7) ммоль/л,

продолжая снижаться и в дальнейшем, составив к заключительному визиту 1,9 (1,5;2,3) ммоль/л. Таким образом, медиана снижения ХС-ЛНП между начальным и заключительным визитом составила -1,6 (-2,3;-0,9) ммоль/л.

Ожидаемо, исходный уровень ХС-ЛНП влиял на дельту снижения ХС-ЛНП ($R^2=0,21$; $p<0,001$). Однако наблюдалось улучшение согласованности модели при включении в нее других количественных (количество сообщений от пациента к врачу и от врача-пациенту через 1 мес., возраст на момент включения) и категориальных переменных (предшествующий анамнез ИБС, высокая приверженность к регулярному ведению ЭДС) — $R^2=0,35$. Учитывая эффект Wilder [15], при исключении исходного уровня ХС-ЛНП (при этом согласованность модели снижалась до $R^2=0,19$) значимыми предикторами снижения этого показателя оставались приверженность к ведению ЭДС ($\beta=-0,7$ (в случае высокой степени приверженности); $p=0,04$) и количество сообщений от врача-пациенту через 1 мес. ($\beta=0,04$; $p=0,01$). При

Таблица 1

Базовая клиничко-демографическая характеристика

Параметр	Показатель
Возраст (годы) (Me, Q1;Q3)	56 (50;61)
Мужской пол (n, %)	70 (83%)
Пациент включен в исследование <1 мес. после ОКС (n, %)	32 (38%)
Наследственный анамнез ранних ССО (n, %)	38 (45%)
Активный курильщик (n, %)	23 (27%)
Соблюдение гиполлипидемической диеты (n, %)	6 (7%)
Гиподинамия (n, %)	68 (81%)
ИМТ (кг/м ²)	28,3 (26,2;30,5)
САД (мм рт.ст.)	135 $\pm$ 17
ДАД (мм рт.ст.)	82 $\pm$ 10
ЧСС (уд./мин) (Me, Q1;Q3)	70 $\pm$ 10
Усредненный балл по опроснику HeartQoL 9 (Me, Q1;Q3)	2,2 (1,8;2,6)
— Физический компонент (Me, Q1;Q3)	2,3 (1,7;2,7)
— Эмоциональный компонент (Me, Q1;Q3)	2,5 (1,5;2,8)
Сопутствующая патология	
Артериальная гипертензия (n, %)	83 (99%)
Сахарный диабет тип 2 (n, %)	10 (12%)
Ожирение (n, %)	26 (31%)
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	18 (21%)
— Фракция выброса левого желудочка (%) (Me, Q1;Q3)	55 (46;60)
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (n, %)	4 (5%)
Доказанный факт атеросклероза брахиоцефальных артерий (n, %)	28 (33%)
Доказанный факт атеросклероза артерий нижних конечностей (n, %)	2 (2%)
Хроническая болезнь почек (n, %)	1 (1%)
Особенности заболевания	
Клинический вариант ОКС при поступлении:	
— нестабильная стенокардия	40 (48%)
— ОКСнST	30 (35%)
— ОКСбнST	14 (17%)
Инфаркт миокарда с формированием зубца Q	30 (39%)
ОКС как дебют заболевания (n, %)	53 (63%)

Таблица 1. Продолжение

Параметр	Показатель
Известный анамнез ИБС до госпитализации (n, %)	32 (38%)
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (n, %)	15 (18%)
Известный анамнез перенесенной реваскуляризации миокарда (n, %)	15 (18%)
Лабораторные показатели	
рСКФ (по формуле CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	87,3±16,9
Глюкоза венозной крови натощак (ммоль/л) (Me, Q1;Q3)	5,8 (5,4;6,4)
Общий холестерин сыворотки (ммоль/л) (Me, Q1;Q3)	5,22 (4,62;6,03)
ХС-ЛНП (ммоль/л) (Me, Q1;Q3)	3,47 (2,81;4,20)
ХС-ЛВП (ммоль/л) (Me, Q1;Q3)	1,02 (0,88;1,15)
Триглицериды (ммоль/л) (Me, Q1;Q3)	1,67 (1,27;2,06)
ХС-ЛОНП (ммоль/л) (Me, Q1;Q3)	0,77 (0,58;0,96)
Особенности исходной терапии	
Статины (n, %)	84 (100%)
Эзетимиб (n, %)	5 (6%)
Фибраты (n, %)	7 (8%)
Ингибиторы АПФ (n, %)	58 (69%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (n, %)	22 (26%)
Диуретики (n, %)	22 (26%)
β-адреноблокаторы (n, %)	82 (98%)
Блокаторы медленных кальциевых каналов (n, %)	20 (24%)
Пероральная сахароснижающая терапия (n, %)	11 (13%)
— Метформин (n, %)	9 (11%)
Двойная антитромботическая терапия (n, %)	82 (98%)
Тройная антитромботическая терапия (n, %)	2 (2%)

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДАД — офисное диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — офисное систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

подгрупповом анализе после коррекции, проведенной по количественным ковариатам, перечисленным выше, у приверженных пациентов дельта ХС-ЛНП была ниже на 0,45 ммоль/л к концу наблюдения (95% доверительный интервал (ДИ) -1,2; -0,1 ммоль/л), чем у пациентов, которые вели ЭДС не столь прилежно. Также более приверженные пациенты чаще достигали целевого уровня ХС-ЛНП, вне зависимости от исходных значений ХС-ЛНП и после поправки на количество отправленных врачом сообщений за первый месяц (отношение шансов 2,2; 95% ДИ 0,6; 3,8). Площадь под кривой (AUC) модели составила 0,74, что говорит об удовлетворительной предсказательной точности модели. Стоит заметить, что 36 (43%) пациентам потребовались дополнительные звонки для повышения приверженности, которые были успешны в подавляющем большинстве случаев. Другие подгрупповые сравнения не проводили по причине отсутствия значимости категориальных переменных в регрессионном анализе.

Согласно ранее полученным результатам, небольшая доля изначально включенных 50 пациентов,

с которыми был проведен промежуточный визит, достигла целевых значений ХС-ЛНП [13]. Столь же незначительна осталась эта группа и после завершения набора в исследование. Однако в дальнейшем почти у половины из тех, кто не достиг целевых показателей ХС-ЛНП на 3-мес. визите, удалось добиться снижения ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л или хотя бы на 50% от исходного. Таким образом, 35 пациентов (42%) к концу годовичного наблюдения пришли к оптимальному результату (рис. 3). Исходный уровень ХС-ЛНП у этих пациентов был значимо выше, чем у других 49 пациентов, так и не достигших целевых показателей (в среднем на 0,43 (0,04;0,8) ммоль/л, $p=0,03$). Все остальные переменные не играли статистически значимой роли при сравнении этих подгрупп.

Хотя среди более чем половины пациентов так и не удалось достичь снижения ХС-ЛНП ниже заданных порогов, практически у всех из них через 2 мес. удалось добиться снижения показателя (рис. П1). Только у 3 пациентов показатели ХС-ЛНП оказались выше исходных, еще у 21 пациента они изменились незначительно; у остальных 60 (71%)

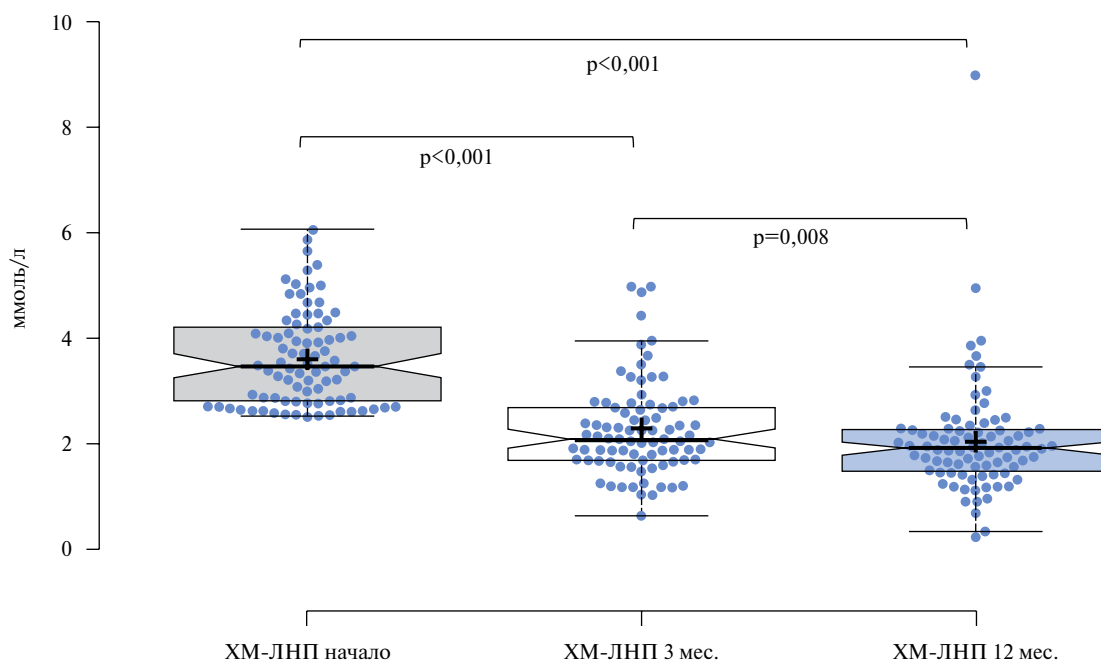


Рис. 2. Динамика усредненных значений ХС-ЛНП на момент включения, через 3 и 12 мес.

Сокращение: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

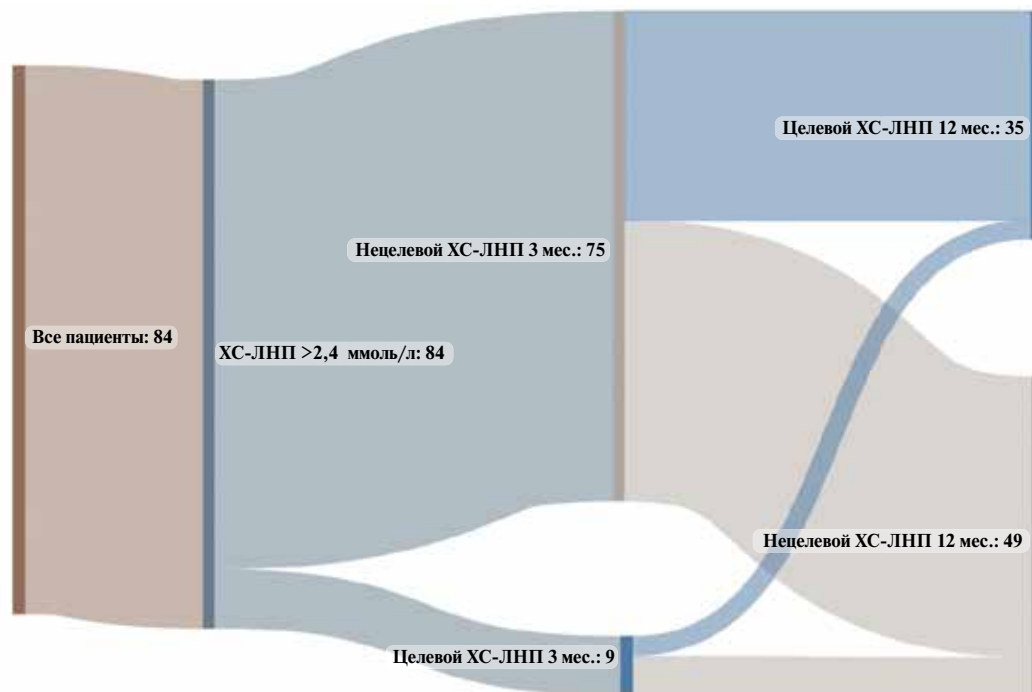


Рис. 3. Межгрупповые переходы пациентов в зависимости от факта достижения целевых показателей ХС-ЛНП на разных этапах проведения исследования (диаграмма Sankey).

Сокращение: ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

удалось добиться снижения уровня ХС-ЛНП как минимум на 1 ммоль/л (рис. 4).

Что касается остальных показателей липидного спектра, то наблюдались положительные изменения общего холестерина сыворотки крови вплоть

до 3,6 ммоль/л (размер эффекта 0,9; $p < 0,001$) и триглицеридов сыворотки — до 1,2 ммоль/л (размер эффекта 0,52; $p < 0,001$). Спустя 12 мес. наблюдалось увеличение уровня липопротеидов высокой плотности до 1,15 ммоль/л (размер эффекта +0,56, $p < 0,001$).

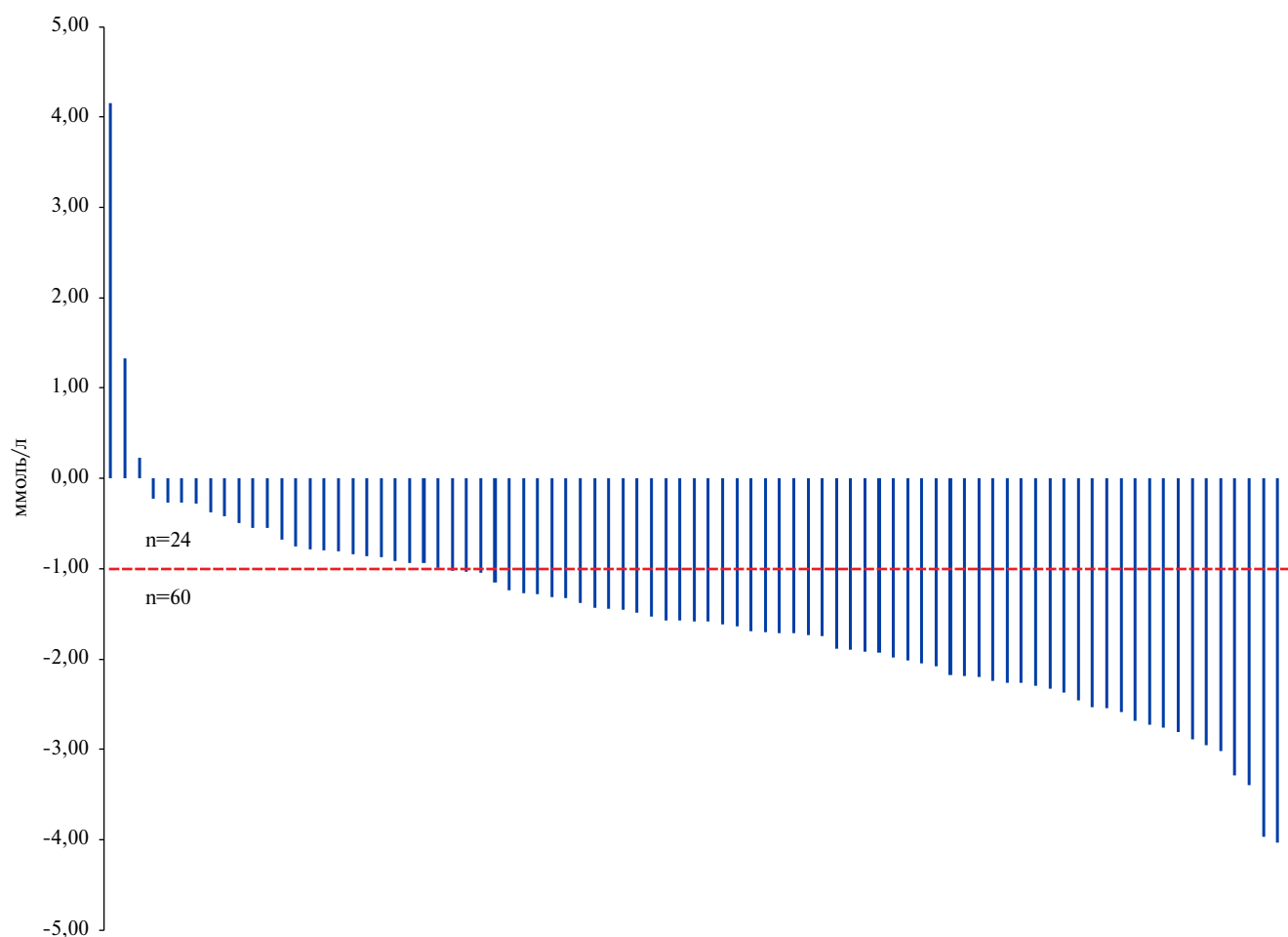


Рис. 4. Дельта (начальный-финальный результаты) ХС-ЛНП.

Примечание: пунктирной линией показан клинически значимый порог снижения ХС-ЛНП в 1,0 ммоль/л, ассоциированный с 21-38% снижением риска ССО у пациентов, перенесших ОКС [16].

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Изменений в динамике липопротеидов очень низкой плотности не наблюдалось.

Все пациенты получали антигипертензивную терапию, подавляющее большинство получали препараты из групп ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Схемы антигипертензивной терапии соответствовали рекомендованным, в основном назначались фиксированные комбинации основных классов препаратов. Практически все пациенты получали бета-адреноблокаторы в качестве средств вторичной профилактики или в рамках антиангинальной терапии. Спустя 3 мес. после включения показатели офисного систолического АД (САД) существенно не отличались от исходных. Не было найдено различий и между офисным САД на промежуточном и заключительном визитах. Однако динамика показателей офисного САД достигла статистической значимости при сравнении исходного и заключительного показателей ($-5,8$ мм рт.ст., $p=0,03$).

Несмотря на отсутствие различий количественных показателей САД на промежуточных этапах, в течение всего исследования наблюдался постепенный рост числа пациентов с целевым офисным АД, начиная с изначальных 49 (58%), до 69 (82%) и 72 (86%), соответственно ($p<0,001$ для всех групп сравнения). Ощутимых различий не было найдено между показателями систолического домашнего АД, оцениваемого каждые 3 мес. по ЭДС ($p=0,11$, рис. П2), медиана домашнего САД не покидала диапазона в 120-125 мм рт.ст. При сравнении групп пациентов с целевым САД и целевыми значениями ХС-ЛНП через 12 мес. наблюдения, между ними не было найдено сходств ($\chi^2 -1,6$; $p=0,26$), так же как не было найдено зависимости между динамикой ХС-ЛНП и офисного САД. Было также достигнуто постепенное (на 4 мм рт.ст. к 3 мес., $p=0,03$) и устойчивое ($+0,1$ мм рт.ст., $p=1$) снижение офисного диастолического АД, составившее на момент окончания наблюдения 77 ± 9 мм рт.ст.

Показатели частоты сердечных сокращений остались неизменными спустя 12 мес. (69 vs 66 уд./мин к концу наблюдения, $p=0,06$), так же как и домашние показатели диастолического АД ($p=0,79$).

В течение всех 12 мес. пациенты активно пользовались встроенным сервисом удаленных консультаций. При этом количество запросов, поступающих от пациентов, значимо увеличивалось: если спустя 1 мес. медиана вопросов составляла 7 (4;11), то к третьему месяцу их было 23 (15;39), а к концу наблюдения — 111 (70;175). Максимальное количество вопросов за все время наблюдения было 377, минимальное — 33. Однако от врача пациенту поступало еще больше сообщений (медиана от 13 сообщений в 1 мес. и 143 — к концу наблюдения нарастающим итогом). Основными направлениями консультаций, как и ранее, стали жалобы по поводу основного или сопутствующих заболеваний, уточняющие вопросы по симптомам-предвестникам (64%); по назначенному лечению (26%) или обследованию (10%). Стоит отметить, что итоговое количество проведенных консультаций к моменту визита 3 и 12 мес. (отраженное количеством отправленных пациентом и врачом друг другу сообщений) не повлияло на динамику ХС-ЛНП.

Показатели качества жизни, оцениваемые по эмоциональной подшкале опросника HeartQoL, оказались к концу наблюдения значимо выше (2,5 vs 2,8 баллов, $p=0,004$). Однако отсутствие динамики по физической подшкале (2,4 vs 2,5 баллов, $p=0,5$) привело к нивелированию общего эффекта, поэтому усредненный балл оказался практически таким же, как и в начале наблюдения (2,3 vs 2,5 баллов, $p=0,1$).

За время проведения исследования не зарегистрировано смертельных исходов, 28 (33%) пациентам (с двух- и трехсосудистым поражением коронарного русла или без оптимального результата индексной реваскуляризации) были выполнены эндоваскулярные вмешательства по поводу реваскуляризации ранее пораженных ОКС-несвязанных коронарных артерий, двоим из них — в экстренном порядке из-за развития нестабильной (прогрессирующей) стенокардии напряжения. По остальным количественным или качественным параметрам (включая Δ ХС-ЛНП) эти пациенты не отличались от общей группы. Также плановая реваскуляризация потребовалась 4 пациентам, исключенным на разных этапах исследования, и не включенным в окончательный анализ.

Безопасность лечения оставалась на высоком уровне. Ни одному из пациентов не была отменена или на длительный срок приостановлена липидснижающая терапия. Мышечных симптомов не наблюдалось. Изменений в показателях печеночных трансаминаз, а также гликемии натощак отмечено не было. Вновь выявленных случаев сахарного диабета за время наблюдения пациентов выявлено не было.

Пациенты высоко оценили функциональность интегрированного телемедицинского решения: средний балл по анкете удовлетворенности программой находился на отметке в 9,76 баллов. По сравнению с промежуточным визитом балльная оценка вопроса о готовности рекомендовать схожую программу другим пациентам значимо выросла с 8,84 до 9,63 баллов (+0,8 баллов, 95% ДИ 0,15; 1,44).

Обсуждение

Несомненно, кардиореабилитация пациента с ОКС начинается уже во время пребывания в палате интенсивной терапии. Однако действительно трудным этапом и для пациента, и для системы здравоохранения является амбулаторный [17]. Участие в программах кардиологической реабилитации в рамках диспансерного наблюдения — важный компонент профилактики повторных сердечно-сосудистых событий, обеспечивающий контроль ФР, приверженность медикаментозной терапии и повышение качества жизни пациентов.

Своевременное выявление пациентов, нуждающихся в интенсификации гиполипидемической терапии, зависит от систематического контроля показателей липидного спектра. Четкий порядок оценки лабораторных показателей описан и в Европейских [18] и в Национальных [19] клинических рекомендациях. Для выполнения этих рекомендаций необходимо преодолеть терапевтическую инертность и повысить приверженность пациентов. Опубликован ряд исследований, подтверждающих закономерность: чем чаще проводился лабораторный контроль, тем чаще увеличивались дозы липидснижающих препаратов [20]. Помимо этого, частый мониторинг липидов связан с лекарственным комплайнсом [21, 22]. В отличие от контролируемых условий, частота мониторинга липидограммы ограничена в повседневной практике. Поэтому ТМ — практичный инструмент для преодоления существующих барьеров. Однако стоит учитывать, что опубликованные научные данные о применимости ТМ могут быть ограничены длительностью проведения исследований и выбором суррогатных конечных точек. Ярким примером является исследование MyCor (Myokardinfarkt und Koronarstent Programm in Tirol) [23], в котором по истечении 4,5 мес. ТМ наблюдения 25 пациентов с ИБС с передачей витальных показателей были отмечены определенные преимущества в отношении изменения образа жизни и повышения приверженности лечению, но не была продемонстрирована связь с ССО. Результаты нашего, более долгосрочного исследования, показали еще одно доказательство связи между приверженностью к совместному мониторингу АД и липидного спектра и отдаленными клиническими результатами. Телеметрическая передача ключевых витальных и лабораторных па-

раметров, телеконсультирование обеспечивают "бесшовный" и непрерывный процесс реабилитации, способствуя повышению приверженности пациентов к контролю ключевых ФР и снижению терапевтической инертности [24].

Результаты внедренной нами интегрированной программы годичного наблюдения пациентов зрелого возраста после ОКС свидетельствуют о значительном улучшении показателей липидограммы, особенно, у больных приверженных к своевременному внесению данных и при раннем начале активной поддержки от врача. Кроме этого, изменения лабораторных показателей произошли у большинства пациентов значительно позже первых 12 нед. наблюдения. Наряду с этим показатели АД, наоборот, улучшились именно на первоначальном этапе реабилитации (что отразилось на количестве пациентов с контролируемой АГ). Исследуемый тип программы положительно воспринят пациентами, их эмоциональное состояние значительно улучшилось к концу наблюдения.

Окончательные результаты подтвердили ранее полученные данные в отношении динамики ХС-ЛНП: наблюдалось последовательное и значимое снижение показателя вплоть до окончательного визита. Результаты метаанализа 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших пациентов со стабильной ИБС, которые использовали ТМ программу, подтвердили снижение показателей ХС-ЛНП по сравнению с исходными [25]. Число пациентов с целевым ХС-ЛНП значимо увеличилось по сравнению с промежуточным визитом. Здесь можно привести в пример 12-мес. исследование Dorje T, et al., в котором участвовали 312 пациентов (61 год, 81% мужчин) с ИБС после плановой реваскуляризации. В группе пациентов, которые использовали мобильное приложение с рекомендациями по изменению образа жизни, контролю ФР, и возможностью телеконсультаций, значимое, по сравнению и начальным, снижение ХС-ЛНП было достигнуто только к концу наблюдения, но не через 6 мес. [26]. Наши результаты, а также описанные выше примеры говорят о том, что следует рассмотреть возможность расширения временных рамок непрерывного участия пациентов с ОКС в программах кардиореабилитации, и не ограничиваться текущими рекомендациями в 8-12 нед. [27]. Вдобавок к проведенным исследованиям, крупный метаанализ 30 небольших РКИ ($n=7283$) показал эффективность ТМ-программ на целый ряд ФР, среди которых был и уровень ХС-ЛНП, но только в среднесрочной и в долгосрочной перспективе [28]. В противовес этому стоит сказать, что если ТМ-программы нацелены на повышение контролируемости АГ у пациентов, недавно перенесших ОКС, то рекомендуемая на данный момент продолжительность активного сопровождения обо-

снована: в первые 3 мес. удается стабилизировать показатели АД и добиться контроля АГ у большинства больных. В этом ключе нынешнее исследование совпадает с результатами ранее проведенного нашей группой ТМ-вмешательства у пациентов умеренно-высокого риска с неконтролируемой АГ [29].

Окончательный анализ данных, полученных в процессе реализации программы, еще раз подчеркивает важность тесного взаимодействия между врачом и пациентом, особенно, в случае реализации мер вторичной профилактики. Пациенты, подавляющее большинство из которых не испытывали трудностей с ТМ приложением, активно пользовались всем доступным функционалом непосредственно после установки приложения, что подтверждается достаточно большим количеством запросов на консультации в первый месяц. Однако еще более важным стало активное участие врача в этих диалогах. Врачи отправили больше сообщений пациентам на всех оцениваемых временных точках (в среднем на 30 сообщений на 1 пациента за год), и это напрямую повлияло на степень снижения ХС-ЛНП в долгосрочной перспективе (в среднем снижение ХС-ЛНП на 0,04 ммоль/л при отправке одного дополнительного сообщения пациенту). Поэтому мы считаем, что возможность телеконсультаций критична для разрабатываемых ТМ приложений. В одном из РКИ с участием пациентов после ОКС (СМС-сообщения) через 12 мес. в активной группе ХС-ЛНП стал значительно ниже исходного уровня, однако степень снижения между группами была незначимой, говоря об отсутствии эффекта от подобного вида односторонней консультативной помощи [30]. Снижения уровня атерогенных липидов не наблюдалось и в РКИ CHAT (Cardiovascular Health And Text messaging), где в качестве меры дополнительной поддержки пациентов также использовались СМС-сообщения [31]. Опыт пациента, который участвует в программе ТМ реабилитации, не только напрямую зависит от удобства программного продукта, но и от самого процесса получения помощи. В небольшом РКИ (78 пациентов, перенесших ОКС), участники сообщали, что разработанная для них программа (контроль ритма сердца, других физиологических данных; образовательные и сеансы "спроси эксперта"; чат с медсестрой или специалистом по лечебной физкультуре и диетологом) — доступна, удобна и эффективна. Показатели общего холестерина сыворотки и качество рациона питания также улучшились к концу наблюдения [32].

Несмотря на то, что мы не выявили статистически значимой связи между количеством сообщений, которыми обменялись врач и пациент в процессе лечения, и степенью приверженности последнего, можно предположить если и не улучшение, то по крайней мере обеспечение стабильно высокого ее

уровня у 64 пациентов к ведению ЭДС. Хотя проблема приверженности хорошо известна особенно у пациентов, участвующих в программах первичной профилактики (прежде всего, АГ) [33], факт комплайнса становится критически важным у пациентов, перенесших ОКС, напрямую влияя на заболеваемость и смертность [34]. Данные проведенных исследований с ТМ программами приверженности, однако, противоречивы: в исследовании TEXTMEDS (Text Messages to Improve Medication Adherence and Secondary Prevention After Acute Coronary Syndrome) телефонные звонки или СМС-сообщения не привели к значимому повышению приверженности к проводимой терапии, хотя и оказали умеренный эффект на характеристики изменения образа жизни [35]. С другой стороны, в РКИ Text4Heart (СМС-сообщения и вебсайт) показан ощутимый эффект по повышению приверженности и к терапии и поведенческие изменения через 3 мес. после начала проекта; с другой стороны, эффект не был стойким, нивелируясь к 6 мес. наблюдения [36].

Хотя в отличие от окончательной Δ АД, нами не было зарегистрировано значимого снижения показателя через 3 мес. наблюдения, прирост участников с контролируемой АГ был наиболее ощутим именно на первом этапе реализации программы. Здесь стоит заметить факт того, что у более чем половины пациентов на момент включения уровень АД находился ниже порогового (<140 мм рт.ст.). Причины этому могут быть в адекватно подобранной терапии еще на этапе стационарного лечения, а также сниженной интенсивности физической нагрузки в первые недели после перенесенного события. Однако при грамотно построенной программе наблюдения удалось не только не "потерять", но увеличить количество контролируемых гипертензивных пациентов. Интересен факт отсутствия какой-либо динамики показателей домашнего САД за весь период наблюдения. Это дает основания предполагать высокую распространенность феномена "белого халата" в этой группе. Тем не менее, согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АГ, даже при условии наличия АГ "белого халата", таким пациентам (т.е. очень высокого риска) необходимо продолжение интенсивной антигипертензивной терапии [37]. Кроме этого, в отсутствие возможности подтверждения факта контролируемости АГ с помощью суточного мониторинга АД, возрастает важность структурированного и длительного самоконтроля АД. Тем более что за счет организации самоконтроля гемодинамических параметров, объединенного с телеметрической передачей данных, удалось добиться снижения лабораторных показателей. Упомянувшееся исследование MyCor [23] здесь можно еще раз привести в пример: регулярная передача данных АД не всегда линейно взаимосвя-

зана с Δ показателя, но может влиять на иные параметры (такие как увеличение физической активности и прочее). Хотя усредненные значения домашнего АД оказались идентичными на разных этапах оценки, динамика офисного АД заставляет задуматься о дополнительных параметрах вариабельности АД и кумулятивного АД, недавно вновь оказавшихся на научной авансцене [38]. Как было показано в нашем недавнем исследовании, доля измерений домашнего САД в рамках условного терапевтического диапазона, превышающая 50%, хотя и в незначительной степени согласуется с конвенциональными целями лечения, но является значимым независимым предиктором устойчивого контроля АГ [39]. Более того, в большинстве проектов по активному наблюдению пациентов с ИБС, при использовании ТМ решений отмечалось значимое снижение показателей АД через 6 или 12 мес. наблюдения [26, 30]. Учитывая полученные нами результаты, в дальнейших исследованиях стоит уделять внимания более обоснованным с научной точки зрения методам контроля АД (суточное мониторирование) и при невозможности его выполнения — оценивать дополнительные кумулятивные параметры домашнего АД, такие как время нахождения или долю измерений в целевом диапазоне.

Самооценка качества жизни пациентами на момент включения соответствовала таковой в российской популяции больных, перенесших ИМ, в валидационном исследовании опросника HeartQoL [14]. Хотя значимой динамики по усредненному баллу всех вопросов не отметились, эмоциональный фон пациентов к концу 12 мес. наблюдения стал значительно более позитивным. В РКИ MoodCare с ТМ поддержкой (структурированное наблюдение пациентов с телефонными сессиями и веб-порталом для врача) среди пациентов после ОКС с депрессивными симптомами, был достигнут заметный прогресс в улучшении психологических симптомов [40]. Схожего эффекта удалось достичь той же исследовательской группе, но уже используя ТМ решение для снижения тревожности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [41]. Проекты, в которых изучалась экономическая эффективность телереабилитации у пациентов после ОКС, оказались успешны, однако значимых изменений качества жизни, оцениваемого по опросникам EuroQoL-5D, не было [42, 43].

Ограничения исследования. У данного исследования есть очевидные ограничения. Во-первых, это отсутствие группы сравнения, во-вторых — небольшой объем выборки наблюдаемых, довольно высокий уровень выпадения участников. Также мы напрямую не оценивали приверженность к проводимой терапии (к примеру, опросники или подсчет таблеток), однако стоит отметить, что даже суррогатный маркер приверженности в виде оценки степени правильности и регулярности заполнения ЭДС продемонстри-

ровал свою важность для прогнозирования эффективности лечения.

В то же время длительность ведения этой особой группы пациентов, тщательная оценка взаимосвязи различных параметров, дополнительных пациент-ориентированных конечных точек, на наш взгляд являются преимуществами проведенного исследования.

Заключение

Показана эффективность комбинированного типа оказания медицинской помощи (с интеграцией телемониторинга) у пациентов после перенесенного ОКС. Систематический, длительный мониторинг АД и обеспечение активной консультативной поддержки от медицинских специалистов способствует дополнительному динамическому контролю показателей липидного спектра, своевременной коррекции гиполлипидемической терапии с достижением целевого уровня ХС-ЛНП. Большая часть пациентов не испытывала трудностей при использовании программы, и готова рекомендовать такой путь наблюдения другим пациентам. Данное исследование — первый

и гипотеза-образующий опыт. Следует продолжать изучение интегрированного лечебного подхода у пациентов с другими сердечно-сосудистыми событиями, в идеале, в рамках РКИ.

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность Орбеладзе Н. В., клиническому ординатору очной формы обучения по специальности "кардиология" ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, за помощь в отборе пациентов, а также Ходыревой А. А., врачу-методисту ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, за помощь в подготовке базы данных для проведения анализа пациент-ориентированных конечных точек.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен в рамках Договора о сотрудничестве между ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России и АО "Санофи Россия" от 18.04.2019г. Сбор и анализ данных в проекте с последующей их публикацией осуществляется ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России независимо и без участия компании Санофи.

Литература/References

1. Zafeiropoulos S, Farmakis I, Kartas A, et al. Risk for Recurrent Cardiovascular Events and Expected Risk Reduction With Optimal Treatment 1 Year After an Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2020;133:7-14. doi:10.1016/j.amjcard.2020.07.046.
2. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
3. Hoedemaker MPG, Damman P, Ottervanger JP, et al. Trends in optimal medical therapy prescription and mortality after admission for acute coronary syndrome: a 9-year experience in a real-world setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:102-10. doi:10.1093/ehjcvp/pvy005.
4. Butalia S, Lee-Krueger RCW, McBrien KA, et al. Barriers and Facilitators to Using Statins: A Qualitative Study With Patients and Family Physicians. *CJC Open*. 2020;2:530-8. doi:10.1016/j.cjco.2020.07.002.
5. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
6. Eijssvogels TMH, Maessen MFH, Bakker EA, et al. Association of Cardiac Rehabilitation With All-Cause Mortality Among Patients With Cardiovascular Disease in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2011686. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11686.
7. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1914-39. doi:10.1177/2047487316671181.
8. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc*. 2012;98:637-44. doi:10.1136/heartjnl-2011-300302.
9. Ionov MV, Konradi AO. Telehealth in hypertensive patients: to whom, how and for how long? "Arterial'naya Gipertenziya". ("Arterial Hypertension"). 2022;28(2):108-25. (In Russ.) Ионов М. В., Конради А. О. Телемедицинское наблюдение пациентов с артериальной гипертензией: кому, как и как долго? Артериальная Гипертензия. 2022;28(2):108-25. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-108-125.
10. Mareev YuV, Zinchenko AO, Myasnikov RP, et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2019;59(9S):4-15. (In Russ.) Мареев Ю. В., Зинченко А. О., Мясников Р. П. и др. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(9S):4-15. doi:10.18087/cardio.n530.
11. Khan NA, Stergiou GS, Omboni S, et al. Virtual management of hypertension: lessons from the COVID-19 pandemic-International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2022;40:1435-48. doi:10.1097/HJH.0000000000003205.
12. Pavlyuk EI, Ionov MV, Alieva AS, et al. Integrated solution for very high cardiovascular risk patients. Rationale and design of a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4608. (In Russ.) Павлюк Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С. и др. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обоснование и дизайн пилотного исследования. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4608. doi:10.15829/1560-4071-2021-4608.
13. Usova EI, Ionov MV, Alieva AS, et al. An integrated approach for very high cardiovascular risk patients. Intermediate results. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4839. (In Russ.) Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С. и др. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Промежуточные результаты. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4839. doi:10.15829/1560-4071-2022-4839.
14. Pogoseva NV, Boycharov IH, Sokolova OYu, Vygodin VA. The New European Questionnaire for Assessment of Quality of Life of Patients With Ischemic Heart Disease: HeartQoL. *Kardiologia*. 2016;56(8):66-72. (In Russ.) Порогова Н. В., Байчоров И. Х., Соколова О. Ю., Выгодин В. А. Новый европейский опросник HeartQoL для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2016;56(8):66-72.
15. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J*. 2015;36:576-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu467.
16. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
17. Sunamura M, ter Hoeve N, van den Berg-Emons HJG, et al. OPTimal Cardiac REhabilitation (OPTICARE) following Acute Coronary Syndromes: Rationale and design of a randomised, controlled trial to investigate the benefits of expanded educational and behavioural intervention programs. *Neth Heart J*. 2013;21:324-30. doi:10.1007/s12471-013-0422-y.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

20. Jia X, Ramsey DJ, Rifai MA, et al. Impact of Lipid Monitoring on Treatment Intensification of Cholesterol Lowering Therapies (from the Veterans Affairs Healthcare System). *Am J Cardiol*. 2020;125(6):874-9. doi:10.1016/j.amjcard.2019.12.030.
21. Jia X, Al Rifai M, Ramsey DJ, et al. Association Between Lipid Testing and Statin Adherence in the Veterans Affairs Health System. *Am J Med*. 2019;132(9):e693-e700. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.002.
22. Tran C, Vo V, Taylor P, et al. Adherence to lipid monitoring and its impact on treatment intensification of LDL-C lowering therapies at an urban academic medical center. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):491-7. doi:10.1016/j.jacl.2022.05.003.
23. Ammenwerth E, Woess S, Baumgartner C, et al. Evaluation of an Integrated Telemonitoring Surveillance System in Patients with Coronary Heart Disease. *Methods Inf Med*. 2015;54(5):388-97. doi:10.3414/ME15-02-0002.
24. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
25. Xu Y, Ye H, Zhu Y, et al. The efficacy of mobile health in alleviating risk factors related to the occurrence and development of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44:609-19. doi:10.1002/clc.23596.
26. Dorje T, Zhao K, Tso K, et al. Smartphone and social media-based cardiac rehabilitation and secondary prevention in China (SMART-CR/SP): a parallel-group, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health*. 2019;1:e363-74. doi:10.1016/S2589-7500(19)30151-7.
27. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
28. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019;18(4):260-71. doi:10.1177/1474515119826510.
29. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press*. 30(1):20-30. doi:10.1080/08037051.2020.1813015.
30. Blasco A, Carmona M, Fernández-Lozano I, et al. Evaluation of a telemedicine service for the secondary prevention of coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32:25-31. doi:10.1097/HCR.0b013e3182343aa7.
31. Zheng X, Spatz ES, Bai X, et al. Effect of Text Messaging on Risk Factor Management in Patients With Coronary Heart Disease: The CHAT Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(4):e005616. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005616.
32. Lear SA, Singer J, Banner-Lukaris D, et al. Improving access to cardiac rehabilitation using the internet: a randomized trial. *Stud Health Technol Inform*. 2015;209:58-66.
33. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e026582. doi:10.1161/JAHA.122.026582.
34. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842-7. doi:10.1001/archinte.166.17.1842.
35. Chow CK, Klimis H, Thiagalingam A, et al. Text Messages to Improve Medication Adherence and Secondary Prevention After Acute Coronary Syndrome: The TEXTMEDS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;145:1443-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056161.
36. Pfaffli Dale L, Whittaker R, Jiang Y, et al. Text Message and Internet Support for Coronary Heart Disease Self-Management: Results From the Text4Heart Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2015;17:e237. doi:10.2196/jmir.4944.
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
38. Schutte AE, Gnanenthiran SR. Toward a Better Understanding of Why Cumulative Blood Pressure Is Such a Strong Predictor of Cardiovascular Outcomes. *Hypertens Dallas Tex*. 1979. 2021;78:1267-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18156.
39. Ionov M, Usova E, Egorov M, et al. Home blood pressure in target range as an additional therapeutic goal in hypertensive patients: a telemonitoring-based analysis. *Connect Health*. 2022;1:101-11. doi:10.20517/ch.2022.12.
40. O'Neil A, Taylor B, Sanderson K, et al. Efficacy and feasibility of a tele-health intervention for acute coronary syndrome patients with depression: results of the "MoodCare" randomized controlled trial. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2014;48:163-74. doi:10.1007/s12160-014-9592-0.
41. O'Neil A, Hawkes AL, Atherton JJ, et al. Telephone-delivered health coaching improves anxiety outcomes after myocardial infarction: the "ProActive Heart" trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:30-8. doi:10.1177/2047487312460515.
42. Brouwers RWM, van der Poort EKJ, Kemps HMC, et al. Cost-effectiveness of Cardiac Telerehabilitation With Relapse Prevention for the Treatment of Patients With Coronary Artery Disease in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2136652. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.36652.
43. Bhardwaj V, Spaulding EM, Marvel FA, et al. Cost-effectiveness of a Digital Health Intervention for Acute Myocardial Infarction Recovery. *Med Care*. 2021;59:1023-30. doi:10.1097/MLR.0000000000001636.

Приложение

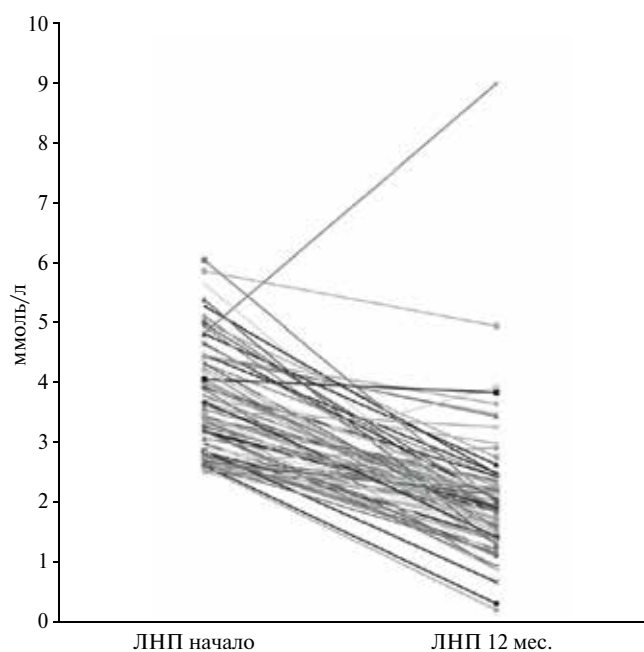


Рис. П1. Линейная диаграмма, отражающая индивидуальную динамику показателей ХС-ЛНП.

Сокращение: ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

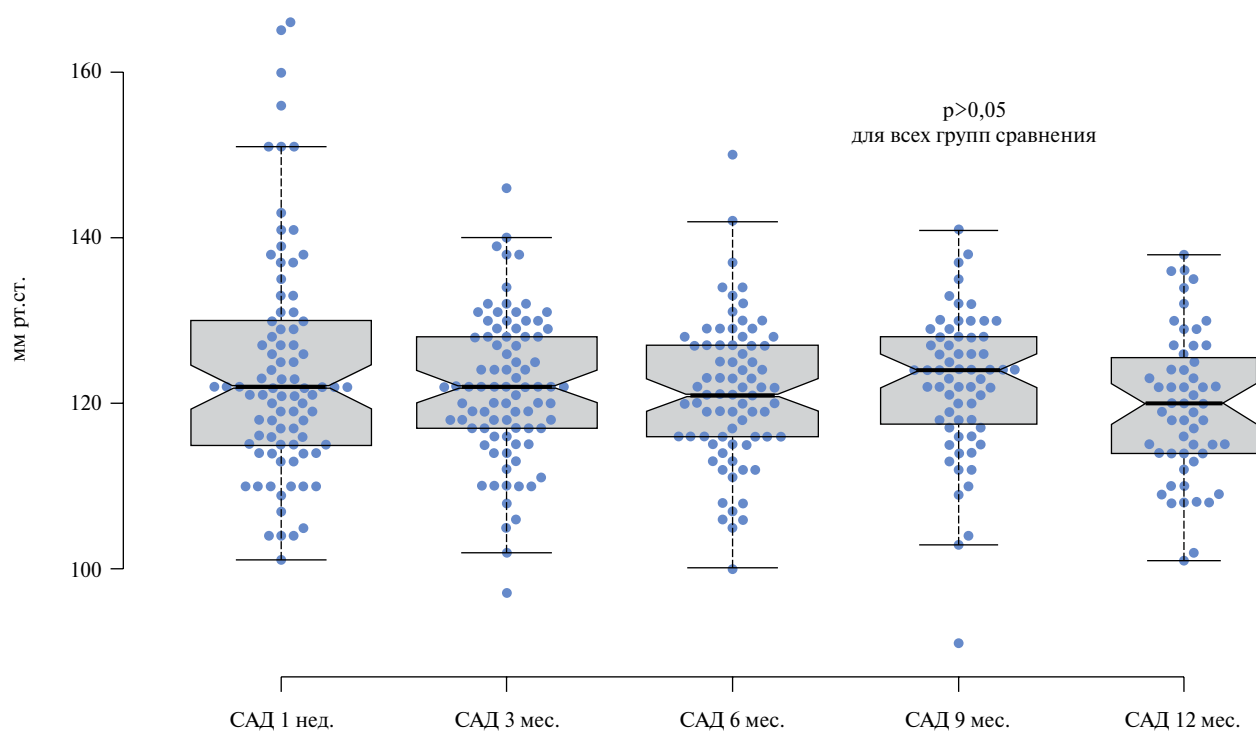


Рис. П2. Динамика усредненных трехмесячных показателей домашнего САД.

Сокращение: САД — систолическое артериальное давление.

Ассоциация гипертриглицеридемии с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском

Муркамилов И. Т.^{1,3}, Фомин В. В.², Муркамилова Ж. А.³, Сабиров И. С.³, Сабирова А. И.³, Умурзаков Ш. Э.³, Юсупов Ф. А.⁴, Маанаев Т. И.⁵, Гасанов К. А.⁶

Цель. Изучение клинико-функциональных проявлений гипертриглицеридемии (ГТГ) и её ассоциации с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы. В исследование было включено 272 пациента (129 мужчин и 143 женщины, средний возраст обследуемых составил 53,9±13,7 лет) общетерапевтического профиля с высоким сердечно-сосудистым риском, стратификация которого определялась согласно шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) по наличию сердечно-сосудистых заболеваний и/или сахарного диабета (СД), и/или возраст ≥65 лет, и/или артериального давления (АД) >180/110 мм рт.ст., и/или повышения уровня общего холестерина (ОХС) >8,0 ммоль/л. Всем участникам исследования были проведены клинические, инструментальные и лабораторные исследования. Наличие у пациентов ГТГ диагностировалось, если содержание триглицеридов (ТГ) сыворотки крови равнялось или превышало 1,7 ммоль/л. В зависимости от уровня ТГ вся выборка была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа (n=178), лица с уровнем ТГ сыворотки крови ≤1,6 ммоль/л; 2 подгруппа (n=94), пациенты с уровнем ТГ сыворотки крови ≥1,7 ммоль/л, т.е. ГТГ.

Результаты. При обследовании пациентов в подгруппе больных с повышенным содержанием ТГ сыворотки крови значимо чаще выявлялись лица с ожирением (46,8%) и СД 2 типа (28,7%). Встречаемость пациентов ГТГ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и коронарной болезнью сердца (КБС) составляла 56,3% и 36,1%, соответственно. Промежуточно-высокий уровень ТГ (от 1,7 до 2,3 ммоль/л) в подгруппе пациентов с ГТГ был обнаружен в 38,3% случаев. Содержание ТГ в сыворотке крови от 2,3 до 5,6 ммоль/л выявлялось у 54,2% пациентов. Уровень ТГ ≥5,6 ммоль/л был выявлен в 7,5% случаев. В подгруппе пациентов с ГТГ регистрировались значимо чаще высокие уровни систолического, диастолического и центрального (аортального) АД, индекса массы тела, фосфора, креатинина, цистатина С, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), а также толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий. В общей выборке была получена статистически значимая прямая взаимосвязь концентрации ТГ с цистатином С (r=0,168) и обратная (отрицательная) связь с рСКФ (r=-0,220).

Заключение. Повышенные уровни ТГ сыворотки крови часто отмечаются у лиц с ожирением, СД 2 типа, АГ и КБС. У пациентов с ГТГ отмечались выраженный сердечно-сосудистый и почечный риск: значимое повышение уровня АД, увеличение ТКИМ сонных артерий, высокие уровни ОХС, холестерина липопротеинов низкой плотности, фосфора, креатинина, цистатина С, а также снижение рСКФ. Наличие ГТГ было связано с ростом сывороточного цистатина С и ухудшением азотовыделительной функции почек.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, триглицериды, гипертриглицеридемия, факторы риска, цистатин С, атеросклероз, скорость клубочковой фильтрации.

Отношения и деятельность: нет.

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия; ³Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Киргизия; ⁴Ошский государственный университет, Ош, Киргизия; ⁵Национальный госпиталь при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Киргизия; ⁶Южно-Казахстанская медицинская академия, Шымкент, Казахстан.

Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Муркамилова Ж. А. — заочный аспирант кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0002-7653-0433, Сабиров И. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2, ORCID: 0000-0002-8387-5800, Сабирова А. И. — к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии, ORCID: 0000-0001-8055-6233, Умурзаков Ш. Э. — заочный аспирант кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0001-7786-1579, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653, Маанаев Т. И. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-4758-4982, Гасанов К. А. — врач интерн, ORCID: 0000-0003-0173-8851.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГТГ — гипертриглицеридемия, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, КБС — коронарная болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЦАД — центральное артериальное давление.

Рукопись получена 10.09.2022

Рецензия получена 23.11.2022

Принята к публикации 09.12.2022



Для цитирования: Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабиров И. С., Сабирова А. И., Умурзаков Ш. Э., Юсупов Ф. А., Маанаев Т. И., Гасанов К. А. Ассоциация гипертриглицеридемии с факторами риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5215. doi:10.15829/1560-4071-2023-5215. EDN XNRNKT

Association of hypertriglyceridemia with risk factors for cardiovascular and renal complications in individuals with high cardiovascular risk

Murkamilov I. T.^{1,3}, Fomin V. V.², Murkamilova Zh. A.³, Sabirov I. S.³, Sabirova A. I.³, Umurzakov Sh. E.³, Yusupov F. A.⁴, Maanaev T. I.⁵, Gasanov K. A.⁶

Aim. To study clinical and functional manifestations of hypertriglyceridemia and its association with risk factors for cardiovascular and renal complications in individuals with high cardiovascular risk.

Material and methods. The study included 272 patients (129 men and 143 women; mean age, 53.9±13.7 years) with a high cardiovascular risk, which was stratified using Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) model by the presence of cardiovascular disease, and/or diabetes, and/or age ≥65 years, and/or blood pressure (BP) >180/110 mm Hg, and/or total cholesterol (TC) level >8.0 mmol/l. All study participants underwent clinical and paraclinical examination. Serum content of triglycerides (TGs) ≥1.7 mmol/L was considered hypertriglyceridemia (HTG). Depending on TG level, the entire sample was divided into 2 following subgroups: subgroup 1 (n=178) — serum triglycerides ≤1.6 mmol/l; subgroup 2 (n=94) — serum triglycerides ≥1.7 mmol/l, i.e. HTG.

Results. We revealed significantly more persons with obesity (46.8%) and type 2 diabetes (28.7%) in HTG subgroup. There were 56.3% and 36.1% patients of HTG subgroup with hypertension (HTN) and coronary artery disease (CAD), respectively. A mid-high TG level (from 1.7 to 2.3 mmol/l) in the subgroup of patients with HTG was detected in 38.3% of cases. The serum content of TG from 2.3 to 5.6 mmol/l was detected in 54.2% of patients. TG level ≥5.6 mmol/l was detected in 7.5% of cases. In the subgroup of patients with HTG, high levels of systolic, diastolic and central (aortic) BP, body mass index, phosphorus, creatinine, cystatin C, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and carotid intima-media thickness (IMT) were detected significantly more common. In the general sample, a significant direct relationship between TG concentration and cystatin C ($r=0.168$) and an inverse (negative) relationship with eGFR ($r=-0.220$) was obtained.

Conclusion. Elevated serum TG levels are often observed in individuals with obesity, type 2 diabetes, hypertension and CAD. Patients with HTG had a pronounced cardiovascular and renal risk, including a significant increase in BP and carotid IMT, high levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, phosphorus, creatinine, cystatin C, and a decrease in eGFR. HTG was associated with an increase in serum cystatin C and a deterioration in renal nitrogen excretion.

Keywords: cardiovascular complications, triglycerides, hypertriglyceridemia, risk factors, cystatin C, atherosclerosis, glomerular filtration rate.

Relationships and Activities: none.

¹I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁴Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; ⁵National Hospital under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁶South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan.

Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Murkamilova Zh. A. ORCID: 0000-0002-7653-0433, Sabirov I. S. ORCID: 0000-0002-8387-5800, Sabirova A. I. ORCID: 0000-0001-8055-6233, Umurzakov Sh. E. ORCID: 0000-0001-7786-1579, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653, Maanaev T. I. ORCID: 0000-0003-4758-4982, Gasanov K. A. ORCID: 0000-0003-0173-8851.

*Corresponding author:
murkamilov.i@mail.ru

Received: 10.09.2022 **Revision Received:** 23.11.2022 **Accepted:** 09.12.2022

For citation: Murkamilov I. T., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Sabirov I. S., Sabirova A. I., Umurzakov Sh. E., Yusupov F. A., Maanaev T. I., Gasanov K. A. Association of hypertriglyceridemia with risk factors for cardiovascular and renal complications in individuals with high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5215. doi:10.15829/1560-4071-2023-5215. EDN XNRNKT

Ключевые моменты

- У лиц с высоким сердечно-сосудистым риском повышение уровней триглицеридов сыворотки крови часто ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и коронарной болезнью сердца.
- У пациентов с высоким сердечно-сосудистым и почечным рисками гипертриглицеридемия сопровождалась значимым повышением уровня артериального давления, утолщением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, высокими значениями концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, фосфора, креатинина, цистатина С, а также снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации за счет нефротоксичности триглицеридов и ускорения темпов развития сердечно-сосудистых осложнений.

Key messages

- In individuals at high cardiovascular risk, elevated serum triglyceride levels are often associated with obesity, type 2 diabetes, hypertension, and coronary artery disease.
- In patients with high cardiovascular and renal risks, hypertriglyceridemia was accompanied by a significant increase in blood pressure, carotid intima-media thickness, high concentrations of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, phosphorus, creatinine, cystatin C, as well as a decrease in the estimated glomerular filtration rate due to nephrotoxicity of triglycerides and accelerated development of cardiovascular complications.

Проблеме сердечно-сосудистого риска (ССР) с учетом ее высокой распространенности в последнее время придается большое значение. Как отмечено в публикации российских исследователей [1], к 2030г от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно будут умирать ~23,6 млн человек. В клинических и эпидемиологических исследованиях установлена прочная связь гипер- и дислипидемии с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) [2, 3]. Несмотря на достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), у большинства пациентов сохраняется остаточный риск ССО [4]. В числе причин остаточного риска значится высокий уровень триглицеридов (ТГ) сыворотки крови. Важно отметить, что по данным NHAMES (Third National Health and Nutrition Examination Survey), распространенность гипертриглицеридемии (ГТГ) среди лиц сердечно-сосудистого профиля составляет примерно 62% [5]. Повышенные уровни ТГ являются важным и независимым предиктором смерти от инсульта и коронарной болезни сердца (КБС) [6, 7]. В частности, при увеличении уровня ТГ на 1 ммоль/л риск инсульта повышается на 10% [8]. Вопрос взаимосвязи ГТГ у лиц с ССЗ до настоящего времени является дискуссионным и малоизученным. Недооценка значимости ГТГ на популяционном и индивидуальном уровне может приводить впоследствии к росту ССО, почечных осложнений и смертности.

Цель исследования. Изучить клинико-функциональные проявления ГТГ и её ассоциации с факторами риска (ФР) ССО и почечных осложнений у лиц с высоким ССР.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты общетерапевтического профиля с высоким ССР. Комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование было проведено 272 пациентам (129 мужчин и 143 женщины, средний возраст обследуемых составил $53,9 \pm 13,7$ лет). Стратификация ССР проводилась согласно шкале Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Высокий риск считался при наличии ССЗ и/или сахарного диабета (СД), и/или возраст ≥ 65 лет, и/или артериального давления (АД) $> 180/110$ мм рт.ст., и/или повышения уровня общего холестерина (ОХС) $> 8,0$ ммоль/л. При проведении настоящего исследования строго соблюдались принципы Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. У всех участников исследования анализировались антропометрические (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), гемодинамические (частота сердечных сокращений, систолическое АД, диастолическое АД, центральное аортальное давления (ЦАД)) и биохимические данные (ОХС, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), ХС-ЛНП, ТГ, креатинин, цистатин С, калий, кальций,

натрий, магний, фосфор, С-реактивный белок (СРБ)). Функциональное состояние почек оценивалось по методике F. Hoek [9]. При определении тяжести дисфункции почек руководствовались клиническими рекомендациями, разработанными научным обществом нефрологов России [10]. Показатели ЦАД регистрировались фотоплетизмографическим методом на приборе "АнгиоСкан". Ультразвуковое исследование сонных артерий проводилось на приборе Philips IE33 X matrix Live 3D в В-режиме линейным датчиком с частотой 5-8 МГц. Анализировались данные толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) проксимального и дистального отделов общих сонных артерий. Измерение ТКИМ проводилось трижды. В работе использовали среднюю ТКИМ, представляющую собой среднеарифметическое между ТКИМ правой и левой общих сонных артерий. За увеличение ТКИМ принималось значение, равное 1,0 мм, а за атеросклеротическую бляшку — превышение ТКИМ $> 1,5$ мм или локальное уплотнение на 0,5 мм или на 50%, по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии.

Дизайн исследования данной работы и протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом "Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана" (протокол № 3 от 12.05.2021г). ГТГ диагностировали, если содержание ТГ сыворотки крови $\geq 1,7$ ммоль/л. В зависимости от уровня ТГ вся выборка была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа ($n=178$), лица с уровнем ТГ сыворотки крови $\leq 1,6$ ммоль/л; 2 подгруппа ($n=94$), пациенты с уровнем ТГ сыворотки крови $\geq 1,7$ ммоль/л, т.е. ГТГ. Лица с дисфункцией щитовидной железы, пациенты, получающие глюкокортикоиды, петлевые диуретики, пациенты с нефротическим синдромом, а также лица с декомпенсированной сердечной недостаточностью и активными заболеваниями печени из исследования исключались.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США). Описание признаков, отличных от нормального распределения, представлено в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличном от нормального, применялись непараметрические методы: критерий Манна-Уитни. Значимость различий между подгруппами оценивалась с помощью Т-критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением), теста Манна-Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). При определении взаимосвязей между различными параметрами проводился корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффи-

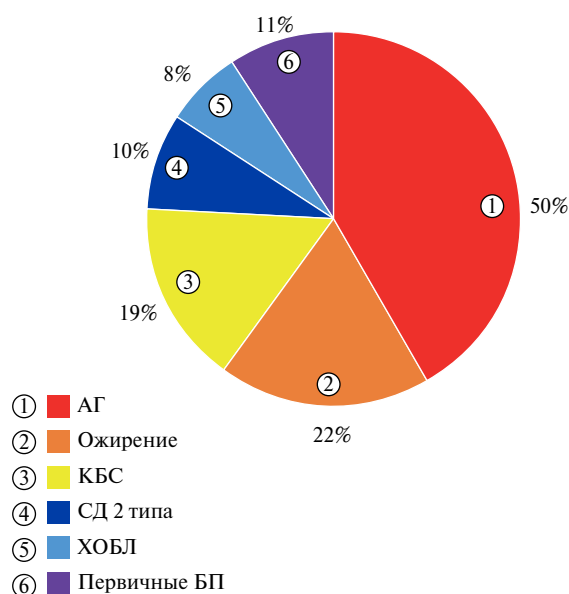


Рис. 1. Характеристика обследованных пациентов.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БП — болезни почек, КБС — коронарная болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

коэффициент парной корреляции Пирсона. Уровнем статистической достоверности считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Нозологический состав обследованных пациентов ($n=272$) представлен на рисунке 1. Из него видно, что в исследование в основном включались лица с артериальной гипертензией (АГ) (50%), ожирением (22%), стабильными типами КБС (19%). Доля пациентов с СД 2 типа, первичными болезнями почек и хронической обструктивной болезнью легких составила 10%, 11% и 8%, соответственно.

Согласно целям исследования, в подгруппе пациентов с повышенным содержанием ТГ сыворотки крови значимо чаще выявлялись лица с ожирением (46,8%) и СД 2 типа (28,7%). Численность пациентов с АГ (56,3%) и КБС (36,1%) была больше в подгруппе лиц с ГТГ. Хроническая обструктивная болезнь легких (16,8%) существенно чаще регистрировалась среди обследуемых с уровнем ТГ сыворотки крови $< 1,7$ ммоль/л (рис. 2).

Частота встречаемости анемии и протеинурии среди участников исследования с ГТГ или нормальным содержанием ТГ в сыворотке крови значимо не отличалась (рис. 3). Как и следовало ожидать, наличие атеросклеротической бляшки значимо выше было среди обследованных пациентов с ГТГ (22,3%).

Согласно данным NCEP-ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) промежуточно-высокий уровень ТГ — от 1,7 до 2,3 ммоль/л [11] был обнаружен у 36 (38,3%) пациентов. Содержание ТГ в сыворотке крови от 2,3

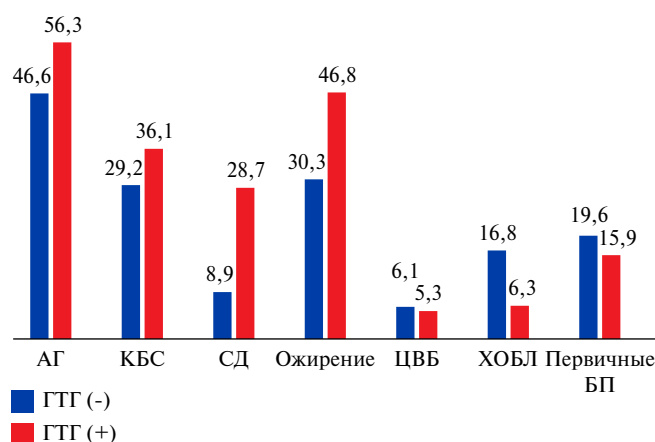


Рис. 2. Сравнительная нозологическая характеристика обследованных (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БП — болезни почек, ГТГ — гипертриглицеридемия, КБС — коронарная болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦВБ — цереброваскулярные болезни.

до 5,6 ммоль/л выявлялось у 51 (54,2%) пациента. Выраженная ГТГ, т.е. содержание ТГ $> 5,6$ ммоль/л, было отмечено у 7 (7,5%) больных. Соотношение мужчин и женщин в каждой подгруппе существенно не различалось (табл. 1). Как продемонстрировано в таблице, нами был проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных данных пациентов с наличием и отсутствием ГТГ. Так, средний возраст, частота сердечных сокращений, концентрация калия, кальция, натрия, железа, мочевого кислоты и СРБ в исследуемых подгруппах существенно не различались. У пациентов с ГТГ показатели ИМТ, уровень систолического АД и диастолического АД оказались значимо выше по сравнению с лицами при отсутствии ГТГ (табл. 1). Величина ЦАД (136 ± 21 мм рт.ст. и 130 ± 19 мм рт.ст., $p < 0,05$) и ТКИМ ($0,12 \pm 0,09$ мм и $0,10 \pm 0,07$ мм, $p < 0,05$) были существенно больше во 2 подгруппе по сравнению с 1 подгруппой. У пациентов с нормальным содержанием ТГ концентрация магния сыворотки крови оказалась значимо ниже ($0,92 \pm 0,12$ ммоль/л и $0,99 \pm 0,20$ ммоль/л, $p < 0,05$). Тогда как концентрация фосфора сыворотки крови в подгруппе лиц с ГТГ была значимо выше ($1,44 \pm 0,32$ ммоль/л и $1,30 \pm 0,28$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ липидограммы, представленный в таблице 1, показал, что у лиц с ГТГ концентрация ОХС ($5,57$ ($4,70; 6,75$) ммоль/л и $4,46$ ($3,79; 5,23$) ммоль/л, $p < 0,05$) и ХС-ЛНП ($3,43$ ($2,68; 4,46$) ммоль/л и $2,91$ ($2,30; 3,64$) ммоль/л, $p < 0,05$) были значимо выше. Концентрации ТГ сыворотки крови в подгруппах различались значимо.

При рассмотрении азотовыделительной функции почек в подгруппе лиц с ГТГ концентрация сывороточного креатинина ($87,10$ ($67,00; 119,00$) мкмоль/л и $73,6$ ($65,05; 99,25$) мкмоль/л, $p < 0,05$) и цистатина С ($1,29$ ($0,09; 2,26$) мг/л и $1,09$ ($0,94; 1,38$) мг/л, $p < 0,05$)

Таблица 1

Сравнительная характеристика клиничко-лабораторных параметров

Показатели	1 подгруппа, n=178	2 подгруппа, n=94
Возраст, лет	52,8±14,6	56,1±11,5
Пол, мужчина/женщина	87/91	42/52
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2±5,8	30,1±5,6*
Частота сердечных сокращений, уд./мин	78±12	80±13
Систолическое АД, мм рт.ст.	132±19	138±21*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84±9	87±11*
Центральное аортальное давление, мм рт.ст.	130±19	136±21*
Средняя ТКМ сонных артерий, мм	0,10±0,07	0,12±0,09*
Калий, ммоль/л	4,53±0,62	4,67±0,87
Кальций, ммоль/л	2,10±0,39	2,13±0,36
Натрий, ммоль/л	140,1±4,32	141,5±4,71
Магний, ммоль/л	0,92±0,12*	0,99±0,20
Фосфор, ммоль/л	1,30±0,28	1,44±0,32*
С-реактивный белок крови, мг/л	1,60 (0,50;5,10)	2,35 (1,10;8,60)
Железо крови, мкмоль/л	10,2±6,7	14,8±9,1
Мочевая кислота, ммоль/л	0,48±0,16	0,46±0,14
Общий холестерин, ммоль/л	4,46 (3,79;5,23)	5,57 (4,70;6,75)*
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,14 (0,99;1,35)	1,07 (0,89;1,30)
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,91 (2,30;3,64)	3,43 (2,68;4,46)*
Триглицериды, ммоль/л	1,10 (0,88;1,35)	2,45 (1,95;3,48)*
Креатинин крови, мкмоль/л	73,6 (65,05;99,25)	87,10 (67,00;119,00)*
Цистатин С крови, мг/л	1,09 (0,94;1,38)	1,29 (0,09;2,26)*
СКФ, мл/мин	69,30 (54,76;81,10)	59,90 (35,40;69,30)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа.

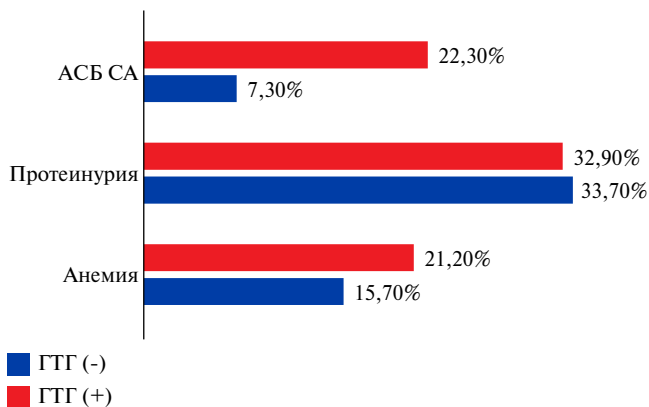


Рис. 3. Распространенность маркеров ССР (%).

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГТГ — гипертриглицеридемия, СА — сонные артерии.

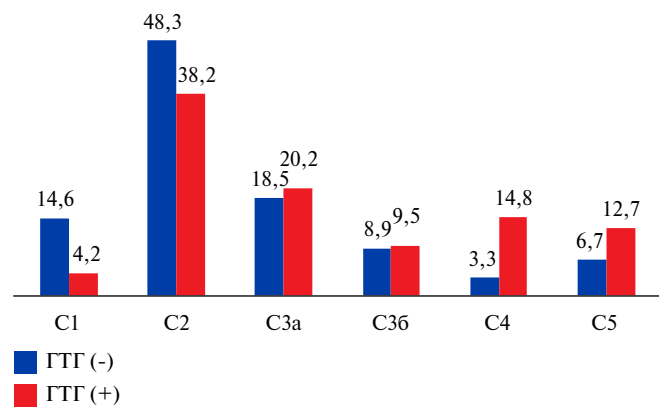


Рис. 4. Сравнительная характеристика фильтрационной функции почек (%).

Сокращения: ГТГ — гипертриглицеридемия, С — категория почечной функции.

также были значимо выше по сравнению с пациентами с нормотриглицеридемией. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленная по методике F. Hock [9], показала, что при наличии ГТГ наблюдалось статистически значимое снижение фильтрационной функции почек (59,90 (35,40;69,30) мл/мин и 69,30 (54,76;81,10) мл/мин, $p < 0,05$). Исходя из этого, нами был проведен детальный анализ почечной функции

в каждой подгруппе отдельно. Так, численность людей с С1 градацией почечной дисфункции в 1 и 2 подгруппах составила 14,6% и 4,2%, соответственно ($p < 0,05$). Доля лиц с С2 градацией почечной дисфункции в исследуемых подгруппах значимо не отличалась (48,3% и 38,2%, $p > 0,05$). Межгрупповых различий С3а (18,5% и 20,2%, $p > 0,05$) и С3б (8,9% и 9,5%, $p > 0,05$) стадии почечной недостаточности обнаружено также не было

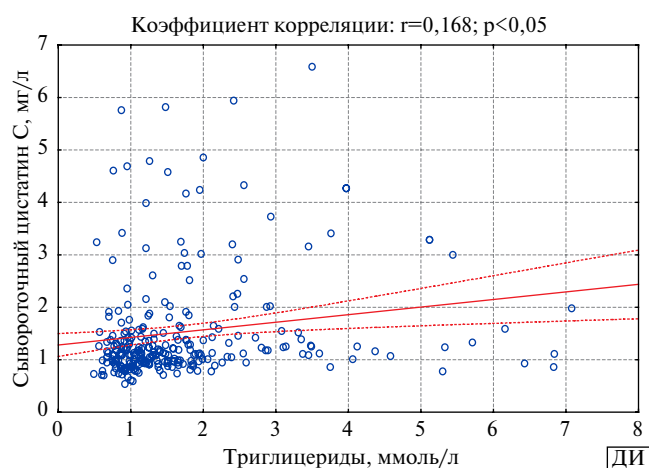


Рис. 5. Корреляционная взаимосвязь ТГ и цистатина С крови.
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

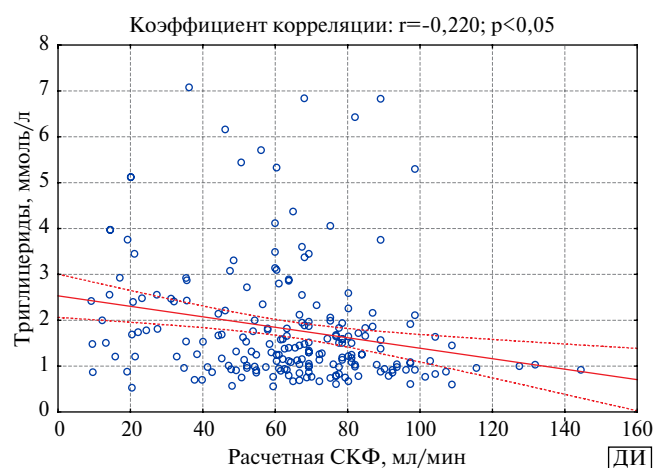


Рис. 6. Корреляционная взаимосвязь ТГ и рСКФ.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

(рис. 4). Численность людей на С4 стадии почечной дисфункции была значимо больше в подгруппе лиц с ГТГ (14,8% и 3,3%, $p>0,05$). Наличие терминальной почечной недостаточности отмечалось у 6,7% в 1-й и 12,7% — во 2-й подгруппах.

На рисунке 5 показано, что в общей выборке отмечалась статистически значимая прямая взаимосвязь концентрации ТГ с цистатином С ($r=0,168$; $p<0,05$).

Обратная (отрицательная) корреляционная связь уровня ТГ в общей когорте продемонстрирована с расчетной СКФ (рСКФ) ($r=-0,220$; $p<0,05$).

Обсуждение

Нарушение метаболизма липидов является широко распространенным и модифицирующим ФР атеросклеротических ССЗ и почечных заболеваний. Согласно литературным данным, степень риска развития и прогрессирования атеросклероза и ССО определяется типом дислипидемии, наиболее атерогенными из которых считаются II и IV типы [3, 4]. По отчетам исследований "Framingham Study", при концентрации ТГ $>1,7$ ммоль/л регистрируется достоверно более высокий риск развития ССО [12]. В нашем исследовании в подгруппе пациентов с повышенным содержанием ТГ сыворотки крови значимо чаще выявлялись случаи ожирения (46,8%) и СД 2 типа (28,7%). Ожирение является общепризнанным ФР КБС. В этой связи международные сообщества [3, 4] по коррекции нарушений липидного обмена подчеркивают, что в качестве немедикаментозного метода снижения ТГ необходимо использовать возможности по снижению избыточной массы тела. Здесь нужно подчеркнуть, что согласно имеющимся рекомендациям при уровне ТГ в диапазоне 1,7-2,3 ммоль/л оправдана немедикаментозная коррекция дислипидемии [4]. Примечательно, что в нашем исследовании 38,3% обследуемых лиц нуждались в немедикаментозной коррекции ГТГ. Однако

большей части пациентов (54,2%) уже требовалась терапия гиполипидемическими препаратами. В момент проведения исследования лишь 7,5% обследованных нами лиц получали терапию фибратами.

В клинической практике повышение содержания ТГ сыворотки крови может ассоциироваться с различными социально-значимыми заболеваниями. У пациентов с висцеральным ожирением потенциальными предикторами риска коронарного атеросклероза помимо АГ, нарушений углеводного обмена, СРБ являются именно ТГ [13]. В рамках нашего исследования было установлено, что частота встречаемости АГ (56,3%) и КБС (36,1%) оказалась выше в подгруппе лиц с ГТГ (рис. 2). В исследовании Сумина А. Н. и др. у пациентов КБС, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, по мере нарастания ИМТ было отмечено увеличение встречаемости АГ и СД, уровня ТГ, размеров левого предсердия, снижение уровня ХС-ЛВП и СКФ [14]. В нашей работе у пациентов с ГТГ рСКФ оказалась значимо ниже по сравнению с лицами, имеющими нормотриглицеридемию (59,90 (35,40;69,30) мл/мин и 69,30 (54,76;81,10) мл/мин, $p<0,05$). Рядом исследований установлено, что лица с ожирением чаще страдают хронической болезнью почек (ХБП) [15, 16], что, в свою очередь, сопровождается дополнительным повышением риска развития и прогрессирования атеросклероза [17]. Выявленное в нашем исследовании наличие межгрупповой разницы в концентрациях магния и фосфора сыворотки крови может быть причиной снижения азотовыделительной функции почек среди обследованных пациентов с ГТГ. Отрицательное влияние дислипидемии на течение ХБП подтверждено и обобщено в исследованиях российских исследователей [15, 16, 18, 19]. У пациентов нефрологического профиля повышение содержание ТГ в сыворотке крови объясняется значительным увеличением в плазме белка ApoC3, который является мощным ингибитором

фермента липазы липопротеинов и отвечающего за деградацию частиц, богатых ТГ [18]. В присутствии ГТГ может сократиться додиализный период ХБП не только из-за нефротоксичности ТГ, но и ускоренного развития ССО [20]. В ранее проведенном нами исследовании было показано [21], что при ХБП с наличием ГТГ достоверно чаще встречаются концентрический тип ремоделирования и гипертрофия левого желудочка. В настоящем исследовании показано, что в общей выборке регистрировалась статистически значимая прямая взаимосвязь концентрации ТГ с цистатином С ($r=0,168$; $p<0,05$) и обратная (отрицательная) — с рСКФ ($r=-0,220$; $p<0,05$) (рис. 6). Цистатин С является не только индикатором выделительной функции почек, но и биомаркером риска развития ССО в различных популяциях [10]. В нашем исследовании концентрация цистатина С у пациентов с ГТГ была значимо выше ($1,29 (0,09; 2,26)$ мг/л и $1,09 (0,94; 1,38)$ мг/л, $p<0,05$) в сравнении с больными с нормотриглицеридемией. Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что повышенный уровень цистатина С является независимым предиктором ССО, смерти от любых причин, новых случаев сердечной недостаточности, а также заболеваний периферических артерий [22]. В исследовании Мироновой С. В. и др. был отмечен тот факт, что повышение концентрации цистатина С взаимосвязано с патологическим ремоделированием сердца, характеризующимся прогрессированием диастолической дисфункции левого желудочка и увеличением ее массы за счет нарушения процессов коллагенолиза в миокарде в сторону коллагенообразования на фоне высокой вариабельности ритма сердца [23]. Вклад повышенного уровня цистатина С в развитие атеросклероза объясняется следующими механизмами: во-первых, цистатин С участвует в воспалительном процессе и секреции протеиназ, во-вторых, цистатин С принимает активное участие в деградации внеклеточного матрикса. Стоит также отметить, что в атеросклеротических бляшках наблюдается увеличение активности цистеиновых протеаз с одновременным снижением концентрации ингибитора цистатина С. По мнению исследователей, в условиях нарушения равновесия протеаз и их ингибиторов активируются металлопротеиназы, что сопровождается разрушением внеклеточного матрикса стенки сосудов [24]. Assmann G, et al. в исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) получили результаты, подчеркивающие патофизиологическую роль ГТГ в возникновении инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [25].

По данным описательных исследований, ГТГ часто регистрируется среди лиц с ишемическим инсультом (ИИ). В работе Петровой М. Н. и др. (2014) ГТГ наблюдалась у 21,6% пациентов с ИИ [26]. По данным Долгалева И. В. и др. среди мужчин и женщин с ГТГ смертность от инсульта и ССЗ выше, чем среди лиц с нормотриглицеридемией [27]. В рамках данного ис-

следования было установлено, что за период наблюдения частота ГТГ увеличилась у мужчин в 1,6 раза, среди женщин — в 2,1 раза. ГТГ имеет невысокую стабильность течения, а уровень регресса не зависит от пола. По отчетам аналитических работ показано, что уровень ТГ может быть важным ФР развития инсульта [8]. В программе исследования Women's Health Study, уровень ТГ независимо от других ФР влиял на частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от ССЗ у женщин [6]. В упомянутом выше исследовании была показана связь уровня ТГ с ТКИМ сонных артерий [7]. В нашем исследовании пациенты с ГТГ имели значимо высокие значения ТКИМ сонных артерий ($0,12\pm0,09$ мм и $0,10\pm0,07$ мм, $p<0,05$). В анализируемой когорте пациентов с ГТГ также выявлялась статистически значимая разница в показателях гемодинамики. Ряд клинико-эпидемиологических протоколов доказали прямое атерогенное действие ТГ, а также косвенные эффекты ГТГ [3]. Так, по данным кузбасского регистра дислипидемии в условиях ГТГ снижаются уровни антиатерогенных липопротеинов, антиоксидантной защиты и антипролиферативной активности, а также повышается воспалительная активность сыворотки крови, гиперкоагуляции, что сопровождается прогрессированием дисфункции эндотелия и атеросклероза [28]. Схожие данные были получены при исследовании пациентов с метаболическим синдромом [29]. В нашем исследовании атеросклеротическая бляшка значимо чаще выявлялась среди обследованных пациентов с ГТГ (22,3%), причем следует отметить, что определялись также значимо высокие концентрации ОХС и ХС-ЛНП.

Обобщая данные литературных источников и результаты нашего исследования, можно отметить, что ГТГ является распространенным и потенциальным ФР ССО и почечных осложнений в клинической практике. Выяснение значимости ГТГ, отражающих разные типы нарушений метаболизма липидов, в развитии ССО, почечных осложнений является важнейшей задачей клинической и научной медицины, что требует дальнейших исследований.

Заключение

Наличие повышенных уровней ТГ сыворотки крови у лиц с высоким ССР ассоциируется с ожирением, СД 2 типа, АГ и КБС. При наличии ГТГ и высокого риска ССО и почечных осложнений наблюдается значимое повышение уровня АД, увеличение ТКИМ сонных артерий, высокие уровни ОХС, ХС-ЛНП, а также ухудшение азотовыделительной функции почек, проявляющееся гиперкреатинемией, гиперфосфатемией, с соответствующим нарастанием цистатина С и последующим снижением рСКФ.

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

Литература/References

- Arutyunov GP, Boytsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion. Russian Journal of Cardiology. 2019;(9):44-51. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2019;(9):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-44-51.
- Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3826. (In Russ.) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-0002.JAD.2020.01.0002
- Rosinger A, Carroll MD, Lacher D, Ogden C. Trends in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein in US adults, 1999-2014. JAMA cardiology. 2017;2:3:339-41.
- Schillaci G, Pirro M, Mannarini E. Serum triglyceride concentration and coronary heart disease. Circulation. 2002;105(8):e54.
- Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific Region. Circulation. 2004;110(17):2678-86. doi:10.1161/01.CIR.0000145615.33955.83.
- Labreuche J, Touboul PJ, Amarencu P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. Atherosclerosis. 2009;203(2):331-45. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.040.
- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol. Dial. Transplant. 2003;18(10):2024-31. doi:10.1093/ndt/fgf349.
- Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82.
- Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. September 2002. NIH Publication No. 02-5215.
- Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. Am J Cardiol. 1992;70(19):3H9H. doi:10.1016/0002-9149(92)91083-G.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Risk assessment model for coronary atherosclerosis in patients with visceral obesity. Russian Journal of Cardiology. 2015;(4):49-54. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н. и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. Российский кардиологический журнал. 2015;(4):49-54. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-49-54.
- Sumin AN, Bezdenezhnykh AV, Ivanov SV, Barbarash OL. Body mass index in ischemic heart disease and short-term outcomes of coronary bypass grafting. Russian Journal of Cardiology. 2015;(11):63-9. (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Индекс массы тела у больных ишемической болезнью сердца и непосредственные результаты коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2015;(11):63-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-11-63-69.
- Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, Struve AV. Nephrological aspects of surgical weight correction in morbid obesity. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90:6:98-104. (In Russ.) Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В., Струве А.В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. Терапевтический архив. 2018;90:6:98-104. doi:10.26442/terarkh201890698-104.
- Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV. Kidney damage in obesity: variants of the course, mechanisms of development. Therapy. 2019;5:6:87-93. (In Russ.) Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития. Терапия. 2019;5:6:87-93. doi:10.18565/therapy.2019.6.87-93.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabete. Russian Journal of Cardiology. 2018;(4):32-6. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
- Colina IB, Stavrovskaya EV, Shilov EM. Dyslipidemia, and chronic progressive renal disease. Therapeutic Archive. 2004;76(9):75-7. (In Russ.) Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. Терапевтический архив. 2004;76(9):75-7.
- Serikova SYu, Kozlovskaya NL, Bobkova IN. Premature development of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: risk factors. Clinical Nephrology. 2013;3:11-6. (In Russ.) Серикова С.Ю., Козловская Н.Л., Бобкова И.Н. Преждевременное развитие атеросклероза при системной красной волчанке: факторы риска. Клиническая нефрология. 2013;3:11-6.
- Batiushin MM. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):938-47. (In Russ.) Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(6):938-47. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-06.
- Murkamilo IT, Sabirov IS, Fomin VV, et al. The relationship of hypertriglyceridemia and left ventricular remodeling types in patients with chronic kidney disease. Terapevticheskii arkhiv. 2019;91:6:95-101. (In Russ.) Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Взаимосвязь гипертриглицеридемии и типов ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2019;91:6:95-101. doi:10.26442/00403660.2019.06.000047.
- Sukhova GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice. Circulat Res. 2005;96:368-75.
- Mironova SV, Polyanskaya EA, Surovtseva MV. Remodeling of the heart and vessels in atrial fibrillation patients with chronic heart failure according to cystatin C-related glomerular filtration rate. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):14-20. (In Russ.) Миронова С.В., Полянская Е.А., Суrowцева М.В. Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):14-20. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-14-20.
- Cherkanova MS, Korolenko TA, Filatova TG, Bravve IYu. Cystatin C — endogenous inhibitor of cysteine proteases as a predictor of atherosclerosis and changes after operation of aortic shunting. Siberian scientific medical journal. 2007;3:133-7. (In Russ.) Черканова М.С., Короленко Т.А., Филатова Т.Г., Бравве И.Ю. Эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз цистатин С как предиктор развития атеросклероза и изменения при операции коронарного шунтирования. Сибирский научный медицинский журнал. 2007;3:133-7.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation. 2002;105:3:310-5.
- Petrova MN, Nikolaeva TYa, Sleptsov AN. Patients with metabolic syndrome with ischemic stroke. Bulletin of SVFU. 2014;11(3):158-62. (In Russ.) Петрова М.Н., Николаева Т.Я., Слепцов А.Н. Метаболический синдром у больных с ишемическим инсультом. Вестник СВФУ. 2014;11(3):158-62. EDN SMUEVT.
- Dolgalyov IV, Tsimbalyuk IV, Obraztsov VV, et al. Natural dynamics of hypertriglyceridemia: incidence, regression, mortality from cardiovascular diseases and all causes (according to the results of a 17-years prospective study). Bulletin of Siberian Medicine. 2011;6:142-9. (In Russ.) Долгалев И.В., Цимбалюк И.В., Образцов В.В. и др. Естественная динамика гипертриглицеридемии: инцидент, регресс, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин (по результатам 17-летнего проспективного исследования). Бюллетень сибирской медицины. 2011;6:142-9.
- Sedykh DYu, Hryachkova ON, Kashtalap VV, Barbarash OL. Features of clinical and anamnestic characteristics and treatment of patients with hypertriglyceridemia (the data from Kuzbass register of dyslipidemias). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2S):73-8. (In Russ.) Седых Д.Ю., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Особенности клинико-анамнестических характеристик и лечения пациентов с гипертриглицеридемией: данные кузбасского регистра дислипидемий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2S):73-8. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-73-78.
- Podzolkov VI, Napalkov DA, Makolkin VI. Predictors of the occurrence of major cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. Atmosphere. News of Cardiology. 2003;4:3-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И. Предикторы возникновения основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. Атмосфера. Новости кардиологии. 2003;4:3-9.

Ассоциация нарушений миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Мальцева А. Н., Копьева К. В., Мочула А. В., Гуля М. О., Дымбрылова О. Н., Гракова Е. В., Бощенко А. А., Завадовский К. В.

Цель. Выявить ассоциацию между нарушениями миокардиального кровотока и резерва, по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца и неструктурным атеросклеротическим поражением КА (<50%). По данным опроса, анамнеза, амбулаторных карт и историй болезней был проведен анализ основных факторов риска ССЗ. Всем пациентам провели динамическую ОФЭКТ миокарда и анализ липидного профиля в сыворотке крови в условиях *in vitro*. В зависимости от значения показателя резерва миокардиального кровотока (РМК), были сформированы две группы: 1. Со сниженным РМК <2,0 (сРМК); 2. С нормальным РМК ≥2,0 (нРМК).

Результаты. В исследование включено 47 пациентов: группу сРМК составили 24 пациента (15 мужчин, возраст 56,3±9,1 лет), группу нРМК — 23 пациента (13 мужчин, возраст 58,4±10,7 лет). Статистически значимого различия в группах по частоте встречаемости факторов риска ССЗ установлено не было, однако у пациентов сРМК несколько чаще выявляли дислипидемию ($p=0,053$): 58% vs 30%, соответственно. При анализе липидного профиля у пациентов сРМК отмечались значимо более высокие уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). При корреляционном анализе были выявлены значимые отрицательные обратные взаимосвязи между показателями РМК с ОХС ($p=-0,36$, $p=0,01$) и ХС ЛНП ($p=-0,38$, $p=0,009$). По данным однофакторного логистического регрессионного анализа, статистически значимыми предикторами сниженного РМК являлись: ОХС (отношение шансов (ОШ) 2,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17-4,59; $p=0,01$) и ХС ЛНП (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,04-4,51; $p=0,04$). По данным пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа только ОХС являлся независимым предиктором снижения РМК (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,17-4,59; $p=0,02$).

Заключение. РМК, определенный методом динамической ОФЭКТ, ассоциирован с уровнями ОХС и ХС ЛНП. Уровень ОХС является независимым предиктором снижения РМК.

Ключевые слова: микроваскулярная дисфункция, неструктурное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, факторы риска, дислипидемия, резерв миокардиального кровотока, ОФЭКТ.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Мальцева А. Н.* — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения па-

тологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Гуля М. О. — к.м.н., врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5689-9754, Дымбрылова О. Н. — к.м.н., м.н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3330-660X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Бощенко А. А. — д.м.н., и.о. зам. директора по научной работе, с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0001-6009-0253, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maltseva.alina.93@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ЛСТ — липидснижающая терапия, МД — микроваскулярная дисфункция, МК — миокардиальный кровоток, МСКТ-КТ — мульти-спиральная компьютерно-томографическая коронарография, нРМК — нормальный резерв миокардиального кровотока, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, Покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, СД — сахарный диабет, сРМК — сниженный резерв миокардиального кровотока, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, CZT — кадмий-цинк-теллурические детекторы, SDS — Summed Difference Score: разница между нагрузкой и покоем, SRS — Summed Rest Score: сумма баллов в покое, SSS — Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке.

Рукопись получена 11.07.2022

Рецензия получена 28.07.2022

Принята к публикации 29.07.2022



Для цитирования: Мальцева А. Н., Копьева К. В., Мочула А. В., Гуля М. О., Дымбрылова О. Н., Гракова Е. В., Бощенко А. А., Завадовский К. В. Ассоциация нарушений миокардиального кровотока и резерва с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неструктурным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5158. doi:10.15829/1560-4071-2023-5158. EDN FNSYNE

Association of impaired myocardial flow reserve with risk factors for cardiovascular diseases in patients with nonobstructive coronary artery disease

Maltseva A. N., Kop'eva K. V., Mochula A. V., Gulya M. O., Dymbrylova O. N., Grakova E. V., Boshchenko A. A., Zavadovsky K. V.

Aim. To reveal the association between disorders of myocardial blood flow and reserve, according to dynamic single photon emission computed tomography (SPECT), with risk factors for cardiovascular diseases (CVD) in patients with nonobstructive coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included patients with suspected stable nonobstructive (<50%) CAD. Based on the survey data, anamnesis, out- and in-patient medical records, we analyzed main CVD risk factors. All patients underwent dynamic myocardial SPECT and analysis of blood lipid profile *in vitro*. Depending on

myocardial flow reserve (MFR), two groups were formed: 1. With reduced MFR <2,0 (rMFR); 2. With normal MFR ≥2,0 (nMFR).

Results. The study included 47 patients divided into 2 following groups: the rMFR group consisted of 24 patients (15 men, age 56,3±9,1 years), the nMFR group — 23 patients (13 men, age 58,4±10,7 years). There was no significant difference in prevalence of CVD risk factors in groups. However, dyslipidemia was detected more often in rMFR patients ($p=0,053$): 58% vs 30%, respectively. In patients with rMFR, there were significantly higher levels of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Correlation analysis revealed significant negative inverse relationships between MFR values with TC ($p=-0,36$, $p=0,01$) and LDL-C ($p=-0,38$, $p=0,009$). According to univariate logistic regression, significant predictors of reduced MFR were TC (odds ratio (OR), 2,32; 95% confidence interval (CI), 1,17-4,59; $p=0,01$) and LDL-C (OR, 2,16; 95% CI, 1,04-4,51; $p=0,04$). According to a stepwise multivariate logistic regression analysis, only TC was an independent predictor of a decrease in MFR (OR, 2,32; 95% CI, 1,17-4,59; $p=0,02$).

Conclusion. MFR, determined by dynamic SPECT, is associated with TC and LDL-C levels. TC level is an independent predictor of a decrease in MFR.

Keywords: microvascular dysfunction, nonobstructive coronary artery disease, risk factors, dyslipidemia, myocardial flow reserve, SPECT.

Relationships and Activities: none.

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

Maltseva A. N.* ORCID: 0000-0002-1311-0378, Kop'eva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Gulya M. O. ORCID: 0000-0001-5689-9754, Dymbrylova O. N. ORCID: 0000-0002-3330-660X, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Boshchenko A. A. ORCID: 0000-0001-6009-0253, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: maltseva.alina.93@gmail.com

Received: 11.07.2022 **Revision Received:** 28.07.2022 **Accepted:** 29.07.2022

For citation: Maltseva A. N., Kop'eva K. V., Mochula A. V., Gulya M. O., Dymbrylova O. N., Grakova E. V., Boshchenko A. A., Zavadovsky K. V. Association of impaired myocardial flow reserve with risk factors for cardiovascular diseases in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5158. doi:10.15829/1560-4071-2023-5158. EDN FNSYNE

Ключевые моменты

- Выявлены ассоциации между резервом миокардиального кровотока и биохимическими маркерами дислипидемии у пациентов с неструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.
- Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволяет идентифицировать наличие микровазкулярной дисфункции у пациентов с подозрением на стабильную ишемическую болезнь сердца и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Key messages

- Associations between myocardial flow reserve and biochemical markers of dyslipidemia in patients with nonobstructive coronary artery disease were revealed.
- Dynamic single photon emission computed tomography can identify microvascular dysfunction in patients with suspected stable coronary artery disease and risk factors for cardiovascular disease.

До недавнего времени необструктивное (<50%) атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) считали прогностически благоприятным признаком. Однако по данным метаанализа, включающего 48 исследований, было установлено, что пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС), по сравнению с пациентами с неизменными КА (отношение шансов (ОШ) 3,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,77-3,63; $p<0,05$) [1]. Рабочая группа Европейского общества кардиологов предполагает, что у большинства пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) и развитие НССС может быть связано с микровазкулярной дисфункцией (МД) [2].

В настоящее время этиология и патогенез МД до конца не изучены. Пациенты с необструктивным атеросклеротическим поражением КА имеют высокую частоту встречаемости классических факторов

риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ) (57,1%), дислипидемии (ДЛП) (56,7%), курения (34,1%), отягощенной наследственности по ССЗ (24,5%), сахарному диабету (СД) (21,8%) и др. [1]. Данные ФР могут выступать катализатором для развития окислительного стресса, который ведет к снижению биодоступности NO, повышению концентрации свободных радикалов и молекул клеток адгезии, что провоцирует формирование МД, однако неясно, какой из этих ФР имеет решающее значение [1, 3].

В настоящее время такие радионуклидные методы исследования, как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позволяют изучать функциональное состояние коронарного русла на микроциркуляторном уровне посредством оценки регионального и глобального миокардиального кровотока (МК) в абсолютных значениях (мл/мин/г) и резерва МК (РМК) [4, 5].

Ранее в работе Ferenczi P, et al. была установлена ассоциация между МК и показателями липидного профиля, а также наличием СД [6]. Важно отметить, что более половины включенных в исследование пациентов имели обструктивный атеросклероз, что

само по себе может влиять на состояние гемодинамики и показатели МД.

На сегодняшний день имеется ограниченное количество работ, посвященных исследованию пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в т.ч. во взаимосвязи с ФР ССЗ.

Целью исследования являлось выявление ассоциации между нарушениями МК и резерва, по данным динамической ОФЭКТ, с ФР ССЗ у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА.

Материал и методы

Дизайн исследования. В период с 2020 по 2022 гг в проспективное исследование были включены пациенты с подозрением на стабильную ИБС, имеющие показания для проведения мультиспиральной компьютерно-томографической коронарографии (МСКТ-КГ).

Критерии включения: 1. наличие жалоб на боли в левой половине грудной клетки, соответствующих типичной или атипичной стенокардии и/или ее эквиваленту — одышке при физической нагрузке; 2. необструктивное атеросклеротическое поражение КА (<50%), выявленное по данным МСКТ-КГ. Критерии исключения: отсутствие атеросклеротического поражения КА; обструктивное поражение КА (≥50%); фракция выброса левого желудочка <50%; неконтролируемая/резистентная АГ; декомпенсированный СД второго/первого типа; морбидное ожирение (индекс массы тела ≥35 кг/м²); хроническая болезнь почек >2 стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); инфаркт миокарда в анамнезе; состояние после реваскуляризации миокарда; наличие врожденной/приобретенной клапанной патологии; кардиомиопатии; воспалительные заболевания миокарда; противопоказания к введению аденозинтрифосфата.

По данным опроса, анамнеза, амбулаторных карт и историй болезней провели анализ основных ФР ССЗ: АГ, ДЛП, курение, отягощенная наследственность, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, СД. Исследование было проведено в соответствии с положением Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 204 от 18.11.2020г). Все пациенты дали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

В соответствии с протоколом научного исследования, всем пациентам провели динамическую ОФЭКТ миокарда и анализ липидного профиля в сыворотке крови в условиях *in vitro*. Исследование выполнили с использованием научно-исследовательского оборудования "Медицинская геномика" на базе Центра коллективного пользования.

В зависимости от значения РМК, по данным динамической ОФЭКТ, пациенты были подразделены

на группы: 1. Со сниженным РМК <2,0 (сРМК); 2. С нормальным РМК ≥2,0 (нРМК).

Динамическая ОФЭКТ миокарда. Подготовка пациентов, протокол исследования, запись, обработка стандартных и динамических сцинтиграфических данных подробно изложены в предыдущих работах [7, 8].

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

Все исследования выполняли на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США) с высокочувствительными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми (CZT) детекторами. Для получения абсолютных значений МК использовали модель Net Retention с коррекцией аттенуации.

В результате постпроцессинговой обработки получили стандартные индексы нарушения миокардальной перфузии: SSS, SRS, SDS, а также функции левого желудочка при нагрузке: фракция выброса левого желудочка, конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем. По данным динамической ОФЭКТ получили количественные показатели: МК при нагрузке (стресс-МК), МК в покое (покой-МК); РМК: отношение стресс-МК/покой-МК.

Липидный профиль. В сыворотке крови натощак (в день проведения динамической ОФЭКТ) количественно определили содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛВП). Оценку уровня ОХС и ТГ проводили колориметрическим методом ("ДИАКОН-ДС", Россия). Содержание ЛВП определили прямым методом без осаждения (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия). Содержание ХС ЛНП (если уровень ТГ <4,5 ммоль/л) рассчитали по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС — (ХС ЛВП + ТГ/2,22). При уровне ТГ ≥4,5 ммоль/л, ХС ЛНП определили при помощи набора реагентов (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия). Все исследования проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе (Clima MC-15, RAL Tecnica parallel Laboratorio, Испания).

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов выполнили в программах STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, США) и MedCalc version 17.4 (MedCalc Software, Бельгия). Графические изображения формировали в программах Jamovi version 2.2.5.0 (The Jamovi project, Австралия) и JASP version 0.16.2 (JASP Team, Нидерланды). Для проверки нормальности выборочных значений использовали критерий Шапиро-Уилка. При описании

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Все пациенты, n=47	I группа: сРМК (РМК ≤2,0), n=24	II группа: нРМК (РМК >2,0), n=23	p-value
Возраст, годы	57,4±9,9	56,3±9,1	58,4±10,7	0,26
Мужской пол, n (%)	28 (60%)	15 (63%)	13 (57%)	0,45
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (83%)	19 (79%)	20 (87%)	0,68
Стаж артериальной гипертензии, годы	13,0 (5,0; 20,0)	14,0 (5,0; 18,0)	12,0 (5,0; 20,0)	0,93
САД, мм рт.ст.	123,5 (120,0; 132,5)	120,0 (120,0; 130,0)	130,0 (120,0; 135,0)	0,21
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (60,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (60,0; 90,0)	0,95
Дислипидемия, n (%)	21 (45%)	14 (58%)	7 (30%)	0,053
Курение, n (%)	8 (17%)	2 (1%)	6 (26%)	0,10
Отягощенная наследственность, n (%)	30 (64%)	13 (54%)	17 (74%)	0,14
Ожирение (ИМТ ≥30,0 кг/м ²), n (%)	22 (46%)	10 (42%)	12 (52%)	0,55
ИМТ, кг/м ²	29,6 (27,4; 32,9)	29,6 (27,4; 33,4)	30,1 (27,2; 32,8)	0,63
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	4 (9%)	1 (0,4%)	3 (13%)	0,26
Сахарный диабет второго типа, n (%)	9 (19%)	5 (21%)	4 (17%)	0,71
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4; 6,1)	5,7 (5,5; 5,9)	5,7 (5,4; 6,2)	0,71
Данные ЭхоКГ и МСКТ-КГ				
ФВ ЛЖ (по данным ЭхоКГ), %	65,0 (64,0; 67,0)	65,7 (64,0; 67,0)	65,0 (64,0; 67,0)	0,97
Индекс коронарного кальция, ед. Агатстона	30,0 (0,0; 62,0)	0,0 (0,0; 154,0)	40,0 (3,0; 62,0)	0,48
Максимальный стеноз коронарных артерий, %	42,5 (25,0; 45,0)	45,0 (25,0; 45,0)	35,0 (25,0; 45,0)	0,49
Медикаментозная терапия				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	19 (40%)	5 (21%)	14 (61%)	0,003
иАПФ, n (%)	13 (28%)	6 (25%)	7 (30%)	0,66
БРА II, n (%)	8 (17%)	3 (13%)	5 (22%)	0,39
Диуретики, n (%)	4 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	0,28
Статины, n (%)	32 (68%)	15 (63%)	17 (74%)	0,49
Доля больных, достигших целевых значений липидного профиля на фоне терапии статинами	21 (66%)	8 (53%)	13 (76%)	0,31
Антагонисты кальциевых каналов, n (%)	8 (17%)	2 (8%)	6 (26%)	0,09

Сокращения: БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография, нРМК — нормальный резерв миокардиального кровотока, РМК — резерв миокардиального кровотока, САД — систолическое артериальное давление, сРМК — сниженный резерв миокардиального кровотока, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, n — количество пациентов, p-value — уровень статистической значимости.

количественных показателей использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения; медиану (Me) и межквартильные интервалы (Q25%; Q75%) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Качественные данные представляли абсолютными и относительными частотами. Анализ статистической значимости межгрупповых различий проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для количественных признаков и критериев χ^2 Пирсона или Фишера для качественных признаков. Для анализа корреляционных связей использовали коэффициент корреляции Спирмена. Для поиска значимых предикторов снижения РМК выполняли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включено 47 пациентов (28 мужчин, возраст 57,4±9,9 лет), соответствующих критериям включения и исключения. Группу сРМК составили 24 пациента (15 мужчин, возраст 56,3±9,1 лет), группу нРМК — 23 пациента (13 мужчин, возраст 58,4±10,7 лет).

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Статистически значимого различия в группах по частоте встречаемости ФР ССЗ установлено не было, однако у пациентов сРМК несколько чаще выявляли ДЛП ($p=0,053$): 58% vs 30%, соответственно.

Пациенты были сопоставимы по получаемой медикаментозной терапии за исключением бета-адреноблокаторов (БАБ), которые чаще получали пациенты нРМК: 61% vs 21%. БАБ III поколения назначались крайне редко: небиволол принимали 1 пациент

Таблица 2

Сцинтиграфические показатели динамической ОФЭКТ миокарда

Показатели	Все пациенты, n=47	I группа: сРМК (РМК ≤2,0), n=24	II группа: нРМК (РМК >2,0), n=23	p-value
SSS, баллы	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,38
SRS, баллы	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,99
SDS, баллы	2,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	2,0 (0,0; 2,0)	0,91
ФВ ЛЖ, %	68,0 (66,0; 73,0)	68,5 (66,0; 73,5)	68,0 (65,0; 72,0)	0,61
КДО, мл	105,0 (95,0; 116,0)	106,5 (95,5; 118,0)	103,0 (92,0; 116,0)	0,29
КСО, мл	31,0 (26,0; 41,0)	32,0 (26,5; 40,5)	31,0 (24,0; 43,0)	0,92
Стресс-МК, мл/мин/г	1,24 (1,0; 1,86)	1,06 (0,82; 1,3)	1,69 (1,14; 2,17)	0,002
Покой-МК, мл/мин/г	0,67 (0,48; 0,93)	0,76 (0,55; 1,11)	0,55 (0,44; 0,8)	0,04
РМК	1,97 (1,41; 2,55)	1,42 (1,19; 1,61)	2,91 (2,5; 3,31)	<0,0001

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, нРМК — нормальный резерв миокардиального кровотока, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, покой-МК — миокардиальный кровоток в покое, РМК — резерв миокардиального кровотока, сРМК — сниженный резерв миокардиального кровотока, стресс-МК — миокардиальный кровоток при нагрузке, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, n — количество пациентов, p-value — уровень статистической значимости, SDS — summed difference score, SRS — summed rest score, SSS — summed stress score.

Таблица 3

Липидный профиль

Показатели	Все пациенты, n=47	I группа: сРМК (РМК ≤2,0), n=24	II группа: нРМК (РМК >2,0), n=23	p-value
ОХС, ммоль/л	4,6 (3,9; 5,4)	5,1 (4,2; 6,0)	4,5 (3,6; 5,2)	0,025
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,9)	1,4 (1,1; 1,9)	1,3 (0,9; 1,8)	0,67
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 (1,8; 3,3)	2,7 (2,3; 3,5)	2,5 (1,5; 3,0)	0,046
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,8)	1,5 (1,3; 1,8)	1,4 (1,1; 1,6)	0,35

Сокращения: нРМК — нормальный резерв миокардиального кровотока, ОХС — общий холестерин, РМК — резерв миокардиального кровотока, сРМК — сниженный резерв миокардиального кровотока, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, n — количество пациентов, p-value — уровень статистической значимости.

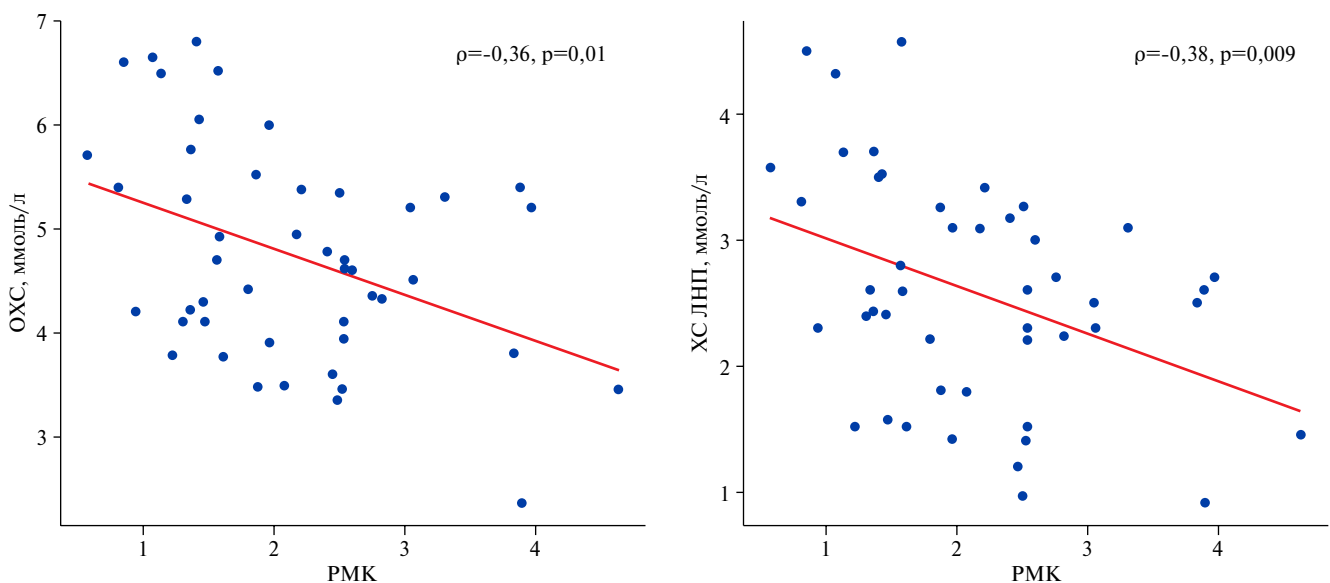


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи РМК и биохимических маркеров ДЛП.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, РМК — резерв миокардиального кровотока, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, p-value — уровень статистической значимости, ρ — коэффициент корреляции Спирмена.

из группы сРМК и 2 пациента в группе нРМК. Важно отметить, что в группе сРМК 7 пациентов не достигли целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема

статинов (низкие дозировки: аторвастатин 20 мг/розувастатин 10-20 мг). 5 пациентов из этой подгруппы также получали БАБ без положительного влияния

Таблица 4

Однофакторный логистический регрессионный анализ:
определение предикторов развития снижения РМК

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p-value
Возраст	0,98 (0,92-1,04)	0,46
Пол	0,78 (0,24-2,51)	0,68
Артериальная гипертензия	0,71 (0,14-3,61)	0,68
Стаж артериальной гипертензии	0,98 (0,90-1,07)	0,67
САД	0,99 (0,93-1,04)	0,61
ДАД	1,00 (0,91-1,11)	0,95
Курение	0,26 (0,05-1,49)	0,13
Отягощенная наследственность	0,33 (0,07-1,52)	0,15
Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²)	0,71 (0,22-2,25)	0,56
ИМТ	1,08 (0,93-1,26)	0,32
Нарушение толерантности к глюкозе	0,28 (0,03-2,98)	0,29
Сахарный диабет 2 типа	1,32 (0,31-5,71)	0,71
Глюкоза	0,82 (0,48-1,39)	0,45
Дислипидемия	3,2 (0,96-10,66)	0,058
ОХС	2,32 (1,17-4,59)	0,01
ТГ	1,27 (0,55-2,97)	0,57
ХС ЛНП	2,16 (1,04-4,51)	0,04
ХС ЛВП	2,18 (0,33-14,6)	0,42

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношения шансов, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, p-value — уровень статистической значимости.

на микроциркуляцию. В группе нРМК 4 пациента не достигли целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема статинов (в низких дозировках), 3 из 4 также принимали БАБ.

По данным МСКТ-КТ, группы статистически значимо не различались между собой. Максимальная степень стенозирования составила 45,0 (25,0; 45,0) и 35,0 (25,0; 45,0)%, индекс коронарного кальция — 0,0 (0,0; 154,0) и 40,0 (3,0; 62,0) ед. Агатстона, в первой и во второй группе, соответственно. В коронарном русле общее количество бляшек составило 3,5 (1,0; 5,0): из них мягкотканых 1,0 (0,0; 2,0), смешанных 0,0 (0,0; 1,0) и 0,5 (0,0; 1,0), кальцинированных 0,0 (0,0; 3,5) и 1,0 (0,0; 2,0), в первой и во второй группе, соответственно.

Показатели стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда не различались между группами, при этом значения стресс-МК и покой-МК в группе сРМК были значимо ниже (табл. 2).

При анализе липидного профиля (табл. 3) было установлено, что по сравнению с группой нРМК, у пациентов сРМК отмечались более высокие уровни ОХС и ХС ЛНП ($p < 0,05$). При корреляционном анализе были выявлены значимые взаимосвязи между показателями РМК с ОХС ($\rho = -0,36$, $p = 0,01$) и ХС ЛНП ($\rho = -0,38$, $p = 0,009$) (рис. 1), покой-МК

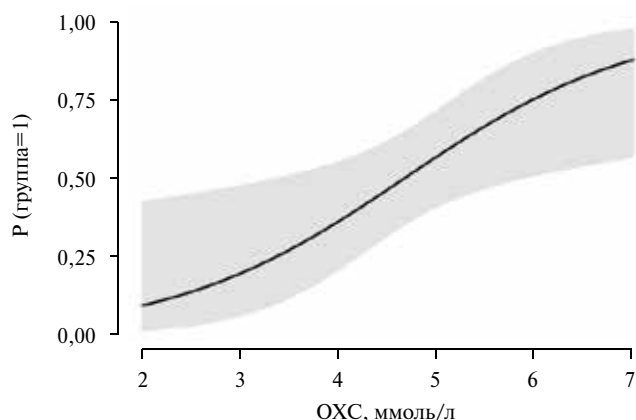


Рис. 2. Логистическая регрессионная кривая, отражающая вероятность снижения РМК в зависимости от уровня ОХС.

Примечание: группы: 1. Со сниженным РМК $< 2,0$; 2. С нормальным РМК $\geq 2,0$.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, РМК — резерв миокардиального кровотока.

с ХС ЛВП ($\rho = 0,43$, $p = 0,007$), SSS с ХС ЛВП ($\rho = -0,33$, $p = 0,045$), SDS с ТГ ($\rho = 0,37$, $p = 0,01$) и ХС ЛВП ($\rho = -0,35$, $p = 0,04$).

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа (табл. 4), статистически значимыми предикторами сниженного РМК являлись: ОХС (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,17-4,59; $p = 0,01$) и ХС ЛНП (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,04-4,51; $p = 0,04$). При этом наличие ДЛП, рассмотренное как категориальный признак, не было ассоциировано со сниженным РМК ($p = 0,058$).

По данным пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа только ОХС являлся независимым предиктором снижения РМК (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,17-4,59; $p = 0,02$) (рис. 2).

Обсуждение

В данной работе впервые у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА был выполнен анализ ассоциации ФР ССЗ и нарушений микроциркуляции, по данным динамической СЗТ ОФЭКТ миокарда. В частности было показано, что ОХС являлся независимым предиктором сниженного РМК (рис. 3, 4).

В недавно опубликованном обзоре литературы были приведены примеры исследований с использованием метода ПЭТ с ^{82}Rb или $^{13}\text{N-NH}_3$, в которых было показано, что сниженный РМК ($< 1,5-2,0$) является предиктором развития НССС независимо от степени стенозирования КА у пациентов с ФР ССЗ (АГ, СД, ожирение) [3]. В многоцентровом исследовании Murthy VL, et al. ($n = 2783$) показали, что проведение ПЭТ с ^{82}Rb способствует правильной классификации пациентов с ИБС по значению РМК на группы низкого (РМК $> 2,0$), пограничного (РМК $= 1,5-2,0$) и высокого риска (РМК $< 1,5$). Группа паци-

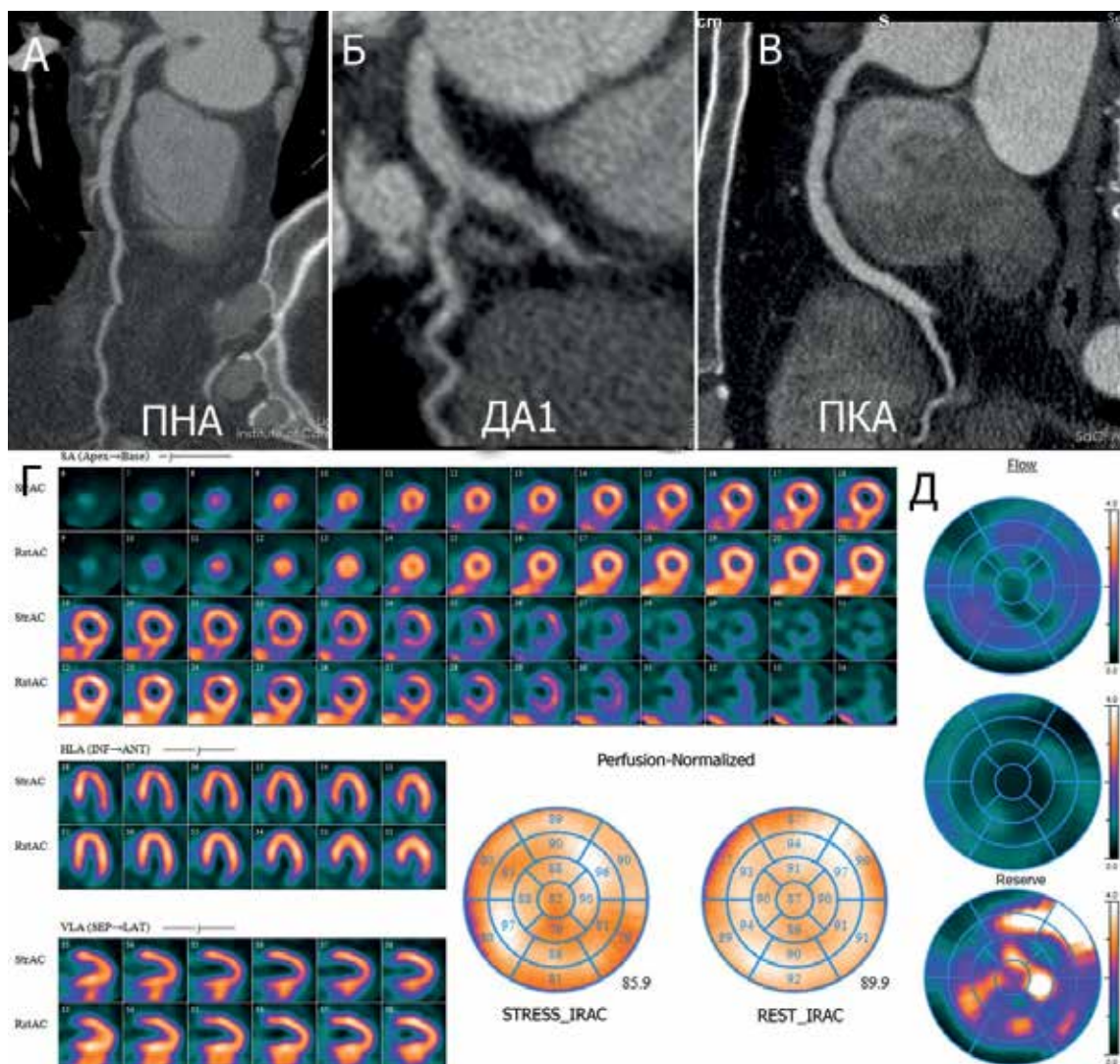


Рис. 3. Клинический пример пациента со сниженным РМК.

Примечание: пациент К., 48 лет, мужчина, ГБ I, АГ контролируемая, ДЛП. Жалобы на ощущение дискомфорта за грудиной. Липидный профиль: ОХС 6,52 ммоль/л, ХС ЛНП 4,58 ммоль/л, ХС ЛВП 1,0 ммоль/л, ТГ 2,05 ммоль/л. МСКТ-КГ (А-В): кальций-scoring 0 ед. Агастона, мягкотканая бляшка в среднем сегменте ПКА, стеноз 20%. РСМ (Г): SSS 0 баллов; SRS 0 баллов; SDS 0 баллов. Динамическая ОФЭКТ (Д): глобальный РМК — 1,58. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ДА1 — первая диагональная артерия, ДЛП — дислипидемия, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОХС — общий холестерин, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, РСМ — перфузионная скintiграфия миокарда, РМК — резерв миокардиального кровотока, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, SDS — Summed Difference Score: разница между нагрузкой и покоем, SRS — Summed Rest Score: сумма баллов в покое, SSS — Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке.

ентов со сниженным РМК показала 6-кратное увеличение риска смерти от ССЗ, а показатели смертности составили 4,5-9,1% в зависимости от величины стресс-индуцированных дефектов перфузии в периоде наблюдения 1,4 (0,7-3,2) лет [9].

При проведении исследований с определением РМК существует значимая вариабельность интерпретации полученных результатов, т.к. на сегодняшний день не приняты точные границы нормы для количественных показателей динамической ОФЭКТ. Согласно клиническим критериям МД, РМК счита-

ется сниженным при значениях от 2,0 до 2,5 в зависимости от методики определения (для инвазивных или ультразвуковых методов) [10]. В вышеупомянутом обзоре литературы приведены примеры исследований, в которых нижняя граница нормы РМК по данным ПЭТ также варьировала (1,5-2,0) [3]. В исследовании Zavadovsky KV, et al, по данным динамической CZT ОФЭКТ миокарда, значение РМК <1,91 являлось предиктором многососудистого поражения КА [8]. В исследовании Murthy VL, et al., по данным ПЭТ с ^{82}Rb , для группы пациентов с пограничным

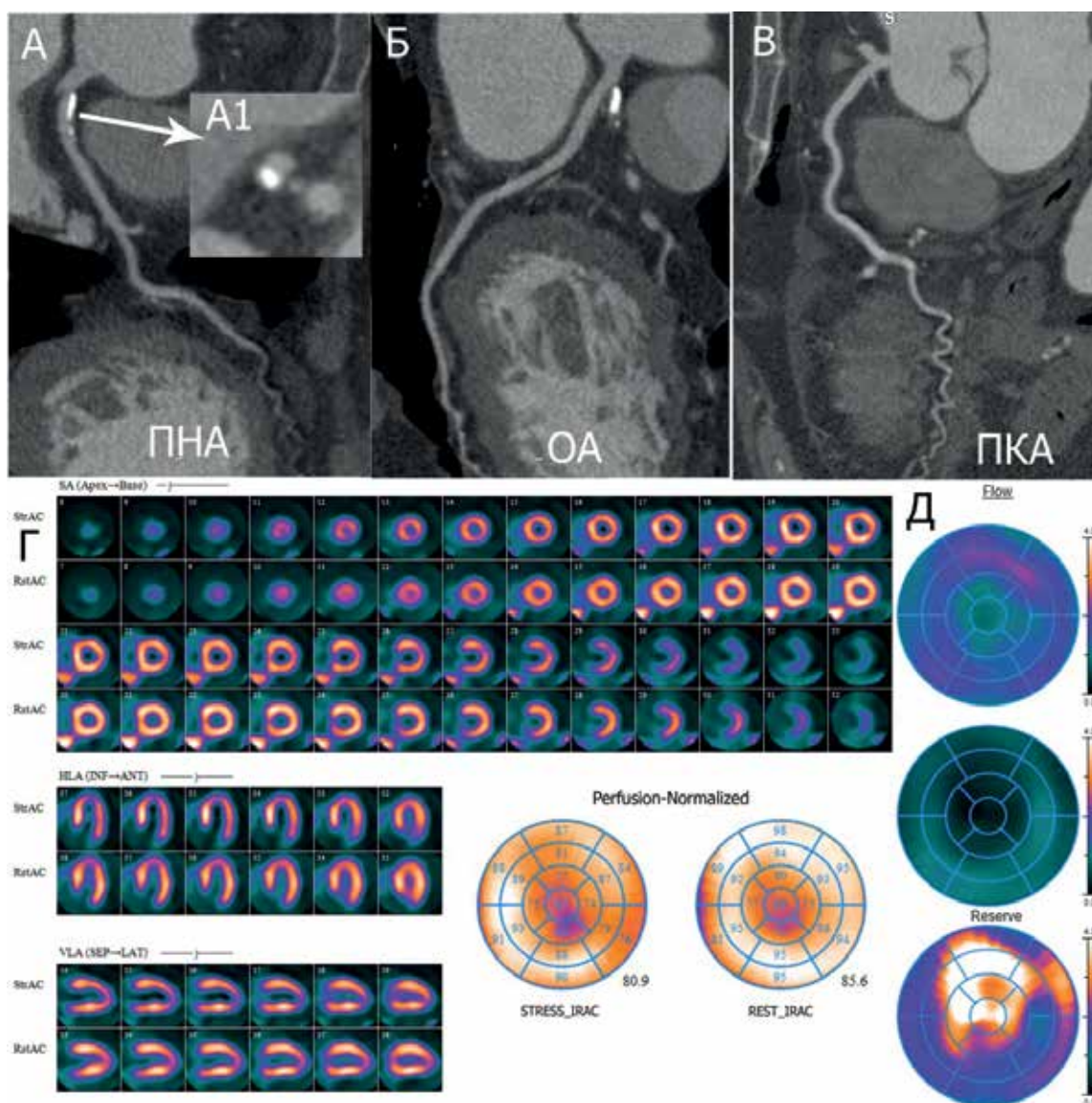


Рис. 4. Клинический пример пациента с нормальным РМК.

Примечание: пациент С., 67 года, женщина, ГБ I, АГ контролируемая. Жалобы на одышку при ФН. Липидный профиль: ОХС 3,45 ммоль/л, ХС ЛНП 1,4 ммоль/л, ХС ЛВП 1,29 ммоль/л, ТГ 1,6 ммоль/л. МСКТ-КГ (А-В): кальций-scoring 115 ед. Агастона, кальцинированная бляшка в проксимальном сегменте ПНА, стеноз 25%, локальные кальцинаты в дистальном сегменте ПКА, без стенозирования. РСМ (Г): SSS 0 баллов; SRS 0 баллов; SDS 0 баллов. Динамическая ОФЭКТ (Д): глобальный РМК — 2,53. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, МСКТ-КГ — мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография, ОА — огибающая артерия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОХС — общий холестерин, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, РСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, РМК — резерв миокардиального кровотока, ТГ — триглицериды, ФН — физическая нагрузка, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, SDS — Summed Difference Score: разница между нагрузкой и покоем, SRS — Summed Rest Score: сумма баллов в покое, SSS — Summed Stress Score: сумма баллов при нагрузке.

значением РМК были характерны высокие показатели смертности 1,8-4,2%, в то время как для группы с нормальным РМК эти показатели составили 0,1-2,2% [9]. В настоящем исследовании нами предложено классифицировать группы по значению РМК <2,0, чтобы исключить включение пациентов повышенного риска в группу с нормальным РМК.

На сегодняшний день имеется недостаток данных о возможностях метода динамической ОФЭКТ для

диагностики МД у пациентов с необструктивным атеросклеротическим поражением КА, в т.ч. с ДЛП.

В исследовании Сергиенко В. Б. и др. было показано, что количественный индекс неравномерности миокардиальной перфузии имеет прямые ассоциации с ХС ЛНП ($\rho=0,44$) и индексом массы тела ($\rho=0,43$) [11].

В исследовании Ferenczi P, et al. характеристики липидного профиля (ОХС, ТГ) коррелировали

с покой-МК, по данным динамической CZT ОФЭКТ миокарда, но кроме этого наличие СД имело обратную отрицательную корреляцию со стресс-МК и покой-МК [6]. В нашем исследовании только биомаркеры липидного профиля имели ассоциацию с показателями динамической ОФЭКТ, что диктует необходимость дальнейшего изучения возможностей данного метода.

В связи с отсутствием утвержденных клинических рекомендаций по лечению МД, остается актуальным поиск правильной комбинации лекарственных препаратов и их дозировок. Известно, что липидснижающая терапия (ЛСТ) противодействует развитию окислительного стресса, обладает противовоспалительным действием, восстанавливает дисбаланс между механизмами вазодилатации и вазоконстрикции и тем самым оказывает положительное влияние на эндотелий сосудистой стенки [12].

В исследовании Sampietro T, et al. по данным CZT ОФЭКТ было показано, что у пациентов с семейной гиперхолестеринемией РМК не был снижен $2,04 \pm 0,8$, однако в динамике лечения после афереза липопротеинов данный показатель значимо увеличивался до $2,32 \pm 0,68$. При этом в группе пациентов, которым был назначен прием препаратов PCSK9i, начальный уровень РМК был также нормальный $2,56 \pm 1,0$ и в динамике терапии значимо не изменялся [13].

В небольших исследованиях по оценке влияния антигипертензивной терапии на состояние МК и РМК, по данным ультразвуковых методов или ПЭТ, было показано, что данная группа препаратов может оказывать положительное воздействие на эндотелий сосудов [12]. БАБ I и II поколения показали достаточно противоречивые результаты: на фоне терапии у пациентов происходило увеличение РМК, что было опосредовано снижением покой-МК, вероятно за счет снижения потребности миокарда в кислороде и сократительной способности сердца. БАБ III поколения (небиволол, карведилол) сочетают в себе свойства предыдущих поколений, но также имеют выраженное сосудорасширяющее свойство за счет воздействия на путь L-аргинин/NO и высвобождение NO, а также синтез эндотелина-1. Эти эффекты могут улучшать состояние микроциркуляторного русла [12]. Однако результатов крупных многоцентровых исследований, посвященных применению антигипертензивных препаратов для лечения МД, пока не представлено.

Важным методологическим аспектом исследований, посвященных оценке состояния микроциркуляции, является учет медикаментозной терапии на момент включения в исследование. В исследовании Сергиенко В. Б. и др. критерием включения выступало отсутствие приема ЛСТ и антигипергликемической терапии в течение 6 мес. [11]. В исследовании противовоспалительного действия аторвастатина на морфо-

логию атеросклеротических бляшек, по данным ПЭТ с 18F-ФДГ, допускался прием ЛСТ в низких дозировках на первом этапе обследования пациентов (аторвастатин 10 мг/розувастатин 5 мг) [14]. При оценке коронарного резерва, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, исключались только пациенты, принимающие ЛСТ в максимальных дозах (аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг) [15].

В настоящее время проводится крупное рандомизированное многоцентровое исследование WARRIOR, целью которого является сравнение интенсивной и обычной медикаментозной терапии в группе пациентов с неструктурным атеросклерозом КА. Интенсивная терапия включает в себя: статины в высоких дозировках (аторвастатин/розувастатин 80 мг), максимально переносимые антигипертензивные препараты (лизиноприл 20 мг/лозартан 50 мг) и антиагрегантную терапию (аспирин 81 мг) [12]. Результаты данного исследования могут послужить отправной точкой для формирования рекомендаций по лечению пациентов с МД и новым витком для проведения прогностических исследований с использованием радионуклидных методов исследования для оценки динамики клинического состояния и исходов.

Ограничения исследования. Одними из ключевых ограничений данной работы являлись относительно небольшой объем выборки и отсутствие референтной методики оценки МД (ПЭТ, интракоронарное исследование). В данной работе мы исключали из анализа пациентов с неконтролируемой/резистентной АГ, морбидным ожирением, декомпенсированным СД для того, чтобы в исследование вошли пациенты с сопоставимой клинической характеристикой. В исследование включены пациенты, получающие ЛСТ и/или антигипертензивные препараты, что могло отразиться на показателях МК и РМК. В то же время в реальной клинической практике пациенты с неструктурным атеросклеротическим поражением КА чаще всего получают данные группы препаратов.

Заключение

РМК, определенный методом динамической ОФЭКТ, ассоциирован с уровнями ОХС и ХС ЛНП. Уровень ОХС является независимым предиктором снижения РМК. Проведение динамической ОФЭКТ миокарда в группе пациентов с ДЛП и неструктурным атеросклеротическим поражением КА позволяет идентифицировать наличие МД. Выявление сниженного РМК в когорте пациентов с неструктурным поражением КА может способствовать более интенсивной коррекции модифицируемых ФР и медикаментозной терапии.

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

Литература/References

- Huang FY, Huang BT, Lv WY, et al. The Prognosis of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3117. doi:10.1097/MD.0000000000003117.
- Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):741-55. doi:10.1093/cvr/cvaa003.
- Maltseva AN, Mochula AV, Kopyeva KV, et al. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4746. (In Russ.) Мальцева А. Н., Мочула А. В., Копьева К. В. и др. Радионуклидные методы исследования в диагностике микро-васкулярной дисфункции при не obstructивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4746. doi:10.15829/1560-4071-2021-4746.
- Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3137-3151. doi:10.1007/s12350-021-02620-y.
- Golukhova EZ, Shavman MG, Shurupova IV, et al. Characteristics of myocardial blood flow and coronary flow reserve by PET/CT in patients with coronary artery disease with different degrees of coronary artery stenosis. *REJR*. 2021;11(3):67-83. (In Russ.) Голухова Е. З., Шавман М. Г., Шурупова И. В. и др. Характеристика миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным ПЭТ/КТ у пациентов с ИБС с различной степенью стенозов коронарных артерий. *REJR*. 2021;11(3):67-83. doi:10.21569/2222-7415-2021-11-3-67-83.
- Ferenczi P, Couffinal T, Mamou A, et al. Myocardial blood flows and reserves on solid state camera: Correlations with coronary history and cardiovascular risk factors. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1671-1678. doi:10.1007/s12350-021-02659-x.
- Mochula AV, Kopyeva KV, Maltseva AN, et al. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4743. (In Russ.) Мочула А. В., Копьева К. В., Мальцева А. Н. и др. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранен- ной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4743. doi:10.15829/1560-4071-2022-4743.
- 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*. 2022;29(3):1051-1063. doi:10.1007/s12350-020-02395-8.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Sergienko VB, Ansheles AA, Sergienko IV, et al. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2734. (In Russ.) Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В. и др. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2734. doi:10.15829/1728-8800-2021-2734.
- Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):856-70. doi:10.1093/cvr/cvaa006.
- Sampietro T, Sbrana F, Dal Pino B, et al. Coronary microcirculatory blood flow significantly increases upon acute and chronic cholesterol lowering: evaluation by cadmium-zinc-telluride cardiac imaging stress test. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):e272-e274. doi:10.1093/eurjpc/zwac043.
- Singh P, Emami H, Subramanian S, et al. Coronary Plaque Morphology and the Anti-Inflammatory Impact of Atorvastatin: A Multicenter 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic/Computed Tomographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):e004195. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004195.
- Eshtehardi P, McDaniel MC, Dhawan SS, et al. Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(10):522-9.



Проблемные аспекты компенсации дефицита железа при хронической сердечной недостаточности

Макарова Н. А.

Выделены первоначальные противоречия в проблеме коррекции анемии у кардиологических пациентов. Подробно разобраны вопросы диагностики и лечения дефицита железа, представленные в обновленных Национальных клинических рекомендациях по хронической сердечной недостаточности. На их основе, привлекая при этом собственные исследования, автор ставит целью разработать лечебно-диагностическую программу при анемии.

Ключевые слова: анемия при хронической сердечной недостаточности, дефицит железа, адаптационно-компенсаторный механизм, патогенетические варианты анемии, эритропоэтин, гепсидин.

Отношения и деятельность: нет.

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

Макарова Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0187-2201.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): makarova.nadezhdachel@mail.ru

АХЗ — анемия хронических заболеваний, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФТ — ферритин, ЭПО — эритропоэтин.

Рукопись получена 09.06.2022

Рецензия получена 27.06.2022

Принята к публикации 29.06.2022



Для цитирования: Макарова Н. А. Проблемные аспекты компенсации дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5103. doi:10.15829/1560-4071-2023-5103. EDN FPNCDR

Problematic aspects of iron deficiency compensation in heart failure

Makarova N. A.

The initial contradictions in the problem of anemia treatment in cardiac patients are highlighted. The issues of diagnosis and treatment of iron deficiency, presented in the updated National clinical guidelines for chronic heart failure, are analyzed in detail. Based on them, involving own research, the author aims to develop a treatment and diagnostic program for anemia.

Keywords: anemia in heart failure, iron deficiency, adaptive and compensatory mechanisms, pathogenetic variants of anemia, erythropoietin, hepcidin.

Relationships and Activities: none.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Makarova N. A. ORCID: 0000-0002-0187-2201.

Corresponding author: makarova.nadezhdachel@mail.ru

Received: 09.06.2022 Revision Received: 27.06.2022 Accepted: 29.06.2022

For citation: Makarova N. A. Problematic aspects of iron deficiency compensation in heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5103. doi:10.15829/1560-4071-2023-5103. EDN FPNCDR

Ключевые моменты

- Подробно рассмотрены патогенетические особенности анемии при хронической сердечной недостаточности на основе адаптационно-компенсаторного механизма.
- Учтена роль эритропоэтина и гепсидина в вопросах коррекции дефицита железа.
- Предложены варианты лечебной тактики для пациентов с нарушенной и сохраненной фракцией выброса.

Как правило, развитие хронической патологии сопровождается снижением уровня гемоглобина в плазме крови (рис. 1). Наличие подобных измене-

Key messages

- The pathogenetic features of anemia in heart failure are considered in detail.
- The role of erythropoietin and hepcidin in the correction of iron deficiency was taken into account.
- Options for treatment of patients with reduced and preserved ejection fraction were suggested.

ний служит веским основанием для постановки диагноза — анемия.

Среди патологий, протекающих с хроническим воспалением, наиболее изучаемой является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при которой часто-

та присоединения анемии может достигать 70% случаев [1]. К отличительным особенностям ее механизма (рис. 2) относят угнетение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента пролиферации эритроидных клеток-предшественников за счет образования тетрапептида Ac-SDKP (N-ацетил-серил-аспартиллизил-пролина) и снижения почечной продукции эритропоэтина (ЭПО), мальабсорбцию, ишемическую дисфункцию костного мозга и ишемическое повреждение почечной ткани, а также гемодилюцию [2].

Сложность коррекции анемии у кардиологических пациентов вызвана противоречивыми задачами. Требуется повысить кислородную емкость крови для обеспечения должного уровня оксигенации тканей, в т.ч. и миокарда, прирост кислородной емкости крови и, соответственно, повышение вязкости крови способны оказывать негативное влияние в качестве дополнительной нагрузки на поврежденный миокард. Отдельно следует учитывать, что целенаправленность ингибиции эритропоэза при хронических заболеваниях является частью стандартной комплексной защитной реакции системы крови на неспецифические для нее сильные раздражители, названной гематологическим стресс-синдромом.

Цель работы: разработка лечебно-диагностической программы при анемии, ассоциированной с ХСН.

Для успешного достижения терапевтических целей необходимо разработать алгоритм решения следующих задач:

1. выбор клинико-лабораторных критериев коррекции дыхательной функции крови;
2. определение целесообразности вида лекарственной терапии на каждом из этапов основного заболевания;
3. поиск промежуточных пределов уровней гемоглобина и ферритина (ФТ) в крови на пути к конечным точкам коррекции.

На стадии формирования дисфункции левого желудочка создаются предпосылки для преобладания ингибирующих влияний (в первую очередь фактора некроза опухолей α) на эритропоэз в костном мозге, поскольку у пациентов снижается выработка противовоспалительных цитокинов [3]. При стойком снижении сердечного выброса и недостаточном системном кислородном обеспечении тормозится основной обмен и двигательная активность, а между интенсивностью обменных процессов в организме и функционированием эритрона существует обратная связь. Даже у условно здоровых лиц пожилого и старческого возраста количество гемоглобина в плазме крови колеблется в пределах нижней границы нормы, выведенной для зрелого возраста. В отношении данных возрастных категорий, имеющих хроническую болезнь почек и находящихся на гемодиализе, предполагаемым оптимумом является его концентрация >90 г/л [4]. Следовательно, поддержание организ-

мом эритроцитарных параметров на новом уровне при ХСН должно рассматриваться как проявление адаптации к условиям болезни. Зависимость системного транспорта кислорода от концентрации эритроцитов (гематокрита) имеет куполообразную форму с максимумом $\sim 30\%$ и наибольшим кислородтранспортным эффектом в диапазоне 30-40% [5]. Организм способен увеличить количество потребляемого кислорода резервными путями с меньшим диапазоном компенсирующих возможностей: повышением уровня дыхания, снижением сродства гемоглобина к кислороду, открытием дополнительных капилляров. В ранее проведенном исследовании на группе пациентов 54-89 лет с ХСН ишемического генеза и анемией только у части из них нами отмечены признаки мобилизации компенсаторных гемодинамических механизмов (увеличение частоты сердечных сокращений, ударного и минутных объемов) вне зависимости от степени снижения фракции выброса (ФВ). При этом не было получено статистически значимой корреляции указанных параметров с гемоглобином. Не исключено, что адаптация может быть связана не только с медленным развитием анемии на фоне основного заболевания, но и с мультифокальным атеросклерозом, которому свойственна гипоксемия. В ходе адаптации способны задействоваться резервные пути для поддержания гомеостаза железа. Наряду с двухвалентным транспортером металлов ДМТ-1, экспрессируемым энтероцитами двенадцатиперстной кишки (действует при pH 5,5), у человека обнаружен другой апикальный трансмембранный переносчик железа — Zrt-подобный белок 14 (Zip 14), для которого оптимальный pH составляет 7,5 [6]. Пока его функции, как и точная локализация в тонком кишечнике, не определены. На почечном уровне предполагается, что он участвует в реабсорбции не-трансферрин-связанного железа эпителием проксимальных канальцев и способен опосредовать остаточную активность эпителиоцитов дистальных канальцев [7]. Еще менее изученным механизмом является экспорт гемового железа через базолатеральную мембрану энтероцита переносчиком рецептора С вируса лейкемии (FLCR) или белком-транспортером ABCG2, которые могут компенсировать функциональную недостаточность ферропортина — главного базолатерального транспортера железа [6].

В Национальных клинических рекомендациях рекомендуется в качестве первичных тестов концентрация сывороточного ФТ и трансферрина [8]. Однако связь между состоянием насосной функции сердца, периферического отдела эритрона с его гуморальными регуляторами и обмена железа не может быть представлена в виде упрощенной модели с ограниченным числом факторов. Как показало собственное исследование, при ХСН возможны различные комбинации ведущих лабораторных параметров. Поэтому

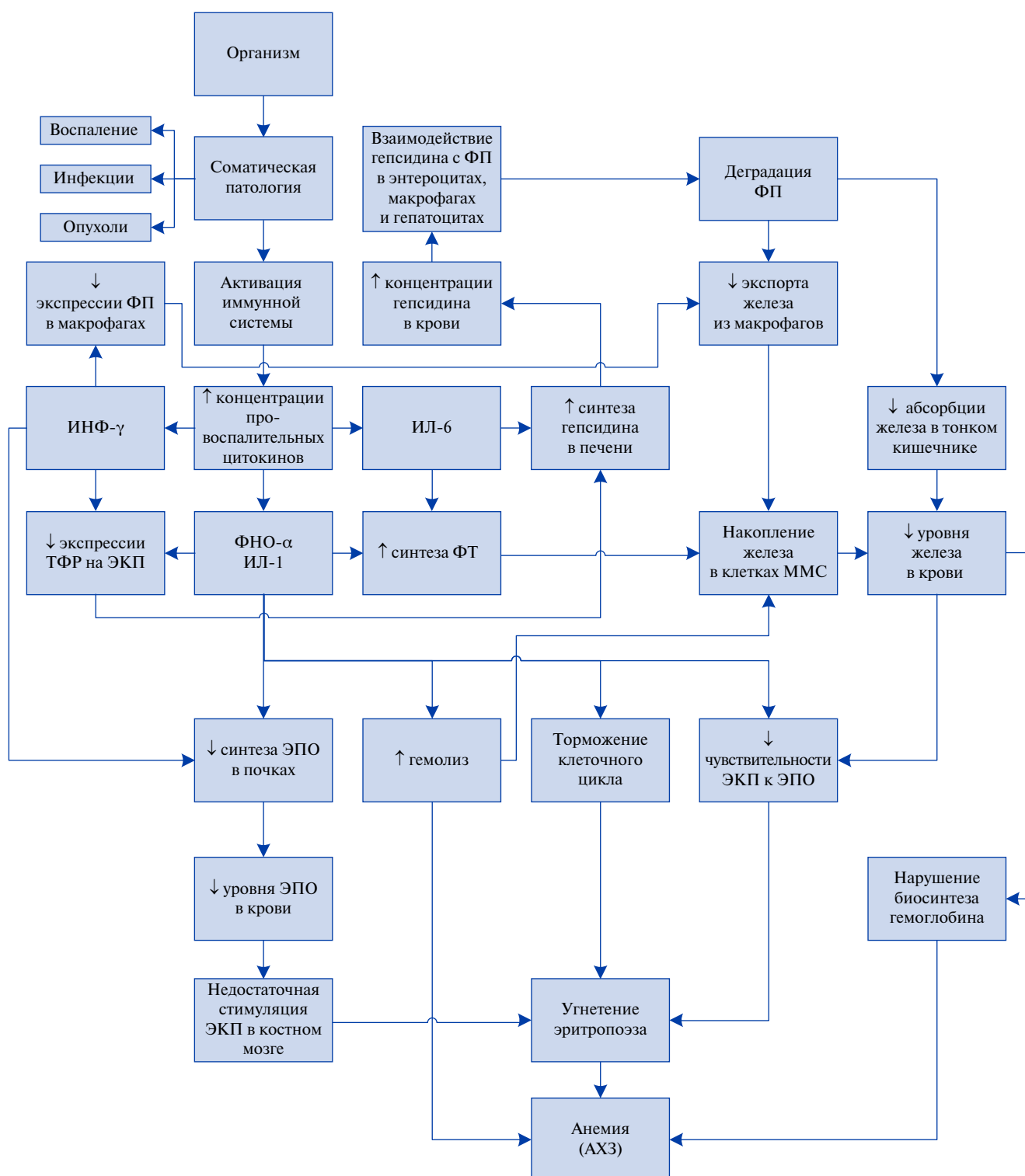


Рис. 1. Механизм АХЗ.

Сокращения: АХЗ — анемия хронических заболеваний, ИЛ — интерлейкин, ИНФ-γ — интерферон γ, ММС — моноцитарно-макрофагальная система, ТФР — трансферриновый рецептор, ФНО-α — фактор некроза опухолей α, ФП — ферропортин, ФТ — ферритин, ЭКП — эритроидные клетки-предшественники, ЭПО — эритропоэтин.

должны быть использованы дополнительные критерии — абсолютное количество ретикулоцитов в периферической крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, уровни сывороточного ЭПО и гепсидина.

Кроме того, каждый организм имеет свою индивидуальную метаболическую потребность в кислороде и железе. Измерить ее крайне сложно, а именно она обязывает принимать во внимание возраст и степень

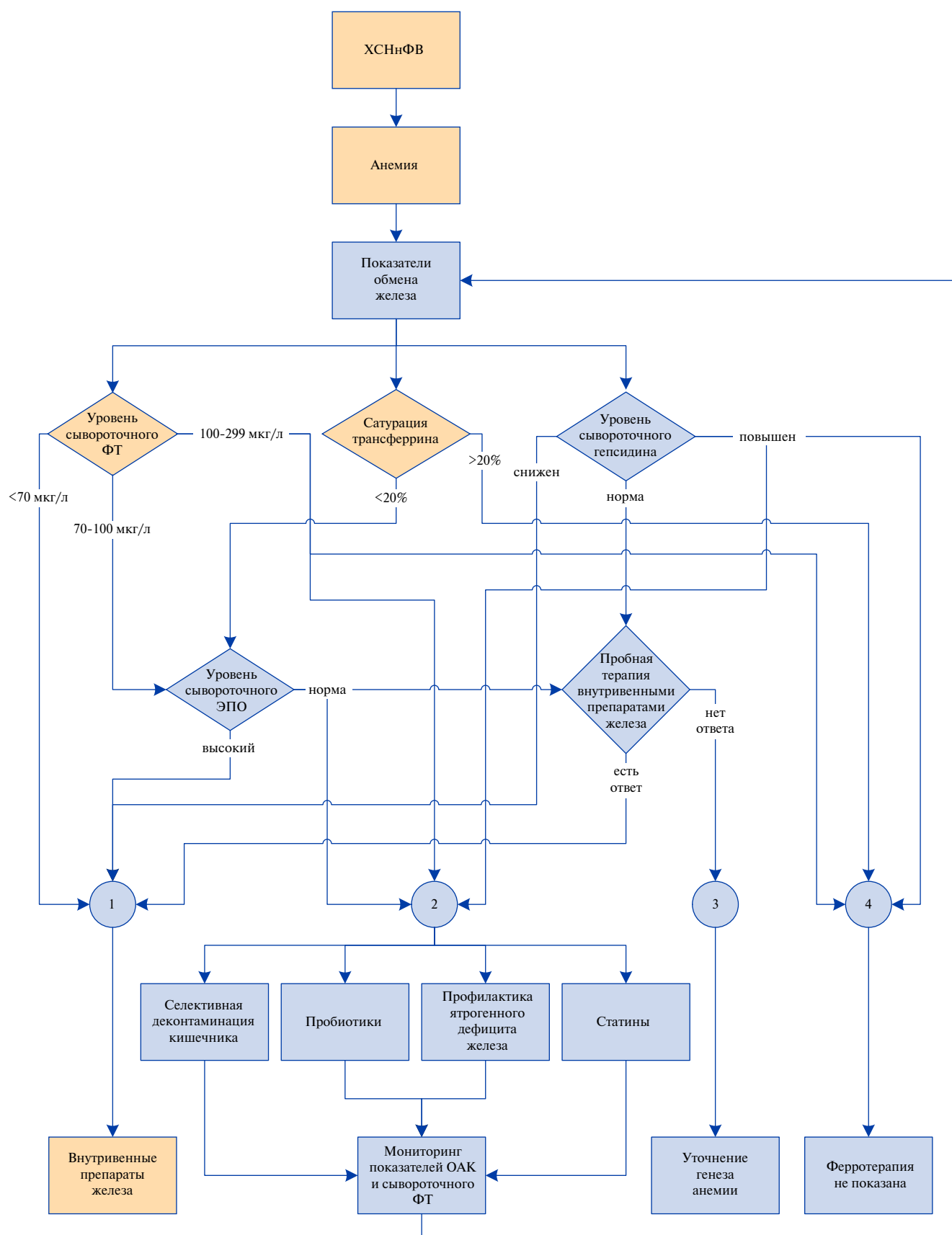


Рис. 3. Диагностика и лечение железодефицита у пациентов ХСН.

Сокращения: ОАК — общий анализ крови, ФТ — ферритин, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЭПО — эритропоэтин.

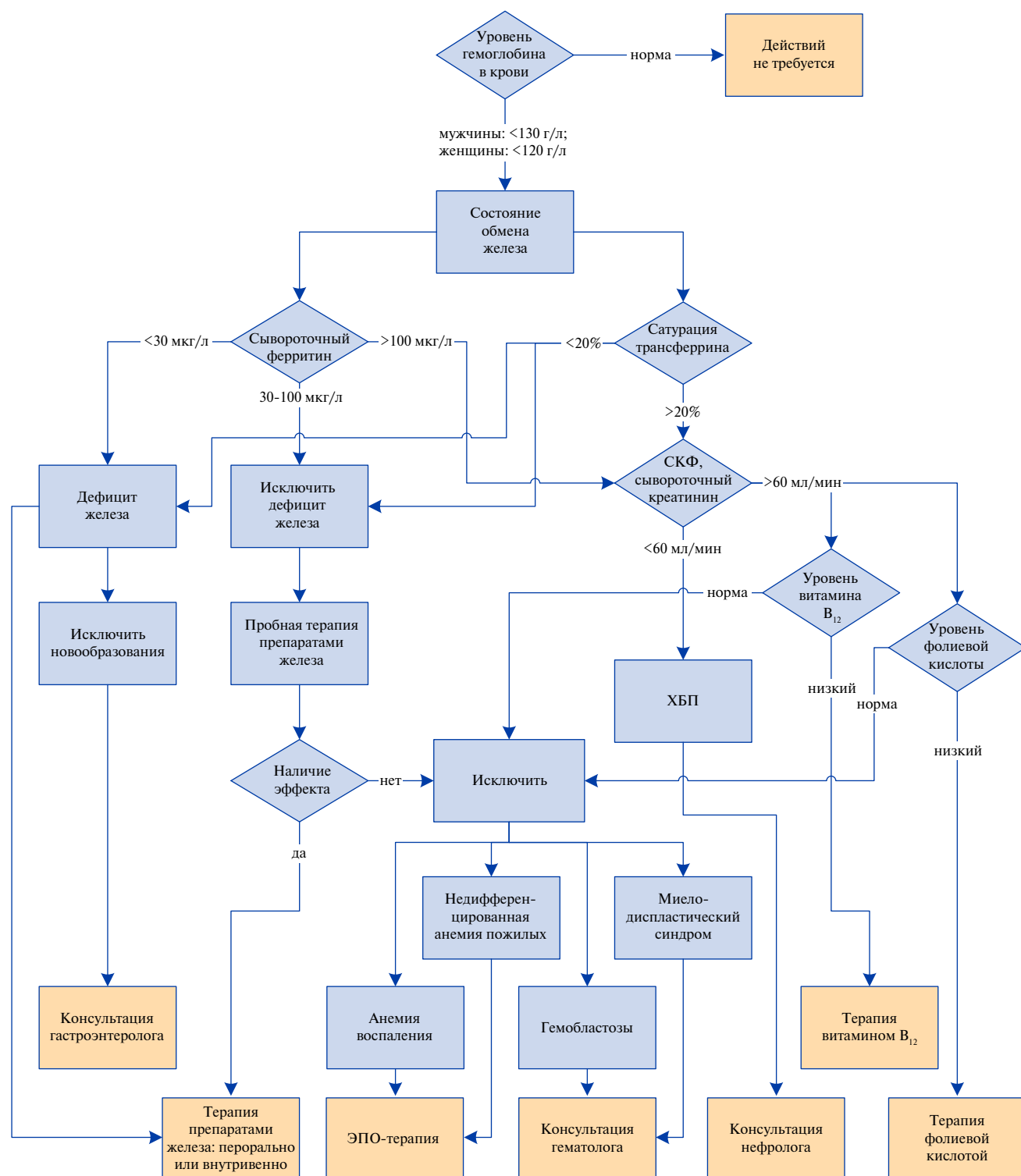


Рис. 4. Лечебно-диагностический алгоритм при анемии (мод. из [17]).

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭПО — эритропоэтин.

Уровни ФТ <100 мкг/л у пациентов с нарушенной ФВ, ассоциирующиеся с дефицитом железа, являются показанием к внутривенному введению железа карбоксимальтозата [8]. Однако кроме указанного ориентира недостаточности железа в организме,

имеется критерий Всемирной организации здравоохранения, дополнительно учитывающий наличие воспалительных или инфекционных процессов (ФТ <70 мкг/л для лиц 20-60 лет и старше). В то же время лабораторным признаком абсолютного желе-

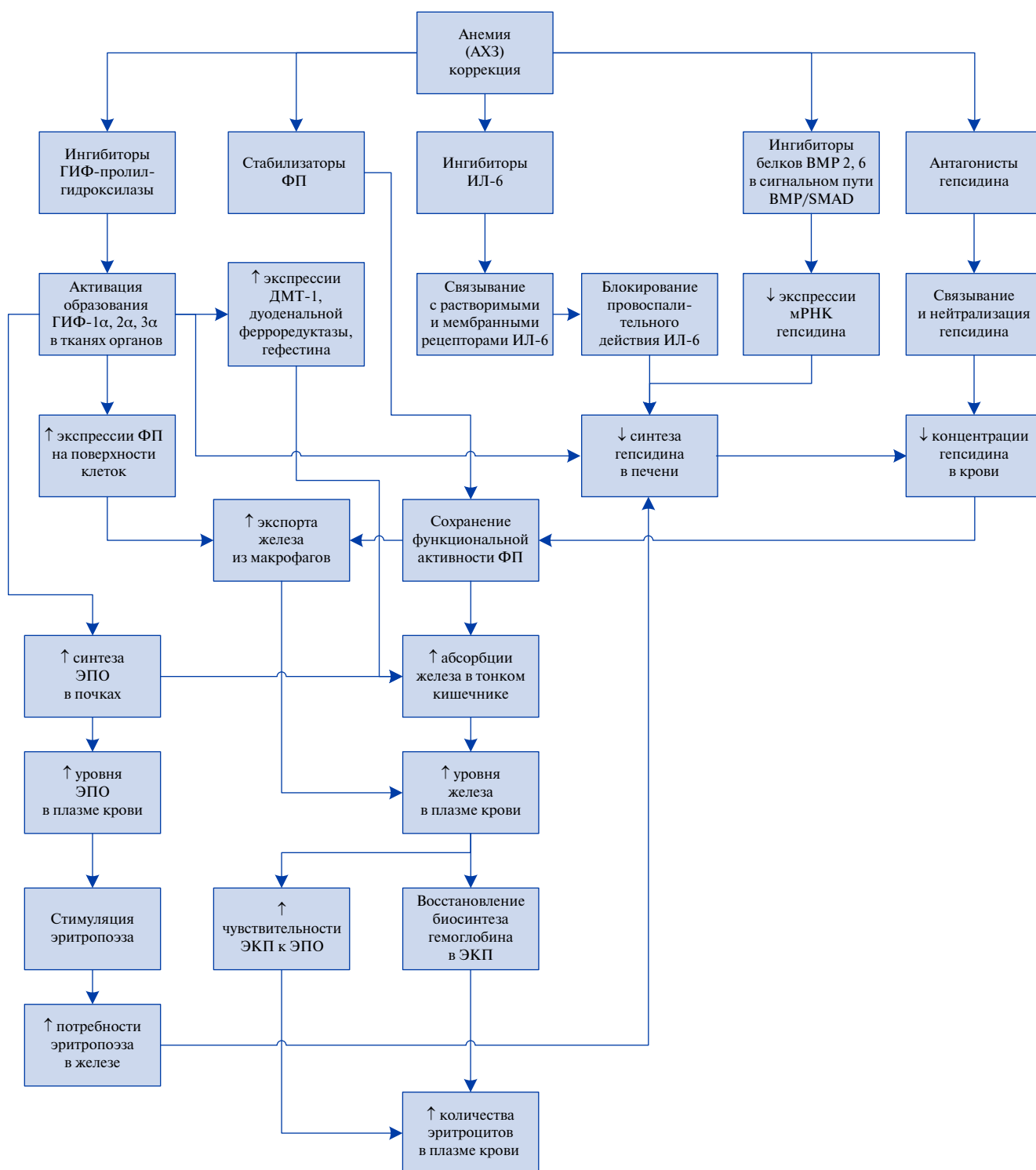


Рис. 5. Новые способы коррекции АХЗ.

Сокращения: АХЗ — анемия хронических заболеваний, ГИФ — гипоксией индуцированный фактор, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — ферропортин, ФТ — ферритин, ЭКП — эритроидные клетки-предшественники, ЭПО — эритропоэтин.

зодефицита у условно здоровых взрослых лиц признан уровень сывороточного ФТ <15 мкг/л [10]. Это означает, что ФТ 70-100 мкг/л дает некую свободу выбора в отношении назначения парентеральных железосодержащих препаратов. Ее обоснованность

подтверждается результатами исследований с использованием морфологического метода, где частота железодефицита при ХСН составила 24-78% [11]. Субъективные интегральные аргументы об эффективности такой терапии (FAIR-HF, CONFIRM-HF)

не выглядят убедительными, поскольку оценка отдаленных результатов исследователями не проводилась. Подобные значения сывороточного ФТ наряду с диапазоном 100-299 мкг/л должны предполагать учет сатурации трансферрина перед назначением железа карбоксимальтозата (<20% [8]). Хотя известно, что данный показатель не относится к категории надежных на фоне воспаления [12]. Представляется необходимой оценка потребности эритропоэза в железе ввиду имеющего места угнетения эритроидного роста костного мозга. По нашим результатам, действительно, ретикулоцитоз не характерен для пациентов ХСН с анемией [13]. Привлекает внимание еще одна особенность анемии при ХСН — гетерогенность уровней сывороточного ЭПО, поэтому мнение о сниженной выработке гипоксией индуцированного фактора 1 и 2 из-за повреждения в первую очередь ткани почек следует признать спорным. Организм способен отвечать на усугубление гипоксии (сочетание нарушенной ФВ и анемии) чрезмерно высокой продукцией гормона (до 532,2 мЕ/мл) в условиях хронического воспаления и ренальной дисфункции [9]. Важно отметить, что в данной ситуации преобладание дефицита железа становится главным фактором резистентности эритроидного роста к стимуляции и закономерного появления у пациентов ХСН (особенно, на фоне постинфарктного кардиосклероза) клинических признаков сидеропении совместно со снижением эритроцитарных индексов, микроцитозом и гипохромией эритроцитов. Более того, уровень сывороточного ЭПО может рассматриваться в качестве обоснованного параметра повышенной потребности эритропоэза в железе (рис. 3). Другим показателем этой потребности служит гепсидин, который гипотетически должен испытывать негативное регуляторное влияние гипоксии индуцированного фактора и ЭПО [14]. В нашем исследовании доказано отсутствие устойчивой статистически значимой корреляционной взаимосвязи между концентрациями сывороточных интерлейкина 6 и прогепсидина, фактора некроза опухолей α и прогепсидина. Также была обнаружена тенденция к снижению его уровня (до 51,4 нг/мл) наряду со снижением сывороточного ФТ (до 42,2 нг/мл), что наглядно свидетельствовало об истощении запасов железа [15]. Следовательно, для указанной категории пациентов могут быть использованы индикаторные свойства прогормона и самого гормона. Все выбранные диагностические параметры, в т.ч. ЭПО и гепсидин, должны определяться и при решении вопросов коррекции железодефицита у пациентов ХСН с сохраненной ФВ. Среди них в 1/5 случаев нами была установлена средняя степень снижения концентрации гемоглобина. С другой стороны, нуждаются ли пациенты в интервенционном введении более высоких доз железа в прерывистом режиме, запускаю-

щем остро перестройку в регуляции баланса этого микроэлемента. В первую очередь оно будет вызывать снижение его всасывания из желудочно-кишечного тракта [16]. Основным способом лечения абсолютного дефицита железа у этих лиц должны стать оральные препараты — гидроксид-полимальтозный комплекс железа (III) или сукросомальное железо, поскольку нормальные значения ФВ подразумевают отсутствие значимых микроциркуляторных нарушений.

Что же касается комбинации значений сывороточного ФТ 100-299 мкг/л и сатурации трансферрина <20%, то здесь следует взвешенно подойти к решению о назначении железа карбоксимальтозата пациентам с нарушенной ФВ. Каждый организм имеет свою индивидуальную метаболическую потребность в кислороде и железе. Измерить ее, а тем более оценить, крайне сложно, однако именно она обязывает принимать во внимание возраст и степень физической активности. Содержание сывороточного ЭПО, незначительно превышающее физиологический диапазон или находящееся в его пределах, показывает новый уровень балансных отношений стимуляторов и ингибиторов эритропоэза [13], под который создается и новый уровень соотношения между содержанием железа в крови и его депо. Таким образом, в противоположность предыдущей ситуации имеет место преобладание патогенетического звена, связанного с модифицированной продукцией ЭПО. Введение парентерального железа при пониженных потребностях эритроидного роста в микроэлементе вызывает накопление его в тканях. Перегрузка железом сама по себе может угнетать продукцию ЭПО [14], что замыкает порочный круг. Уровень сывороточного прогепсидина и, соответственно, сывороточного гепсидина у пациентов ХСН с анемией далеко не всегда регистрируется повышенным. Затруднения дифференциации между анемией хронических заболеваний (АХЗ) и сочетанной формой АХЗ-железодефицитная анемия позволяют начать пробную терапию (рис. 3). Отсутствие положительных лабораторных изменений (увеличения количества ретикулоцитов, уровня сатурации трансферрина и гемоглобина) является основанием для прекращения введения железа карбоксимальтозата и пересмотра генеза анемии. По результатам нашего исследования уровни сывороточного железа части пациентов ХСН с анемией принимают нормальные значения. При этом в физиологическом диапазоне находятся и уровни сывороточного прогепсидина, а сывороточный ФТ сохраняет чувствительность к воспалительным стимулам (до 284,8 нг/мл). В клинических рекомендациях не обращается отдельного внимания на необходимость уточнения диагноза ни перед началом лечения, ни в его процессе. Принципиальная с точки зрения врача информация сосредоточена

в современном лабораторно-диагностическом алгоритме при АХЗ (рис. 4) [17]. Кроме первоочередной оценки запасов железа здесь присутствуют моменты, связанные с последовательной диагностикой почечной дисфункции, дефицита других кроветворных факторов и повреждений костного мозга.

Важным представляется мнение об использовании парентеральных препаратов железа для коррекции анемии, ассоциированной с ХСН, только в рамках клинических исследований и при наличии добровольного согласия пациента [11]. Поэтому если нет необходимости в коррекции дефицита V_{12} и фолиевой кислоты, целесообразно в качестве дальнейших действий ограничиться выжидательной тактикой, основанной на мониторинге состояния обмена железа и показателей периферической крови (рис. 3). Стабильность параметров эритроцитов способны обеспечить сбалансированное питание и нутритивная поддержка, уменьшение объема ятрогенных воздействий (частых заборов крови и т.п.). Кроме того, стоит вернуться к разработке и развитию схем ранее предлагаемого сочетанного применения селективной деконтаминации, пробиотиков и статинов, нормализующих микрофлору толстой кишки и снижающих уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови [18]. Примером служит снижение концентрации гепсидина, увеличение уровней железа и гемо-

глобина в плазме крови пациентов с хронической болезнью почек 3–4 стадии после 6 мес. приема аторвастатина [19]. Такая стратегия подходит и для пациентов с сохраненной ФВ. В лечении железодефицита следует отдать предпочтение оральным препаратам железа, а залогом позитивного ответа на терапию может служить нормальный уровень сывороточного гепсидина.

Условия и способы коррекции анемии при ХСН могут кардинальным образом отличаться от используемых при других хронических заболеваниях (рис. 5). Эти отличия связаны с расстройством деятельности сердца, трансформирующим все функции организма, в т.ч. и системы эритрона.

В вопросе определения показаний к ферротерапии у пациентов ХСН обязательно следует рассматривать результаты измерений ЭПО и гепсидина. На их основе необходимо разрабатывать долгосрочную программу лечебных и профилактических мероприятий, направленную на восполнение метаболических ресурсов (в первую очередь кроветворных факторов), увеличение всасывания железа из желудочно-кишечного тракта.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mareev VYu, Gilyarevskiy SR, Mareev YuV, et al. The agreed opinion of experts on the role of iron deficiency in patients with chronic heart failure, as well as on modern approaches to its correction. *Kardiologiya*. 2020;60(1):99-106. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Гиляревский С.Р., Мареєв Ю.В. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции. *Кардиология*. 2020;60(1):99-106. doi:10.18087/cardio.2020.1.n961.
- Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemic patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:641-50. doi:10.2147/TCRM.S61551.
- Kravchenko AY, Chernyayeva YuM. The role of cytokines in the development and clinical course of cardiac insufficiency. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(10):11-6. (In Russ.) Кравченко А.Я., Черняева Ю.М. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2013;91(10):11-6.
- Kuragano T, Mizusaki K, Kimura T, et al. Anemia management considering the pathophysiology of elderly chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol*. 2019;198:135-43. doi:10.1159/000496528.
- Mel'nikov AA, Vikulov AD. Rheological properties of blood in athletes. *Yaroslavl: YaGPU*, 2008. p. 491. (In Russ.) Мельников А.А., Викулов А.Д. Реологические свойства крови у спортсменов. Ярославль: ЯГПУ, 2008. с. 491. ISBN 978-5-87555-460-7.
- Ma Y, Okazaki Y, Glass J. A fluorescent metal-sensor study provides evidence for iron transport by transcytosis in the intestinal epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(1):49-55. doi:10.3164/jcbs.17-74.
- van Raaij SEG, Srai SKS, Swinkels DW. Iron uptake by ZIP8 and ZIP14 in human proximal tubular epithelial cells. *Biomaterials*. 2019;32:211-26. doi:10.1007/s10534-019-00183-7.
- Chronic heart failure. *Clinical Guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Makarov NA, Zakharov YuM. Relationship of renal excretory function impairment to serum erythropoietin level in chronic heart failure. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2015;1:43-7. (In Russ.) Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Взаимосвязь нарушений выделительной функции почек и уровня сывороточного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая нефрология*. 2015;1:43-7.
- WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020. p. 62. ISBN 972-92-4-000012-4.
- Stuklov NI. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
- Restrepo-Gallego M, Diaz LE, Rondo PHC. Classic and emergent indicators for the assessment of human iron status. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(17):2827-40. doi:10.1080/10408398.2020.1787326.
- Makarova NA. Adaptive responses of the blood system in chronic heart failure. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;11:96-102. (In Russ.) Макарова Н.А. Адаптивные ответы системы крови при хронической сердечной недостаточности. *Уральский медицинский журнал*. 2017;11:96-102.
- Pavlov AD, Morshchakova EF, Rumyantsev AG. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. M.: GEOTAR-Media, 2011 p. 304. (In Russ.) Павлов А.Д., Моршчакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 с. 304. ISBN 978-5-9704-1986-1.
- Makarova NA, Shaposhnik II. Prohepsidin in diagnostic of iron deficiency in patients with chronic cardiac failure and anemia. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;1:42-4. (In Russ.) Макарова Н.А., Шапошник И.И. Прогепсидин в диагностике дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;1:42-4.
- Wicinski M, Licznar G, Cadelski K, et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics — Better Treatment? *Nutrients*. 2020;1784:1-17. doi:10.3390/nu12061784.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500.
- Arutyunov GP. Morphofunctional changes of the intestine as a cause of nutritional status disorders in patients with chronic heart failure. In: *Chronic heart failure*. M.: GEOTAR-Media. 2010:166-99. (In Russ.) Арутюнов Г.П. Морфофункциональные изменения кишечника как причина нарушений нутритивного статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В кн.: *Хроническая сердечная недостаточность*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010:166-99. ISBN 978-5-9704-1472-9.
- Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Effect of atorvastatin on iron metabolism regulation in patients with chronic kidney disease — a randomized double blind crossover study. *Ren Fail*. 2018;40(1):701-10. doi:10.1080/0886022X.2018.1535983.

Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности —

почему это важно?

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**¹
- Каждый второй или третий пациент с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации^{2,3}
- Доля повторных госпитализаций по поводу СН за два года наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике⁴
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**⁵



Узнайте больше о ХСН
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект.

MA-M_VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935–944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12–21.
4. Виноградова НГ и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59–69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (4S): 33–43.

При поддержке АО «Байер», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.
Для специалистов здравоохранения.



Возможности липидных клиник в выявлении пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Ким З. Ф.^{1,2}, Галявич А. С.¹, Садыкова Д. И.^{1,3}, Нуриева Л. М.²

Цель. Оценить частоту выявления семейной гиперхолестеринемии (СГХ) среди пациентов амбулаторного приема врача-липидолога.

Материал и методы. Нами проведен анализ причин и характера нарушений липидного обмена пациентов Центра липидологии взрослых: 1233 человека 18-84 лет, в т.ч. 777 женщин (63,02%) и 456 мужчин (36,98%). Образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом определенной, возможной или вероятной СГХ исследованы методом массивного параллельного секвенирования с применением панели из 5 генов, ассоциированных с СГХ: *LDLR*, *LDLRAP1*, *APOB*, *APOE*, *PCSK9*. Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики.

Результаты. Пациенты трудоспособного возраста обращаются в 1,56 раз чаще, чем пациенты старшей возрастной группы (60,91% vs 39,09%), причем подавляющее большинство из них направлено участковым терапевтом по результатам диспансеризации. Средний уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в популяции пациентов центра липидологии составил 7,58 и 4,8, соответственно. Из 421 образца у 127 пациентов (10,3% от общего количества пациентов и 30,16% от количества направленных биообразцов) выявлены описанные ранее варианты генов *LDLR*, *APOB* и/или *PCSK9*, ассоциированные с СГХ.

Заключение. Частота выявления фенотипа определенной СГХ колеблется от 5,51 до 8,43% пациентов амбулаторного приема врача-липидолога, доля верифицированных носителей мутаций генов, ассоциированных с СГХ — 10,3%. Диагноз не должен отвергаться при формально невысокой вероятности по критериям S. Broom и DLCN, так же как и при выявлении у пациента причин для вторичных нарушений липидного обмена.

Ключевые слова: нарушение липидного обмена, семейная гиперхолестеринемия, общий холестерин, мутации генов, липидный центр.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 7, Казань; ³ГБУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия.

Ким З. Ф. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зам. главного врача по медицинской части, главный внештатный кардиолог РТ, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, главный внештатный кардиолог МЗ РФ в ПФО, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Садыкова Д. И. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, врач детский кардиолог, главный внештатный детский специалист кардиолог МЗ РФ в ПФО и РТ, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Нуриева Л. М. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-1762-9492.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХ — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 05.11.2022

Рецензия получена 05.12.2022

Принята к публикации 20.12.2022



Для цитирования: Ким З. Ф., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М. Возможности липидных клиник в выявлении пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5275. doi:10.15829/1560-4071-2023-5275. EDN AILAMA

Possibilities of lipid clinics in identifying patients with familial hypercholesterolemia

Kim Z. F.^{1,2}, Galyavich A. S.¹, Sadykova D. I.^{1,3}, Nurieva L. M.²

Aim. To assess the detection rate of familial hypercholesterolemia among outpatients visiting a lipidologist.

Material and methods. We analyzed the causes and nature of lipid metabolism disorders in patients of the Adult Lipidology Center as follows: 1233 people aged 18-84, including 777 women (63,02%) and 456 men (36,98%). Biomaterial samples from 421 patients with the phenotype of definite, possible or probable familial hypercholesterolemia were studied by massive parallel sequencing using a panel of 5 genes associated with familial hypercholesterolemia (*LDLR*, *LDLRAP1*, *APOB*, *APOE*, *PCSK9*). For statistical processing, descriptive statistics methods were used.

Results. Working-age patients apply 1.56 times more often than patients of the older age group (60,91% vs 39,09%), and the vast majority of them were referred by a primary care physician based on data from periodic health examinations. The mean level of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the lipidology center was 7.58 and 4.8, respectively. Out of 421 samples, 127 patients (10,3% of the total number of patients and 30,16% of the number of biosamples) had previously described variants of the *LDLR*, *APOB* and/or *PCSK9* genes associated with familial hypercholesterolemia.

Conclusion. The detection rate of definite familial hypercholesterolemia ranges from 5.51 to 8.43% of outpatients visiting a lipidologist, while the proportion of verified carriers of gene mutations related to familial hypercholesterolemia is 10,3%. The diagnosis should not be rejected with a formally low probability according to the S. Broom and DLCN criteria, as well as when identifying data suggestive of secondary lipid metabolism disorders.

Keywords: lipid metabolism disorders, familial hypercholesterolemia, total cholesterol, gene mutations, lipid center.

Relationships and Activities: none.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²City Clinical Hospital № 7, Kazan; ³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia.

Kim Z. F.* ORCID: 0000-0003-4240-3329, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sadykova D. I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Nurieva L. M. ORCID: 0000-0002-1762-9492.

*Corresponding author:
profz@yandex.ru

Received: 05.11.2022 **Revision Received:** 05.12.2022 **Accepted:** 20.12.2022

For citation: Kim Z. F., Galyavich A. S., Sadykova D. I., Nurieva L. M. Possibilities of lipid clinics in identifying patients with familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5275. doi:10.15829/1560-4071-2023-5275. EDN AILAMA

Ключевые моменты

- Наиболее тяжелой формой нарушения липидного обмена с наиболее агрессивным течением атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХ).
- Частота выявления фенотипа определенной СГХ колеблется от 5,51 до 8,43% пациентов амбулаторного приема врача-липидолога, доля верифицированных носителей мутаций генов, ассоциированных с СГХ — 10,30%.
- Главными задачами липидных центров должны быть лечебная работа, профилактическая работа и организация взаимодействия структурных подразделений здравоохранения, направленная на оптимизацию работы программы скрининга.

Key messages

- The most severe lipid metabolism disorder with the most aggressive atherosclerosis is familial hypercholesterolemia (FH).
- The detection rate of definite FH phenotype ranges from 5,51 to 8,43% of outpatient visits to a lipidologist, while the proportion of verified carriers of FH-associated gene mutations is 10,30%.
- The main tasks of lipid centers should be treatment, prevention and organization of interaction between healthcare units, aimed at optimizing the screening program.

В Российской Федерации в общей структуре заболеваемости доминирует сердечно-сосудистая патология: в год умирает >1 млн человек, что в 6 раз больше, чем в развитых странах Европы, США и Японии; около половины случаев (46,8%) приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). Основной причиной болезней системы кровообращения является атеросклероз, выявление доклинических форм которого в настоящее время возможно при прохождении диспансеризации или профосмотров. Известно, что наиболее тяжелой формой нарушения липидного обмена с наиболее агрессивным течением атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХ). Распространенность гетерозиготной формы СГХ в европейской популяции составляет 1:250-1:500 человек [1], в России — 1:173 [2]. До 80% больных СГХ не знают о своем заболевании [3]. Наиболее оптимистичные данные по диагностике и лечению больных с СГХ лишь в нескольких странах: в Нидерландах диагностировано примерно 71% больных с данной патологией, Норвегии — 43%, Исландии — 19%, Швейцарии — 13% [3, 4]. В Российской Федерации выявлено <1% больных с СГХ и <1% получают адекватное лечение статинами и комбинированной липидснижающей терапией [4]. По предварительным подсчетам, количество пациентов с СГХ в Российской Федерации может достигать >840 тыс. человек [2], и подавляющее большинство из них на данный момент не выявлено.

Цель: оценить частоту выявления СГХ среди пациентов амбулаторного приема врача-липидолога.

Материал и методы

Нами проведен анализ причин и характера нарушений липидного обмена пациентов Центра липидологии взрослых: 1233 человека 18-84 лет, в т.ч. 777

женщин (63,02%) и 456 мужчин (36,98%). Показания к направлению в центр липидологии: семейная история внезапной сердечной смерти или раннего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), индивидуальное раннее ССЗ, выраженные (общий холестерин (ОХ) >7,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) >4,9 ммоль/л) или рефрактерные к лечению нарушения липидного обмена.

Обследование пациентов с дислипидемией включало осмотр врача-кардиолога-липидолога с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности СГХ по британской шкале S. Broom и критериям голландских липидных клиник Dutch Lipid Clinic Network (DLCN [1]), биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса, уровня гликированного гемоглобина, экстракраниальное дуплексное сканирование, по показаниям — эхокардиоскопию. Коррекцию дислипидемии проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [1, 5].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета; все пациенты до включения в программу подписали информированное добровольное согласие на участие.

Образцы биоматериала 421 пациента с фенотипом определенной, возможной или вероятной СГХ исследованы методом массивного параллельного секвенирования с применением панели из 5 генов, ассоциированных с СГХ: *LDLR*, *LDLRAP1*, *APOB*, *APOE*, *PCSK9*.

Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. При непараметрическом распределении данные были выражены в виде Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 — 25% квартиль, Q3 — 75% квартиль. При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп по одному количественному признаку, при сравнении качественных данных применяли χ^2 и точный кри-

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов амбулаторного приема врача-липидолога

Показатель		Мужчины	Женщины	p М	Пациенты трудоспособного возраста		Пациенты старше трудоспособного возраста		p
					Ж	М	Ж		
Пол		n=456 (36,98%)	n=777 (63,02%)	<0,001	309 (25,06%)	442 (35,85%)	147 (11,92%)	335 (21,17%)	<0,001
Возраст		50,24±11,77	57,12±12,55	<0,001	43,82±7,52	48,84±9,27	63,75±5,22	68,05±6,46	<0,001; <0,001
ИМТ, кг/м²		26,59±3,32	26,20±4,19	0,009	26,52±3,17	25,26±4,16	26,73±2,75	27,43±3,91	<0,001; 0,27
ОХ, ммоль/л		7,50 (6,23; 8,20)	7,60 (6,65; 8,70)	0,006	7,57 (6,40; 8,32)	7,50 (6,64; 8,50)	7,20 (5,80; 8,10)	7,80 (6,70; 8,91)	0,66; <0,001
ХС ЛНП, ммоль/л		4,80 (3,81; 5,50)	4,80 (3,94; 5,60)	0,23	4,90 (3,92; 5,60)	4,88 (4,02; 5,54)	4,50 (3,42; 5,40)	4,70 (3,80; 5,63)	0,97; <0,001
ХС ЛВП, ммоль/л		1,30 (1,10; 1,60)	1,40 (1,14; 1,70)	<0,001	1,30 (1,11; 1,54)	1,40 (1,16; 1,70)	1,30 (1,02; 1,60)	1,37 (1,13; 1,69)	<0,001; 0,002
ТГ, ммоль/л		1,42 (1,23; 2,14)	1,30 (0,99; 1,76)	<0,001	1,42 (1,13; 2,27)	1,24 (0,94; 1,60)	1,40 (1,12; 2,01)	1,38 (1,05; 1,98)	<0,001; 0,24
S. Broom	Маловероятно	211 (17,11%)	446 (36,17%)	<0,001	130 (19,79%)	246 (37,44%)	81 (12,33%)	200 (30,44%)	0,12
	Возможно	200 (16,22%)	272 (22,06%)	<0,001	144 (30,51%)	160 (33,90%)	56 (11,86%)	112 (23,73%)	0,003
	Определенно	45 (3,65%)	59 (4,79%)	<0,001	35 (33,65%)	36 (34,62%)	10 (9,62%)	23 (22,12%)	0,069
DLCN*	1-2 балл	191 (15,49%)	402 (32,6%)	<0,001	116 (19,56%)	214 (36,09%)	75 (12,65%)	188 (31,70%)	0,009
	3-5 баллов	200 (16,22%)	257 20,84%)	<0,001	141 (30,85%)	157 (34,35%)	59 (12,91%)	100 (21,88%)	0,04
	6-8 баллов	45 (3,65%)	70 (5,68%)	<0,001	37 (32,17%)	42 (36,52%)	8 (6,96%)	28 (24,35%)	0,12
	>8 баллов	20 (1,62%)	48 (3,89%)	<0,001	15 (22,06%)	29 (42,65%)	5 (7,35%)	19 (27,94%)	0,25

Примечание: * — >8 баллов (DLCN) — определенный диагноз СГХ, 6-8 баллов — вероятный, 3-5 баллов — возможный, <3 баллов — маловероятный.

Сокращения: Ж — женщины, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, М — мужчины, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

терий Фишера). За критерий значимости была взята $p < 0,05$. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При оценке липидного профиля пациентов наблюдалось непараметрическое распределение данных.

Результаты и обсуждение

Клинические характеристики пациентов липидного центра представлены в таблице 1. В их числе преобладают женщины (их количество в 1,7 раз больше); женщины в среднем на 6,88 лет старше, чем мужчины. Пациенты трудоспособного возраста обращаются в 1,56 раз чаще, чем пациенты старшей возрастной группы (60,91% vs 39,09%), причем подавляющее большинство из них направлено участковым терапевтом по результатам диспансеризации. Средний уровень ОХ и ХС-ЛНП в популяции пациентов центра липидологии составил 7,58 и 4,8, соответственно. Уровень ОХ у женщин старшего возраста достоверно выше, нежели у молодых, тогда как ХС-ЛНП выше у молодых женщин. Уровень триглицеридов достоверно выше у молодых мужчин, холестерин липопротеинов высокой плотности в этой же категории пациентов достоверно ниже.

ИБС диагностирована у 169 (13,71%) пациентов, в т.ч. перенесенный ранее инфаркт миокарда у 39 (3,16%), стенокардия напряжения — 41 (3,33%), коронарное шунтирование — 43 (3,49%), стентирование коронарных артерий — 77 (6,24%). Выявлены нарушения ритма и/или проводимости у 5 (0,41%), острое нарушение мозгового кровообращения по атеротромботическому типу в анамнезе — 26 (2,11%), ги-

пертоническая болезнь — 70 (5,68%), атеросклероз брахиоцефальных артерий — 864 (72,61%).

У 385 человек (31,22%) обнаружены причины для вторичной дислипидемии: сахарный диабет (СД) — 94 пациента (24,42%), патология гепатобилиарной системы — 21 (5,46%) пациент, гипотиреоз — 82 (21,29%), ожирение — 188 (48,83%). Обращает на себя внимание тот факт, что индекс массы тела в среднем у пациентов обоего пола соответствует избыточной массе. Индекс массы тела у возрастных мужчин достоверно выше, чем у молодых, тогда как у женщин этот показатель от возраста не зависел.

Семейный анамнез пациентов липидного центра отягощен ССЗ атеросклеротического происхождения у 789 (63,99%) пациентов.

Фенотипические признаки СГХ (лабораторные и семейные данные) были маловероятны примерно у половины пациентов. По критериям S. Broom СГХ возможна у 38,28% и определена у 8,43%. Доля пациентов с клиническими, лабораторными и семейными признаками определенной СГХ, оцененными по DLCN, примерно такая же — 5,51% пациентов; вероятная СГХ диагностирована у 9,33% пациентов. По критериям S. Broom СГХ маловероятна у 53,28% и у 48,09% пациентов по критериям DLCN. Преобладание женщин в категории пациентов с определенной СГХ (S. Broom и DLCN), возможно, обусловлено их большей численностью среди пациентов врача-липидолога.

Из 421 образца у 127 пациентов (10,3% от общего количества пациентов и 30,16% от количества направленных биообразцов) выявлены описанные ранее варианты генов *LDLR*, *APOB* и/или *PCSK9*, ассоци-

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с верифицированной СГХ и без нее (неСГХ)

	неСГХ, n=1106	СГХ, n=127	p
Средний возраст, г	55,26±1,41, 56 (47; 64)	48,79±0,71, 48 (41; 59)	<0,001
ОХ, ммоль/л	7,58±0,64	9,23±1,23	<0,001
ОХ ЛНП, ммоль/л	4,67±1,36	5,99±0,34	<0,001
ССЗ	АС БЦА — 805 (72,79%)	АС БЦА — 108 (85,04%)	0,05
	ПИКС — 87 (7,87%)	ПИКС — 20 (15,75%)	0,0009
	Стент — 61 (5,52%)	Стент — 10 (7,87%)	0,0006
	КШ — 29 (2,62%)	КШ — 22 (17,32%)	<0,001
	ОНМК — 28 (2,53%)	ОНМК — 1 (0,79%)	0,06
Внешние признаки	86 (7,78%)	30 (23,6%)	<0,0001
Семейный анамнез	711 (64,28%)	78 (61,4%)	0,52
Баллы	DLCN 3,51±2,60	DLCN 6,48±3,31	<0,001

Сокращения: АС БЦА — атеросклероз брахиоцефальных артерий, КШ — коронарное шунтирование, ЛНП — липопротеины низкой плотности, неСГХ — пациенты, у которых семейная гиперхолестеринемия не верифицирована, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХ — общий холестерин, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ированные с СГХ. В группе пациентов с СГХ ожидаемо больше перенесенных ранее инфарктов миокарда (в 2 раза, $p=0,0009$), стентирований коронарных артерий (в 1,4 раз, $p=0,0006$), коронарного шунтирования (в 6,6 раз, $p<0,001$). Внешние признаки дислипидемии (периорбитальные ксантелазмы, сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы) выявлены у 30 (23,6%) пациентов с СГХ (табл. 2).

Следует отметить, что в ряде случаев СД или гипотиреоз могут оказаться не единственными для пациента причинами нарушений липидного обмена. Так, если основное заболевание (эндокринопатия) находится в состоянии компенсации, а липидный профиль пациента остается атерогенным, следует исключить и другие причины нарушений липидного обмена, в т.ч. СГХ. В нашем исследовании в числе генетически верифицированной СГХ у 19 пациентов имелись сопутствующие заболевания, усугубляющие дислипидемию и маскирующие СГХ. Так, СГХ сочеталась с СД в 7 случаях, с гипотиреозом — 7, с ожирением — 2, с патологией гепатобилиарной системы — в 3 случаях. При выявлении эндокринопатии или другой возможной причины вторичного характера нарушения липидного обмена, сохранение дислипидемии при компенсированном заболевании требует исключения СГХ, особенно, у пациентов с отягощенным семейным анамнезом.

СГХ верифицирована в 2,19% — при маловероятном фенотипе, в 6% — фенотипе возможной и 3,73% — фенотипе определенной СГХ (по критериям S. Broom). Применение Критериев голландских клиник (DLCN) продемонстрировало следующее: СГХ верифицирована у 0,81% пациентов с фенотипом маловероятной, 5,58% — возможной, 3,08% — вероятной и 2,35% — определенной СГХ. По нашим данным, большее количество подтверждений СГХ соответствовало критериям S. Broom.

Полученные нами данные в целом сопоставимы с результатами других исследований. Так, в популя-

ции трудящихся мужчин повышенный уровень ОХ ($>5,2$ ммоль/л) выявлен в 61% случаев [6], в популяции амбулаторных пациентов поликлиник Республики Татарстан — у 68% обследованных (27425 человек без ИБС) [7], по результатам эпидемиологического популяционного исследования "ЭССЕ-РФ" — 57,6% (ОХ >5 ммоль/л) [8]. Доля амбулаторных пациентов с уровнем ХС-ЛНП >5 ммоль/л может достигнуть 84% [9]. По нашим данным, распространенность повышенного уровня ОХ ($>5,2$ ммоль/л) составила 90% (1111 человек), что вполне объяснимо показаниями к направлению на консультацию и профилем специалиста. Встречаемость атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов врача-липидолога (от 45,2% [10] до 72,6% — в настоящем исследовании). Это подчеркивает важность ориентирования врачей на активный поиск субклинических форм атеросклероза, что позволит своевременно назначить терапию, оптимизирующую прогноз пациентов, и сформулировать цели ХС-ЛНП — исходя из объема атеросклеротической бляшки. По данным Алиевой А.С. и др., 2021, ИБС в практике врача-липидолога встречается в 86,3% случаев, отягощенный семейный анамнез по ССЗ — у 35,6% пациентов; у 75,3% пациентов с различной степенью вероятности можно было предположить наличие СГХ (DLCN) [10].

Выявленные различия в доле пациентов с определенной, вероятной и возможной СГХ (по критериям DLCN) у наших коллег и полученных в данном исследовании могут быть объяснены региональными различиями в показаниях для консультации врача-липидолога. Так, основные критерии регламентированы в положении о липидных кабинетах, однако в части случаев показания для направления в липидный центр могут быть несколько расширены.

Клинико-демографические показатели пациентов с верифицированной СГХ в целом сопоставимы с таковыми пациентов, включенных в регистр РЕНЕССАНС [11]. Средний возраст пациентов с СГХ

в нашем исследовании несколько ниже ($48,79 \pm 0,71$ vs 54 ± 13), ОХ $9,23 \pm 1,23$ vs $9,4 \pm 2,3$, ХС-ЛНП $5,99 \pm 0,34$ vs $6,6 \pm 2,1$. Несколько различаются клинические характеристики пациентов амбулаторной практики липидолога и пациентов, включенных в регистр РЕНЕССАНС: стентирование коронарных артерий в анамнезе $7,87\%$ vs 17% , коронарное шунтирование $17,32\%$ vs 9% , ишемический инсульт $0,79\%$ vs 2% , атеросклероз периферических артерий $85,04\%$ vs 6% . Подобные различия могут быть обусловлены тем, что в настоящее исследование были включены пациенты с подтвержденными генетическими мутациями, ассоциированными с СГХ.

Заключение

Частота выявления фенотипа определенной СГХ колеблется от $5,51$ до $8,43\%$ пациентов амбулаторного приема врача-липидолога, доля верифицированных носителей мутаций генов, ассоциированных с СГХ — $10,3\%$. Диагноз СГХ не должен отвергаться при формально невысокой вероятности по критериям S. Vroom и DLCN, так же как и при выявлении у пациента причин для вторичных нарушений липидного обмена. Ключевым в диагностике СГХ явля-

ется комплексная оценка полученных клинико-лабораторных данных с акцентом на личный и семейный анамнез раннего атеросклеротического заболевания. При диагностировании СГХ необходимо провести каскадный скрининг членов семьи пациента, результаты которого позволят выявить детей с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ [12, 13] и своевременно сформировать программу индивидуальной их профилактики.

Главными задачами липидных центров или кабинетов должны быть не только лечебная и профилактическая работа, но и организация взаимодействия структурных подразделений здравоохранения, направленная на оптимизацию работы программы скрининга. Создание и развитие возможностей по углубленной диагностике пациентов с нарушениями липидного обмена позволит своевременно диагностировать сложные, в т.ч. наследуемые, варианты нарушения липидного обмена, корректировать их и предупредить развитие сосудистых катастроф.

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

Литература/References

- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58-98. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
- Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4489. (In Russ.) Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4489. doi:10.15829/1560-4071-2021-4489.
- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Inter J Cardiol. 2014;171:309-25. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
- Karpov Yu A, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Consensus Statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. Atherosclerosis I dyslipidemias. 2015;2:5-16. (In Russ.) Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;2:5-16. EDN UAPQET.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kim ZF, Sadykov MN, Delyan AM, et al. Prevalence of the main cardiovascular risk factors in the limited category of male workers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018;11(5):48-51. (In Russ.) Ким З.Ф., Садыков М.Н., Делян А.М. и др. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска в ограниченной категории трудящихся мужчин. Вестник современной клинической медицины. 2018;11(5):48-51. doi:10.20969/VSKM.2018.11(5).48-51.
- Galyavich AS, Khairullin RN, Baleeva LV, et al. Risk factors of coronary artery disease in 27425 outpatients. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):23-6. (In Russ.) Галаявич А.С., Хайруллин Р.Н., Балеева Л.В. и др. Факторы риска ишемической болезни сердца у 27425 амбулаторных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):23-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-23-26.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭСЦЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭСЦЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, et al. Prevalence of hypercholesterolemia and use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. The ICEBERG study is the diagnosis of patients with hypercholesterolemia in patients with ambulatory practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;4:5-18. (In Russ.) Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А. и др. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4:5-18.
- Alieva AS, Reutova OV, Pavlyuk EI, et al. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4538. (In Russ.) Алиева А.С., Реутова О.В., Павлюк Е.И. и др. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4538. doi:10.15829/1560-4071-2021-4538.
- Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):7-13. (In Russ.) Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- Sadykova DI, Ziatdinov AI, Senek SA, et al. The experience of organizing medical care for children with lipid metabolism disorders on the example of the work of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan. Journal of Atherosclerosis and dyslipidemias. 2021;1(42):52-8. (In Russ.) Садыкова Д.И., Зиятдинов А.И., Сенек С.А. и др. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;1(42):52-8. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005.
- Sadykova DI, Galimova LF. Family hypercholesterolaemia at children: clinic, diagnostics, treatment. Russian Journal of Perinatology And Pediatrics. 2017;62(5):119-23. (In Russ.) Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(5):119-23. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.

Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность

Рябков В. А.¹, Везикова Н. Н.¹, Гончарова Н. С.², Симакова М. А.², Моисеева О. М.²

В организации помощи пациентам с редкой быстро прогрессирующей патологией, такой как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая гипертензия (ХТЭЛГ), особое значение приобретает ранняя диагностика и скорость маршрутизации. Сокращение времени, затраченного на маршрутизацию пациента, позволяет снизить риск прогрессирования заболевания, число госпитализаций и тем самым уменьшить социально-экономическое бремя болезни.

В Республике Карелия создан алгоритм маршрутизации больных ЛАГ и ХТЭЛГ, который является примером успешной организации медицинской помощи.

Ключевые слова: легочная гипертензия, орфанный патология, маршрутизация пациентов.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск;

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Рябков В. А.* — к.м.н., доцент, Центр постдипломного образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3353-3220, Везикова Н. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского института, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Гончарова Н. С. — к.м.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-6954-7096, Симакова М. А. — к.м.н., с.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца,

ORCID: 0000-0001-9478-1941, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vad-ryabkov@yandex.ru

аЛАГ — ассоциированная легочная артериальная гипертензия, иЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ПСТР — пиковая скорость трикуспидальной регургитации, РБ — ГБУЗ РК "Республиканская больница им. В. А. Баранова", РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.01.2023

Рецензия получена 18.01.2023

Принята к публикации 25.01.2023



Для цитирования: Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335. EDN EEJWRP

Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity

Ryabkov V. A.¹, Vezikova N. N.¹, Goncharova N. S.², Simakova M. A.², Moiseeva O. M.²

In managing care for patients with rare, rapidly progressive pathologies such as pulmonary hypertension (PH) and chronic thromboembolic hypertension (CTEPH), early diagnosis and speed of routing are of particular importance. Reducing the time spent on patient routing reduces the risk of disease progression, the rate of hospitalizations, and thereby the socioeconomic burden of the disease.

In the Republic of Karelia, an algorithm for routing patients with PH and CTEPH has been created, which is an example of a successful healthcare management.

Keywords: pulmonary hypertension, orphan pathology, patient routing.

Relationships and Activities: none.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ryabkov V. A.* ORCID: 0000-0002-3353-3220, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Goncharova N. S. ORCID: 0000-0001-6954-7096, Simakova M. A. ORCID: 0000-0001-9478-1941, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:

vad-ryabkov@yandex.ru

Received: 13.01.2023 **Revision Received:** 18.01.2023 **Accepted:** 25.01.2023

For citation: Ryabkov V. A., Vezikova N. N., Goncharova N. S., Simakova M. A., Moiseeva O. M. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335. EDN EEJWRP

Несмотря на то, что легочная гипертензия (ЛГ) широко представлена в общей популяции населения (~1%), современные методы лечения разработаны только для двух редких клинических вариантов: легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). ЛАГ традиционно рассматривается как хроническое жизне-

угрожающее заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к быстрому развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной гибели пациентов [1]. ЛАГ представлена преимущественно идиопатической ЛАГ (иЛАГ), на

Ключевые моменты

- Легочная артериальная гипертензия и хроническая тромбоэмболическая гипертензия — редкие жизнеугрожающие заболевания, которые приводят к быстрому развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.
- Сокращение времени, затраченного на маршрутизацию пациента, позволяет снизить риск прогрессирования заболевания, число госпитализаций и, тем самым, уменьшить социально-экономическое бремя болезни.
- Представлен проект организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией и опыт успешного функционирования системы маршрутизации в Республике Карелия.
- Обозначены пути дальнейшего повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с легочной гипертензией.

Key messages

- Pulmonary hypertension and chronic thromboembolic hypertension are rare life-threatening diseases that lead to the rapid development of right ventricular failure and premature death of patients.
- Reducing the time spent on patient routing reduces the risk of disease progression, the rate of hospitalizations, and thereby the socioeconomic burden of the disease.
- A project for care of patients with pulmonary hypertension and the experience of successful work of routing system in the Republic of Karelia are presented.
- Ways to further improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with pulmonary hypertension are emphasized.

которую приходится до 55% случаев, и ассоциированной ЛАГ (аЛАГ) [2].

Распространенность ЛАГ по данным европейских регистров варьируется от 6,6 до 26 случаев на 1 млн населения [3]. Недавно опубликованный систематический обзор показал, что национальные реестры систем здравоохранения регистрируют заболеваемость ЛАГ на уровне 5,8 взрослых на 1 млн населения при распространенности в 47,6-54,7 случаев, соответственно [4]. Данные по заболеваемости и распространенности всех вариантов ЛАГ в России ограничены, т.к. на уровне страны существует единый регистр только для пациентов с идиопатической формой заболевания, который ведется в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403 (ред. от 20.11.2018). По данным Ежегодного бюллетеня экспертного совета по редким заболеваниям комитета Государственной Думы по охране здоровья за 2020г в Российской Федерации насчитывалось 1025 пациентов с иЛАГ, из которых 835 взрослые и 190 дети [5]. Несмотря на отсутствие точных данных по числу пациентов с аЛАГ, находящихся вне системы регионального учета, количество недиагностированных случаев этого варианта ЛАГ представляется достаточно высоким.

ЛАГ преимущественно поражает лиц трудоспособного возраста, среди которых преобладают женщины репродуктивного возраста, что обуславливает высокую медико-социальную значимость проблемы [5]. По причине ранней утраты трудоспособности и частых госпитализаций больных, потребности в дорогостоящих лекарственных препаратах,

высокотехнологических методах лечения, таких как трансплантация легких и комплекса сердце-легкие, ЛАГ тяжелым финансовым бременем ложится на систему здравоохранения.

Среди всех нозологий, включенных в перечень хронических жизнеугрожающих и быстро прогрессирующих редких болезней, иЛАГ ассоциирована с крайне высокой смертностью и остается самой инвалидизирующей патологией [5-7]. Расчетная медиана выживаемости пациентов с иЛАГ в отсутствие лечения составляет 2,8 года [7]. По данным региональных сегментов Федерального регистра больных с редкими заболеваниями рост смертности в Российской Федерации среди пациентов с иЛАГ с 2019 по 2020гг составил 3,8% [5]. В отсутствие терапии и регулярного наблюдения 77,5% больных с ЛАГ становятся инвалидами. Темпы роста инвалидизации пациентов с иЛАГ с 2018 по 2020гг составили 45,5% для взрослых и 41,8% для детей [5].

Лечение пациентов с ЛАГ складывается из общих мероприятий, поддерживающей терапии, не влияющей на выживаемость пациентов, а также ЛАГ-специфической терапии и интервенционных методов лечения, включая трансплантацию легких или комплекса сердце-легкие. ЛАГ-специфические лекарственные препараты воздействуют на известные пути патогенеза заболевания, связанные с гиперпродукцией эндотелина-1, дефицитом оксида азота и простагличина [8]. В Российской Федерации представлены 5 основных классов современных таргетных препаратов: ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, антагонисты рецепторов эндотелина, аналоги простагличина и селективные агонисты простагличлиновых рецепторов.

Наиболее значимые результаты лечения достигаются назначением адекватной ЛАГ-специфической терапии в наиболее ранние от момента диагностики заболевания сроки. Данный факт подтверждают результаты *post hoc* анализа крупнейшего рандомизированного клинического исследования GRIPHON, по данным которого время от верификации диагноза до назначения агониста простаглицлиновых рецепторов препарата селексипаг было независимым предиктором прогноза и смертности пациентов с ЛАГ ($p=0,0053$), не зависящим от возраста пациентов ($p=0,366$), исходного риска ($p=0,970$) и предшествующей терапии ($p=0,0798$) [9].

Не менее драматична судьба больных с ХТЭЛГ, пятилетняя выживаемость которых на фоне только антикоагулянтной терапии без дополнительных вмешательств при среднем давлении в легочной артерии до 50 мм рт.ст. не превышает 10% [10]. Сложность диагностики ХТЭЛГ заключается в отсутствии четких алгоритмов диспансерного наблюдения у пациентов, перенесших острую тромбоэмболию легочной артерии, а также отсутствие у 25% пациентов с ХТЭЛГ четких указаний в анамнезе на острую тромбоэмболию легочной артерии [11]. В отличие от ЛАГ для пациентов ХТЭЛГ разработаны эффективные хирургические (тромбэндартерэктомия из легочной артерии) и эндоваскулярные (баллонная ангиопластика легочной артерии) методы лечения, что существенно улучшило прогноз пациентов с данной патологией. Однако поздняя верификация ХТЭЛГ и отсроченное проведение интервенционных вмешательств сопряжены с высоким риском развития резидуальной ЛГ вследствие формирования дистальной васкулопатии. Поэтому у больных с резидуальной ЛГ и исходно неоперабельной формой ХТЭЛГ рекомендованы к применению современные ЛАГ специфические препараты и в первую очередь агонист растворимой гуанилатциклазы препарат риоцигуат, имеющий наибольшую доказательную базу клинического применения у этой категории пациентов [1].

Таким образом, как для ЛАГ, так и для ХТЭЛГ особое значение приобретает ранняя диагностика и скорость маршрутизации от момента возникновения первых симптомов заболевания до верификации диагноза и выбора оптимального метода лечения. Сокращение времени, затраченного на маршрутизацию пациента, позволяет своевременно начать лечение, снизить риск прогрессирования заболевания, число госпитализаций и тем самым уменьшить социально-экономическое бремя болезни. Цель настоящей работы — представить проект оптимальной для Российской Федерации модели оказания помощи пациентам ЛАГ и ХТЭЛГ, созданной на основании опыта функционирования регионального центра Республики Карелия и его взаимодействия с экспертным центром по ведению пациентов с ЛГ в Северо-Западном регионе.

Организация оказания медицинской помощи взрослым пациентам с ЛГ

С учетом важности ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ как заболеваний с крайне неблагоприятным прогнозом в Национальных рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации представлен диагностический алгоритм в виде четкого разграничения объема обследования на уровне первичного звена амбулаторно-поликлинической службы в регионе, специализированной помощи в учреждении второго или третьего уровня и углубленного обследования в учреждении четвертого уровня, имеющего в своем составе экспертный центр ЛГ.

Первым и основным симптомом, позволяющим заподозрить наличие ЛГ, является одышка. Учитывая неспецифический характер указанного симптома, необходимо проведение дифференциального диагноза между патологией левых отделов сердца и легких как наиболее частых причин ЛГ, а также выполнение на начальном этапе клинического минимума, включающего электрокардиографию, рентгенографию легких, оценку функции внешнего дыхания и эхокардиографию (ЭхоКГ), для выявления группы пациентов с вероятным диагнозом ЛАГ. ЭхоКГ является основным инструментом скрининга, определяющим вероятность ЛГ путем оценки пиковой скорости трикуспидальной регургитации и специфических показателей, характеризующих состояние правых отделов сердца. По причине низкой распространенности ЛАГ и отсутствия опыта ведения таких пациентов специалисту первичного звена (участковый врач, врач общей практики, врач-кардиолог) на основании полученных данных нередко бывает трудно провести дифференциальный диагноз между наиболее распространенными формами ЛГ, выделив среди них пациентов с ЛАГ. Поэтому алгоритм обследования на данном этапе должен быть максимально упрощен и сведен к варианту чек-листа.

При создании алгоритма маршрутизации больных ЛАГ мы опирались на ранее разработанную систему управления сердечно-сосудистыми рисками для социально-значимых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, СН [12]. В отличие от распространенных заболеваний, при которых выявление, стратификация риска, лечение и наблюдение осуществляются на уровне первичного звена, оказание помощи пациентам с редкой патологией, в т.ч. ЛАГ и ХТЭЛГ, требует особой подготовки специалистов, которые не только ориентированы в проблеме, но и имеют опыт ведения таких состояний. Поэтому эффективным решением, по нашему мнению, могут стать создаваемые на базе медицинских учреждений 3 уровня центры управления сердечно-сосудистыми рисками, для ряда регионов это центры СН или редких заболева-

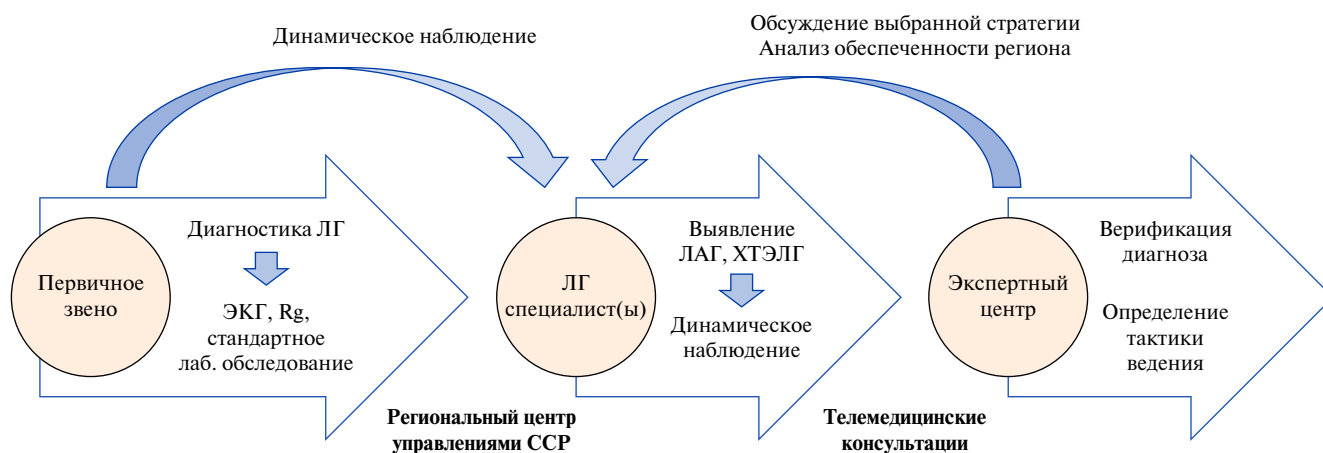


Рис. 1. Система управления сердечно-сосудистым риском при ЛАГ и ХТЭЛГ.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиография.

ний, к работе которых могут быть привлечены подготовленные в экспертных центрах специалисты по ЛГ (рис. 1). Преимуществом такого подхода является возможность создания на базе центра мультидисциплинарной команды для выбора оптимальной тактики ведения больного с ЛАГ или ХТЭЛГ.

На следующем этапе маршрутизации (специализированные центры 3 уровня) результаты обследования, выполненного в региональном медицинском учреждении в рамках специализированной медицинской помощи, при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ через канал телемедицинской консультации направляются в федеральный экспертный центр. Требование действующих клинических рекомендаций о необходимости углубленного обследования пациента с ЛАГ или ХТЭЛГ в федеральном экспертном центре не должно расцениваться как противоречие существующему порядку оказания медицинской помощи, в соответствии с которым в федеральные учреждения направляются только тяжелые больные. В отношении пациентов с ЛАГ основанием для госпитализации в федеральное медицинское учреждение может быть Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями", определяющий такую возможность "для установления окончательного диагноза в связи с нетипичностью течения заболевания" или "при отсутствии эффекта от проводимой терапии", если речь идет о повторной госпитализации.

Направление в федеральный центр продиктовано и тем, что развертывание экспертных центров ЛГ в регионах имеет существенные ограничения. Согласно определению экспертным центром ЛГ может быть медицинское учреждение, имеющее мультидисциплинарную команду специалистов (кардиолог, пульмонолог, рентгенолог, анестезиолог-реанима-

толог, ревматолог, психолог), опыт наблюдения не <50 пациентов с верифицированным диагнозом ЛАГ или ХТЭЛГ и не <2 новых случаев диагностики ЛАГ или ХТЭЛГ ежемесячно, проведения не <20 вазореактивных тестов в год, а также возможность быстрого направления в специализированные отделения для выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии или хирургической коррекции врожденных пороков сердца [8]. Недостаточный опыт и оснащенность современными методами диагностики на уровне региона могут быть причинами ошибочного диагноза и соответственно неверной тактики ведения больного. Более целесообразным представляется алгоритм, предусматривающий верификацию диагноза, стратификацию риска и определение дальнейшей тактики ведения у первичного больного на уровне федерального экспертного центра ЛГ. По результатам обследования экспертный центр согласовывает лекарственное обеспечение и принципы диспансерного наблюдения с региональным специалистом по ЛГ. В зависимости от региональных особенностей лабораторный контроль безопасности терапии и оценка динамики электрокардиограммы могут осуществляться врачом первичного звена. Контроль эффективности ЛАГ-специфической терапии должен осуществляться специалистом по ЛГ и предполагает регулярную с частотой не реже 1 раза в 6 мес. оценку функционального статуса, физической работоспособности, определение уровня маркера СН мозгового натрийуретического пептида и/или показателей ЭхоКГ. Регулярная оценка ответа на проводимую терапию позволит своевременно принять решение о ранней эскалации терапии, что может существенно повлиять на прогноз заболевания. Результаты динамического контроля и вопросы дальнейшего ведения пациента могут быть обсуждены со специалистами экспертного центра в рамках телемедицинской консультации.

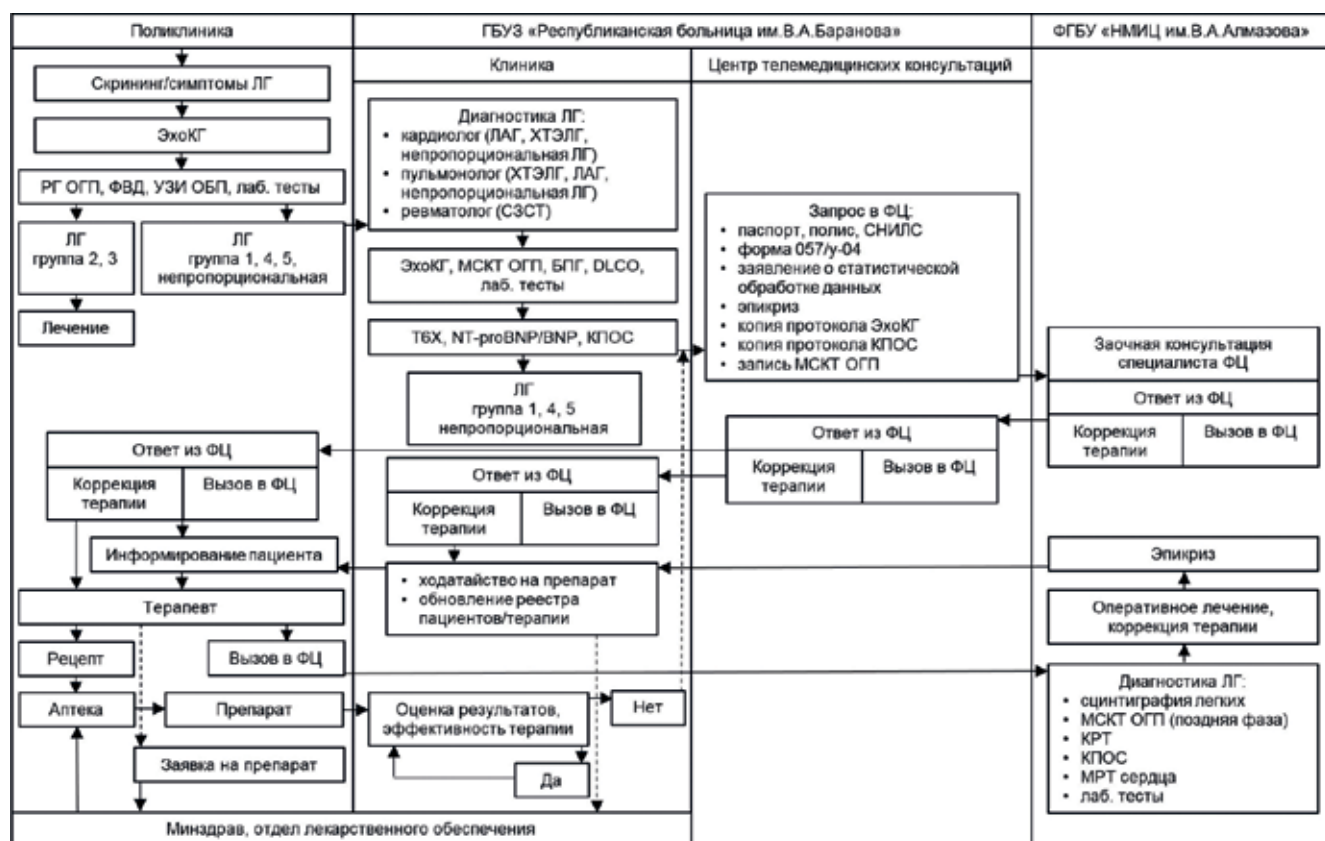


Рис. 2. Схема организации работы регионального центра ЛГ в Республике Карелия.

Сокращения: БПГ — бодиплетизмография, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОБП — органы брюшной полости, ОГП — органы грудной полости, РГ — рентгенография, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, Т6Х — тест с 6-минутной ходьбой, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЦ — федеральный центр, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, DLCO — диффузионная способность легких для монооксида углерода, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

Анализ опыта работы регионального центра ЛГ

Примером успешной организации медицинской помощи пациентам с ЛАГ и ХТЭЛГ в регионе представляется опыт Республики Карелия, где, благодаря наличию мультидисциплинарной команды, на функциональной основе создан центр ЛГ (рис. 2). В качестве базы для создания центра был выбран многопрофильный стационар ГБУЗ "Республиканская больница им. В.А. Баранова" (РБ). Основу команды центра составляют кардиолог, пульмонолог, врач функциональной диагностики, выполняющий ЭхоКГ, и анестезиолог-реаниматолог, выполняющий диагностическую катетеризацию правых камер сердца (КПКС) в условиях палаты интенсивной терапии. Центр телемедицинских консультаций, располагающийся в РБ, позволяет быстро направить консультативный запрос в федеральные клиники.

Координация работы центра осуществляется кардиологом, который участвует в обследовании пациентов с ЛГ, в т.ч. присутствует на процедуре КПКС и проводит трактовку данных инвазивной гемоди-

намики малого круга кровообращения. Работа кардиолога также включает оформление заявки на обеспечение ЛАГ-специфической терапией, наблюдение пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в динамике, ведение регистра ЛГ, регулярную подачу реестра больных, получающих ЛАГ-специфическую терапию, в отдел лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения с указанием потребностей, а также оформление извещений о нежелательных явлениях или недостаточной эффективности ЛАГ-специфических препаратов. С целью своевременной диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, а также организации маршрутизации врачам первичного звена предложен локальный протокол, определяющий порядок обследования пациентов с промежуточной и высокой вероятностью ЛГ. Протокол содержит перечень состояний, требующих ЭхоКГ скрининга ЛГ, в котором особые позиции занимают пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, ВИЧ-инфекцией и больные, перенесшие острую тромбоэмболию легочной артерии. С целью оценки

ЭхоКГ-вероятности ЛГ к основному заключению предусмотрен дополнительный протокол, включающий показатель пиковой скорости трикуспидальной регургитации (ПСТР), набор специфических параметров и критерии их оценки в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества [1]. В случае, если специалист отделения функциональной диагностики амбулаторного учреждения не имеет опыта определения специфических ЭхоКГ-показателей, характеризующих состояние правых камер сердца, терапевтам поликлиник рекомендовано обращать внимание на пациентов с расчетным систолическим давлением в легочной артерии (РСДЛА) >50 мм рт.ст., которое предполагает ПСТР $>3,4$ м/с, или РСДЛА 35–50 мм рт.ст., соответствующее ПСТР 2,9–3,4 м/с, в сочетании с увеличением правых отделов сердца.

При выявлении на амбулаторном этапе клинически значимой патологии легких или левых отделов сердца дальнейшее лечение осуществляется терапевтом поликлиники в соответствии со стандартами указанных нозологий. Дополнительное обследование таких больных может обсуждаться в случае диспропорциональной ЛГ, когда степень повышения РСДЛА и выраженность изменений правых отделов сердца не соответствуют тяжести заболевания легких или левых отделов сердца. При подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ по результатам обследования в поликлинике пациент консультируется специалистом РБ с последующей госпитализацией. Для более равномерного распределения нагрузки кардиологическое отделение принимает пациентов с ЛАГ, ХТЭЛГ, а также с диспропорциональной ЛГ при патологии левых отделов сердца. В пульмонологическое отделение госпитализируются больные с ХТЭЛГ и диспропорциональной ЛГ при патологии легких. Пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани или подозрением на вышеуказанную патологию обследуются в условиях ревматологического отделения РБ. Незамедлительная консультация специалиста РБ с обсуждением госпитализации в короткие сроки предусмотрена при быстром прогрессировании симптомов, клинических признаках правожелудочковой СН и синкопальных состояниях.

В случае, если по результатам обследования в РБ, включая КПКС, складывается представление о ЛАГ или ХТЭЛГ, данные оформляются в виде запроса в экспертный центр ЛГ (ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова") через центр телемедицинских консультаций. Больные с впервые выявленной ЛАГ или ХТЭЛГ всегда направляются на обследование в экспертный центр и далее возвращаются с рекомендациями к кардиологу РБ. По рекомендациям экспертного центра кардиолог РБ оформляет ходатайство на ЛАГ-специфическую терапию. Одновременно информация дублируется в отдел лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения и поликлини-

ку по месту жительства больного. Данные пациента с иЛАГ вносятся терапевтом поликлиники в регистр орфанных заболеваний. Больные с аЛАГ и ХТЭЛГ обеспечиваются ЛАГ-специфическими препаратами за счет региональной программы. Терапевт поликлиники формирует заявку на ЛАГ-специфический препарат и выписывает рецепт, по которому больной получает лекарство в аптеке после распределения через отдел лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения.

Оценка эффективности ЛАГ-специфической терапии осуществляется кардиологом РБ амбулаторно или в стационаре. При необходимости эскалации терапии оформляется повторный запрос в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" через центр телемедицинских консультаций РБ. Полученный ответ из экспертного центра направляется в поликлинику по месту жительства пациента и кардиологу РБ для оформления нового ходатайства на ЛАГ-специфические препараты в случае изменений в терапии. Повторные телемедицинские консультации как правило осуществляются дистанционно, однако в отдельных случаях (уточнение диагноза, обсуждение альтернативных методов лечения, плановые хирургические вмешательства) пациент может быть приглашен в федеральную клинику на госпитализацию.

Важной составляющей работы центра является тесное взаимодействие с отделом лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения Республики Карелия. В день оформления ходатайства на ЛАГ-специфический препарат, не дожидаясь поступления документов в Министерство здравоохранения, кардиолог РБ информирует специалиста отдела лекарственного обеспечения о назначении, что позволяет минимизировать сроки получения препарата пациентом, в т.ч. за счет перераспределения лекарственных средств между больными.

Работа центра позволила увеличить выявляемость ЛАГ/ХТЭЛГ в регионе и сократить время до подтверждения диагноза и старта терапии. В настоящее время по данным регистра взрослых пациентов Республики Карелия распространенность ЛАГ составляет 3,32 на 100 тыс. населения, в т.ч. иЛАГ 2,16 на 100 тыс. жителей региона.

Резюмируя опыт специалистов РБ в оказании помощи пациентам с ЛГ, важно отметить необходимость дальнейшего повышения эффективности диагностики и лечения ЛАГ и ХТЭЛГ путем:

1. выявления пробелов в компетенциях и обучения врачей первичного звена с разработкой чек-листов, облегчающих постановку предполагаемого диагноза;
2. обучения врачей отделений функциональной диагностики методам оценки специфических ЭхоКГ показателей, характеризующих состояние правых отделов сердца;

3. обучения врачей отделений лучевой диагностики особенностям обследования пациентов с подозрением на ЛАГ и ХТЭЛГ;

4. обучения региональных специалистов по ЛГ и привлечения их к работе уже созданных центров управления сердечно-сосудистым риском;

5. координации работы региональных специалистов по ЛГ и специалистов экспертных центров, используя возможности консультативной поддержки и анализа совместной деятельности;

6. активного внедрения информационных технологий, позволяющих упростить взаимодействие специалистов первичного звена и региональных центров, благодаря единым медицинским картам пациента;

7. жесткого контроля за выполнением рекомендаций по терапии и соблюдением алгоритма динамического наблюдения пациента.

Заключение

В связи с низкой настороженностью врачей первичного звена в отношении орфанной патологии

при организации службы помощи больным с ЛАГ и ХТЭЛГ большое внимание следует уделить подготовке региональных специалистов, которые будут осуществлять выявление и диспансерное наблюдение за пациентами. Специалисты по ЛГ могут осуществлять свою деятельность либо в рамках центра управления сердечно-сосудистым риском на базе учреждения третьего уровня, либо при наличии мультидисциплинарной команды и опыта работы с ЛАГ/ХТЭЛГ формировать самостоятельную структуру по примеру службы, организованной в Республике Карелия. Независимо от региональных особенностей консультативную и координирующую роль играет федеральный экспертный центр, за которым сохраняются функции первичной верификации диагноза, стратификации риска и выбора оптимальной тактики ведения.

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

Литература/References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
- Chazova IE, Arkhipova OA, Martynuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):24-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024.
- Hoeper M, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016;203:612-3. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.001.
- Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):1-12. doi:10.1177/2045894020977300.
- Annual bulletin of the Expert Council on Rare (Orphan) Diseases. State Duma Committee on Health Protection. Moscow, 2021. 244 p. (In Russ.) Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. Комитет Государственной думы по охране здоровья. М., 2021. 244 с.
- Simakova MA, Goncharova NS, Karelkina EV, Moiseeva OM. Experience of using the non-selective endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):35-42. (In Russ.) Симакова М.А., Гончарова Н.С., Карелкина Е.В., Моисеева О.М. Опыт применения неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов мацитентана у больных легочной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(2):35-42. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-35-42.
- D'Alonzo G, Brast R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. doi:10.7326/0003-4819-115-5-343.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барабаш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
- Gaine S, Sitbon O, Channick RN, et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. *Chest*. 2021;160(1):277-86. doi:10.1016/j.chest.2021.01.066.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151-8. doi:10.1378/chest.81.2.151.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;11(1):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;11(1):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.



"Festina lente" — многоцентровое исследование по изучению результатов каротидной эндартэктомии в зависимости от скорости выполнения сосудистого шва

Саутина М. С.¹, Соколова А. С.¹, Буторина А. С.¹, Пучнина Л. И.¹, Рильский Р. М.¹, Шматов Д. В.², Коротких А. В.³, Лебедев О. В.^{4,5}, Артюхов С. В.^{1,6}, Мухторов О. Ш.⁴, Лидер Р. Ю.⁷, Ван Ш.⁸, Рошковская Л. В.⁶, Хетагуров М. А.⁴, Унгурия В. М.⁹, Чернявин М. П.¹⁰, Багдавадзе Г. Ш.¹, Палагин П. Д.¹, Сироткин А. А.⁴, Казанцев А. Н.⁴

Цель. Анализ госпитальных и отдаленных результатов классической каротидной эндартэктомии (КЭЭ) в зависимости от скорости выполнения сосудистого шва.

Материал и методы. В настоящее проспективное многоцентровое исследование за период с 01.03.2017 по 01.10.2020 было включено 2366 пациентов, которым выполнялась классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплаты. В зависимости от времени, требующегося на наложение 1 стежка, было сформировано 4 группы пациентов: 1 группа (n=471; 19,9%) — 1 стежок в 2 сек; 2 группа (n=865; 36,5%) — 1 стежок в 3 сек; 3 группа (n=692; 29,2%) — 1 стежок в 4 сек; 4 группа (n=338; 14,3%) — 1 стежок в 5 сек. Под термином "стежок" понималось расстояние между двумя вколами иглы. Период наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составил 18,5±11,0 мес.

Результаты. В госпитальном послеоперационном периоде летальных исходов и инфарктов миокарда (ИМ) зафиксировано не было. В 1 группе статистически чаще развивалось кровотечение по ходу анастомоза (n=93; 19,7%; p<0,0001) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (n=3; 0,63%; p=0,02) ввиду развития тромбоза внутренней сонной артерии (ВСА). В отдаленном периоде наблюдения статистически значимых различий по частоте летальных исходов, ИМ получено не было. Однако рестеноз ВСА, потребовавший повторной КЭЭ (n=37; 7,85%; p<0,0001) и обусловленные им ОНМК/транзиторная ишемическая атака (n=13; 2,8%; p=0,0001) чаще диагностировались в 1 группе больных. По данным анализа кривых Каплана-Мейера развитие рестеноза чаще всего было визуализировано через 6 мес. после КЭЭ во всей выборке.

Заключение. 1. Выполнение сосудистого шва со скоростью 1 стежок в 2 сек сочетается с повышенным риском интраоперационного тромбоза ВСА, кровотечения по ходу анастомоза, ОНМК, а также рестеноза и обусловленных им ОНМК в отдаленном периоде наблюдения. 2. Выполнение сосудистого шва со скоростью 1 стежок в 5 сек. не сопровождается увеличением частоты госпитальных ОНМК, несмотря на максимальное время пережатия ВСА относительно других групп пациентов. 3. Выполнение сосудистого шва со скоростью 1 стежок в 3 или 4 сек характеризуется наименьшей частотой развития всех осложнений на госпитальном и отдаленном этапах послеоперационного наблюдения.

Ключевые слова: каротидная эндартэктомия, классическая каротидная эндартэктомия, заплата, тромбоз сонной артерии, временный шунт, рестеноз, опыт хирурга, стаж хирурга, скорость наложения анастомоза, стежок, сосудистый шов.

Отношения и деятельность: нет.

Петербург; ⁷ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ⁸Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва; ⁹ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; ¹⁰Клиническая больница управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.

Саутина М. С. — студент, ORCID: 0000-0002-0747-7413, Соколова А. С. — студент, ORCID: 0000-0002-7100-0951, Буторина А. С. — студент, ORCID: 0000-0002-7342-9815, Пучнина Л. И. — студент, ORCID: 0000-0002-1478-5545, Рильский Р. М. — студент, ORCID: 0000-0002-5674-6800, Шматов Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-1296-8161, 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, Рошковская Л. В. — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, ORCID: 0000-0003-2203-0457, Хетагуров М. А. — к.м.н., главный хирург, ORCID: 0000-0003-4414-5458, Унгурия В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596, Чернявин М. П. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-6122-4639, Багдавадзе Г. Ш. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5970-6209, Палагин П. Д. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8922-2456, Сироткин А. А. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7646-4325, Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X.

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

ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, КЭЭ — каротидная эндартэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Рукопись получена 12.12.2022

Рецензия получена 19.12.2022

Принята к публикации 30.12.2022



Для цитирования: Саутина М. С., Соколова А. С., Буторина А. С., Пучнина Л. И., Рильский Р. М., Шматов Д. В., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рошковская Л. В., Хетагуров М. А., Унгурия В. М., Чернявин М. П., Багдавадзе Г. Ш., Палагин П. Д., Сироткин А. А., Казанцев А. Н. "Festina lente" — многоцентровое исследование по изучению результатов каротидной эндартэктомии в зависимости от скорости выполнения сосудистого шва. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5309. doi:10.15829/1560-4071-2023-5309. EDN CFAUBH

"Festina lente" — a multicenter study on the outcomes of carotid endarterectomy, depending on vessel suturing speed

Sautina M. S.¹, Sokolova A. S.¹, Butorina A. S.¹, Puchnina L. I.¹, Rylsky R. M.¹, Shmatov D. V.², Korotkikh A. V.³, Lebedev O. V.^{4,5}, Artyukhov S. V.^{1,6}, Mukhtorov O. Sh.⁴, Leader R. Yu.⁷, Wang Sh.⁸, Roshkovskaya L. V.⁶, Khetagurov M. A.⁴, Unguryan V. M.⁹, Chernyavin M. P.¹⁰, Bagdavadze G. Sh.¹, Palagin P. D.¹, Sirotkin A. A.⁴, Kazantsev A. N.⁴

Aim. Analysis of in-hospital and long-term outcomes of conventional carotid endarterectomy (CEA) depending on vessel suturing speed.

Material and methods. The present prospective multicenter study for the period from March 1, 2017 to October 1, 2020 included 2366 patients who underwent conventional CEA with patch angioplasty. Depending on the time required to apply 1 stitch, 4 groups of patients were formed: group 1 (n=471; 19,9%) — 1 stitch per 2 seconds; group 2 (n=865; 36,5%) — 1 stitch per 3 seconds; group 3 (n=692; 29,2%) — 1 stitch per 4 seconds; group 4 (n=338; 14,3%) — 1 stitch per 5 seconds. The term "stitch" refers to two needle punctures. The follow-up postoperative period was 18,5±11,0 months.

Results. There were no deaths and myocardial infarctions (MI) in the in-hospital postoperative period. In group 1, anastomotic bleeding (n=93; 19,7%; p<0,0001) and stroke (n=3; 0,63%; p=0,02) due to internal carotid artery (ICA) thrombosis were more common. In the long-term follow-up period, there were no significant differences in mortality and MI rates. However, ICA restenosis requiring repeated CEA (n=37; 7,85%; p<0,0001) and related stroke/transient ischemic attack (n=13; 2,8%; p=0,0001) were more often diagnosed in 1 group of patients. According to Kaplan-Meier curves, restenosis was most often revealed 6 months after CEA in the general sample.

Conclusion. 1. Vessel suturing at a speed of 1 stitch per 2 seconds is associated with an increased risk of intraoperative ICA thrombosis, bleeding along the anastomosis, stroke, as well as restenosis and stroke in the long-term follow-up period. 2. Vessel suturing at a speed of 1 stitch per 5 seconds is not accompanied by an increase in in-hospital stroke rate, despite the maximum ICA occlusion time relative to other groups of patients. 3. Vessel suturing at a speed of 1 stitch per 3 or 4 seconds characterized by the lowest incidence of all complications at the in-hospital and long-term stages of postoperative follow-up.

Keywords: carotid endarterectomy, conventional carotid endarterectomy, patch, carotid thrombosis, temporary shunt, restenosis, surgeon's experience, speed of anastomosis, stitch, vessel suture.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²N. I. Pirogov Clinic of high medical technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg; ³Clinic of Cardiac Surgery of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; ⁴E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical Hospital, Kostroma; ⁵Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ⁶City Alexander Hospital, St. Petersburg; ⁷Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁸I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁹Kostroma oncological dispensary, Kostroma; ¹⁰Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Sautina M. S. ORCID: 0000-0002-0747-7413, Sokolova A. S. ORCID: 0000-0002-7100-0951, Butorina A. S. ORCID: 0000-0002-7342-9815, Puchnina L. I. ORCID: 0000-0002-1478-5545, Rylsky R. M. ORCID: 0000-0002-5674-6800, Shmatov D. V. ORCID: 0000-0002-1296-8161, 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, Leader R. Yu., ORCID: 0000-0002-3844-2715, Wang Sh. ORCID: 0000-0002-8514-0824, Roshkovskaya L. V. ORCID: 0000-0003-2203-0457, Khetagurov M. A. ORCID: 0000-0003-4414-5458, Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596, Chernyavin M. P. ORCID: 0000-0001-6122-4639, Bagdavadze G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Palagin P. D. ORCID: 0000-0002-8922-2456, Sirotkin A. A., ORCID: 0000-0002-7646-4325, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X.

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

Received: 12.12.2022 **Revision Received:** 19.12.2022 **Accepted:** 30.12.2022

For citation: Sautina M. S., Sokolova A. S., Butorina A. S., Puchnina L. I., Rylsky R. M., Shmatov D. V., Korotkikh A. V., Lebedev O. V., Artyukhov S. V., Mukhtorov O. Sh., Leader R. Yu., Wang Sh., Roshkovskaya L. V., Khetagurov M. A., Unguryan V. M., Chernyavin M. P., Bagdavadze G. Sh., Palagin P. D., Sirotkin A. A., Kazantsev A. N. "Festina lente" — a multicenter study on the outcomes of carotid endarterectomy, depending on vessel suturing speed. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5309. doi:10.15829/1560-4071-2023-5309. EDN CFAUBH

Ключевые моменты

- Средняя скорость выполнения анастомоза во время каротидной эндартэктомии (1 стежок в 3 или 4 сек) не приводит к развитию осложнений.
- Минимальный стаж, при котором сосудистому хирургу можно самостоятельно выполнять каротидную эндартэктомия — 3 года после ординатуры.
- Высокая скорость выполнения анастомоза (1 стежок в 2 сек) сопровождается повышенным риском технических недочетов операции.

Key messages

- The mean speed of anastomosis during carotid endarterectomy (1 stitch per 3 or 4 seconds) does not lead to complications.
- The minimum experience for a vascular surgeon to separately perform carotid endarterectomy is 3 years after residency.
- High speed of anastomosis (1 stitch per 2 seconds) is accompanied by an increased risk of technical error of the operation.

Реконструктивные вмешательства на сонных артериях разнообразны и многовариантны. Тем не менее "золотым стандартом" хирургической кор-

рекции стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) стала каротидная эндартэктомия (КЭЭ) [1-5]. Основоположником отечественной каротидной хирургии А. В. Покровским были опубликованы две легендарные работы, ставшие кладом современной

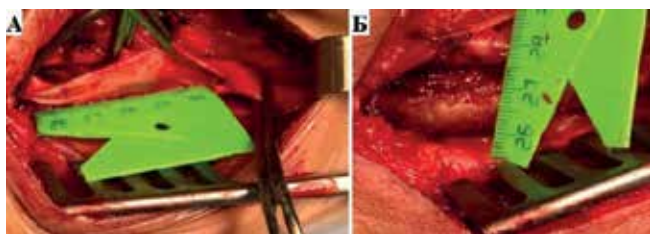


Рис. 1. Интраоперационное измерение линейкой: А — длина артериотомии; Б — поперечный размер заплаты.

ангиологии [6, 7]. В них он подробнейшим образом описал ход и главные нюансы выполнения классической и эверсионной техник КЭЭ. Основные положения, вынесенные в этих статьях, легли в "стандарты качества" реализации данной операции [8-12].

В последующем, с созданием национальных рекомендаций, разработанные постулаты были значительно расширены. Подход к направлению пациента на КЭЭ стал более точным [13]. Показания к операции значительно углубились от сугубо морфологической составляющей до личных предпочтений и общих обстоятельств здоровья пациента. Основной упор был сделан на персонифицированный подход к выбору стратегии лечения [13]. Стали известны и допустимые пределы внутригоспитальной летальности, частоты послеоперационных ишемических инсультов для каждого конкретного учреждения, которое занимается хирургической реваскуляризацией головного мозга [13]. Во многих вопросах была поставлена точка с высоким уровнем доказательности [13]. И, казалось бы, последние рекомендации доведены до уровня совершенства, но в мировой литературе появились работы, которые продемонстрировали некоторые слабые стороны представленных руководств. В частности, оставалось не ясным, какой стаж работы сосудистого хирурга является оптимальным для его допуска к реализации КЭЭ. Может ли молодой специалист при равных условиях выполнить данную операцию и сосудистый анастомоз так же качественно, как это сделал бы врач высшей категории [14-16]? Казалось бы, ответ на данный вопрос носит характер аксиомы. Но практика порой показывает обратное. Неоспоримо, что начинающий хирург относительно опытного коллеги в ряде случаев выполняет анастомоз более медленно [14-16]. И в одном из исследований было доказано, что длительное время пережатия ВСА является предиктором развития интраоперационного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [17]. Таким образом, скорость выполнения сосудистого шва будет определяющим фактором в достижении оптимального исхода КЭЭ.

Однако действующие рекомендации не устанавливают стандартов этого направления [13]. Хотя последнее могло бы быть определенным маркером до-

пуска хирурга к реконструктивному вмешательству на ВСА. Остается не ясным, с какой частотой должны выполняться стежки, что будет называться "быстрым", а что "медленным"? И является ли "медленно" = "плохо"?

Целью настоящего многоцентрового исследования "*Festina lente*"¹ (с лат. — торопись не спеши) стал анализ госпитальных и отдаленных результатов КЭЭ в зависимости от скорости выполнения сосудистого шва.

Материал и методы

В настоящее проспективное многоцентровое исследование за период с 01.03.2017 по 01.10.2020 было включено 2366 пациентов, которым выполнялась классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой.

Критерии включения: 1. Выполнение классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой; 2. Применение заплаты длиной 5,5 см (во всех случаях интраоперационно производилось измерение длины артериотомии при помощи линейки, с последующим измерением параметров заплаты также при помощи линейки (рис. 1); 3. Отсутствие необходимости в уменьшении ширины заплаты путем ее иссечения (поперечный размер заплаты равен 0,7 см); 4. Применение полипропиленовой сосудистой нити размером 6/0.

Критерии не включения: 1. Наличие противопоказаний для выполнения классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой; 2. Наличие патологии, лимитирующей наблюдение за пациентом в отдаленном периоде наблюдения.

Во всех случаях засекалось время имплантации заплаты (не время пережатия ВСА). В зависимости от времени, требующегося на наложение 1 стежка, было сформировано 4 группы пациентов:

- 1 группа (n=471; 19,9%) — 1 стежок в 2 сек;
- 2 группа (n=865; 36,5%) — 1 стежок в 3 сек;
- 3 группа (n=692; 29,2%) — 1 стежок в 4 сек;
- 4 группа (n=338; 14,3%) — 1 стежок в 5 сек.

Методика измерения времени стежка

Так как исследование проспективное, то в каждом конкретном случае во время операции при выполнении анастомоза специальный ассистент включал секундомер и фиксировал с какой скоростью выполняются стежки. В настоящее время нет норм и регламентирующих документов, позволяющих утверждать, какая скорость выполнения стежков и анастомоза является оптимальной. Поэтому хирург самостоятельно, основываясь на своих предпочтениях, выбирал необходимую скорость создания стежков.

Под термином "стежок" понималось расстояние между двумя вколами иглы.

Компенсаторные возможности церебрального кровообращения оценивались путем измерения ре-

¹ Прим. ред. Исследование не зарегистрировано. Название условное.

Таблица 1

Стаж сосудистого хирурга

Показатель	Группы				p
	1 стежок в 2 сек, n (%)	1 стежок в 3 сек, n (%)	1 стежок в 4 сек, n (%)	1 стежок в 5 сек, n (%)	
	n=6	n=16	n=13	n=7	
Стаж 1-2 года	3 (50)	0	1 (7,7)	6 (85,7)	<0,0001
Стаж 3-5 лет	2 (33,3)	4 (25)	4 (30,7)	1 (14,3)	0,84
Стаж 6-10 лет	1 (16,6)	7 (43,7)	3 (23,1)	0	0,14
Стаж ≥11 лет	0	5 (31,2)	5 (48,5)	0	0,1

Таблица 2

Сравнительная клиничко-anamнестическая характеристика групп пациентов

Показатель	Группы				p
	1 стежок в 2 сек, n (%)	1 стежок в 3 сек, n (%)	1 стежок в 4 сек, n (%)	1 стежок в 5 сек, n (%)	
	n=471	n=865	n=692	n=338	
Возраст, M±m, лет	67,5±4,7	65,8±5,4	66,1±6,0	65,4±6,1	0,27
Мужской пол, n (%)	314 (66,7)	553 (63,9)	449 (64,9)	221 (65,4)	0,79
ПИКС, n (%)	23 (4,9)	51 (5,9)	37 (5,3)	20 (5,9)	0,86
СД, n (%)	22 (4,7)	46 (5,3)	35 (5,0)	18 (5,3)	0,41
ХОБЛ, n (%)	5 (1,1)	11 (1,3)	8 (1,15)	4 (1,2)	0,98
ХПН, n (%)	11 (2,3)	19 (2,2)	17 (2,4)	9 (2,6)	0,96
МФА, n (%)	92 (19,5)	187 (21,6)	146 (21,1)	77 (22,8)	0,70
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	19 (4,0)	39 (4,5)	30 (4,3)	14 (4,1)	0,97
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	141 (29,9)	285 (32,9)	206 (29,7)	104 (30,7)	0,51

Сокращения: МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

троградного давления во ВСА. При снижении последнего более чем на 60% от системного устанавливался временный шунт.

Период наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составил 18,5±11,0 мес. Конечными точками исследования стали: летальный исход, ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА), инфаркт миокарда (ИМ), рестеноз зоны реконструкции, тромбоз зоны реконструкции; кровотечение по ходу сосудистого шва, требующее наложения дополнительных швов; комбинированная конечная точка (летальный исход + ОНМК/ТИА + тромбоз/рестеноз зоны реконструкции).

Все пациенты подписали письменное согласие на использование их данных в научных исследованиях. Работа выполнялась в соответствии со стандартами 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. Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия хи-квадрат Пирсона и Краскела-Уоллиса. При сравнении групп по парам — хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Для построения кривых выживаемости в отдаленном периоде наблюдения применялся анализ Каплана-Мейера. Для сравнения кривых выполнялся Logrank test. Для идентификации группы, в которой развитие тех или иных осложнений было наиболее вероятно, рассчитывалось отношение рисков (ОР, hazard ratio). Если ОР равнялся 1, вероятность манифестации неблагоприятного события в группах одинакова; при значении >1 — неблагоприятное событие с большей вероятностью развивается в 1 группе; при значении <1 — во второй. Различия оценивались как значимые при p<0,05. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com) и Med Calc 19.2.1 (www.medcalc.org).

Стаж хирургов. Стаж сосудистых хирургов (всего 42 человека) в зависимости от группы распределился следующим образом. Специалисты, чей опыт опера-

Таблица 3

Ангиографические и периперационные характеристики

Показатель	Группы				p
	1 стежок в 2 сек, n (%)	1 стежок в 3 сек, n (%)	1 стежок в 4 сек, n (%)	1 стежок в 5 сек, n (%)	
	n=471	n=865	n=692	n=338	
% стеноза ВСА	85,5±7,1	84,5±6,8	85,0±5,4	81,8±6,3	0,27
Двусторонние стенозы ВСА, n (%)	45 (9,5)	93 (10,7)	76 (11,0)	37 (10,9)	0,87
Время имплантации заплаты, мин	11,5±2,3	16,2±3,6	22,0±2,5	26,9±3,4	0,01 P ₁₋₃ =0,01 P ₁₋₄ =0,001 P ₂₋₄ =0,02
Время пережатия ВСА, мин	19,7±2,9	23,2±3,4	28,4±3,2	34,1±2,7	0,001 P ₁₋₃ =0,04 P ₁₋₄ =0,001 P ₂₋₄ =0,01
Установка временного шунта	23 (4,9)	40 (4,6)	34 (4,9)	16 (4,7)	0,99

Сокращение: ВСА — внутренняя сонная артерия.

Таблица 4

Госпитальные результаты

Показатель	Группы				p	ОШ	95% ДИ
	1 стежок в 2 сек, n (%)	1 стежок в 3 сек, n (%)	1 стежок в 4 сек, n (%)	1 стежок в 5 сек, n (%)			
	n=471	n=865	n=692	n=338			
Летальный исход, n (%)	0	0	0	0	—	—	—
ИМ, n (%)	0	0	0	0	—	—	—
ОНМК/ТИА, n (%)	3 (0,63)	0	0	1 (0,3)	P _{общ} =0,02 P ₁₋₂ =0,08 P ₁₋₃ =0,13 P ₁₋₄ =0,86 P ₂₋₄ =0,62 P ₃₋₄ =0,71	12,93 10,35 2,16 0,13 0,16	0,66-251,1 0,53-200,9 0,22-20,87 0,005-3,20 0,006-4,00
Кровотечение по ходу сосудистого шва, требующее наложение дополнительных швов, n (%)	93 (19,7)	28 (3,2)	13 (1,9)	2 (0,6)	P _{общ} <0,0001 P ₁₋₂ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₃ =0,13 P ₂₋₄ =0,01 P ₃₋₄ =0,17	7,35 12,85 41,33 1,74 5,62 3,21	4,73-11,42 7,09-23,27 10,1-169,1 0,89-3,40 1,33-23,73 0,72-14,34
Тромбоз ВСА, n (%)	3 (0,63)	0	0	0	P _{общ} =0,0071 P ₁₋₂ =0,08 P ₁₋₃ =0,13 P ₁₋₄ =0,37	12,93 10,35 5,05	0,66-251,1 0,53-200,9 0,26-98,31
Комбинированная конечная точка, n (%)	6 (1,3)	0	0	1 (0,3)	P _{общ} =0,0002 P ₁₋₂ =0,003 P ₁₋₃ =0,01 P ₁₋₄ =0,27 P ₂₋₄ =0,62 P ₃₋₄ =0,71	24,17 19,34 4,34 0,13 0,16	1,35-430,3 1,08-344,4 0,52-36,31 0,005-3,20 0,006-4,00

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

тора достигал 2 лет, чаще всего выполняли 1 стежок в 5 сек. Однако все же некоторые стремились шить со скоростью 1 стежок в 2 сек. С увеличением стажа число хирургов, представляющих 1 (1 стежок в 2 сек) и 4 группу скоростных показателей (1 стежок в 4 сек) сокращалось до минимума. Таким образом, специ-

алисты с максимальным опытом (стаж ≥11 лет) выполняли анастомоз только со скоростью 1 стежок в 3 или в 4 сек (табл. 1).

Характеристики групп. Группы были сопоставимы по всем клинико-анамнестическим показателям. Подавляющее большинство являлось представителями

Таблица 5

Отдаленные результаты

Показатель	Группы				p	ОШ	95% ДИ
	1 стежок в 2 сек, n (%)	1 стежок в 3 сек, n (%)	1 стежок в 4 сек, n (%)	1 стежок в 5 сек, n (%)			
	n=471	n=865	n=692	n=338			
Летальный исход, n (%)	2 (0,42)	2 (0,23)	1 (0,14)	1 (0,3)	$P_{\text{общ}}=0,82$ $P_{1-2}=0,09$ $P_{1-3}=0,73$ $P_{1-4}=0,77$ $P_{2-3}=0,84$ $P_{2-4}=0,65$ $P_{3-4}=0,81$	1,84 2,94 1,43 1,60 0,78 0,48	0,25-13,0 0,26-32,61 0,12-15,92 0,14-17,71 0,07-8,64 0,03-7,82
ИМ, n (%)	2 (0,42)	3 (0,34)	3 (0,43)	2 (0,6)	$P_{\text{общ}}=0,95$ $P_{1-2}=0,80$ $P_{1-3}=0,66$ $P_{1-4}=0,86$ $P_{2-3}=0,89$ $P_{2-4}=0,92$ $P_{3-4}=0,89$	1,22 0,97 0,71 0,79 0,58 0,73	0,20-7,36 0,16-5,88 0,10-5,11 0,16-3,97 0,09-3,51 0,12-4,40
ОНМК/ТИА, n (%)	13 (2,8)	5 (0,6)	2 (0,3)	3 (0,9)	$P_{\text{общ}}=0,0001$ $P_{1-2}=0,002$ $P_{1-3}=0,0007$ $P_{1-4}=0,10$ $P_{2-3}=0,64$ $P_{2-4}=0,84$ $P_{3-4}=0,41$	4,88 9,79 3,17 2,00 0,64 0,32	1,72-13,78 2,19-43,61 0,89-11,21 0,38-10,37 0,15-2,73 0,05-1,94
Рестеноз ВСА (>60%), потребовавший выполнение рекЭЭ, n (%)	37 (7,85)	12 (1,4)	5 (0,72)	8 (2,4)	$P_{\text{общ}}<0,0001$ $P_{1-2}<0,0001$ $P_{1-3}<0,0001$ $P_{1-4}=0,0014$ $P_{2-3}=0,31$ $P_{2-4}=0,34$ $P_{3-4}=0,05$	6,06 11,71 3,51 1,93 0,58 0,30	3,12-11,74 4,56-30,04 1,61-7,65 0,67-5,51 0,23-1,43 0,09-0,92
Комбинированная конечная точка, n (%)	39 (8,3)	14 (1,6)	6 (0,86)	9 (2,7)	$P_{\text{общ}}<0,0001$ $P_{1-2}<0,0001$ $P_{1-3}<0,0001$ $P_{1-4}=0,0014$ $P_{2-3}=0,27$ $P_{2-4}=0,33$ $P_{3-4}=0,04$	5,48 10,32 3,30 1,88 0,60 0,31	2,94-10,22 4,33-24,59 1,57-6,91 0,71-4,92 0,25-1,40 0,11-0,90

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КЭЭ — каротидная эндоартерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

пожилого возраста и мужского пола. Каждый третий перенес ОНМК/ТИА в анамнезе. У каждого пятого был диагностирован мультифокальный атеросклероз с поражением трех артериальных бассейнов (табл. 2).

По результатам ангиографии в каждом десятом случае было визуализировано двустороннее гемодинамически значимое поражения ВСА. При этом стеноз последней чаще всего превышал 80% (табл. 3).

Время имплантации заплаты и время пережатия ВСА было ожидаемо статистически большим в 3 и 4 группах (табл. 3).

Результаты

В госпитальном послеоперационном периоде летальных исходов и ИМ зафиксировано не было. В 1 группе статистически чаще развивалось кровоте-

ние по ходу анастомоза ($p<0,0001$) и ОНМК ($p=0,02$) ввиду развития тромбоза ВСА. Таким образом, комбинированная конечная точка показала наибольшие значения в этой когорте больных (табл. 4).

В отдаленном периоде наблюдения статистически значимых различий по частоте летальных исходов, ИМ получено не было. Однако рестеноз ВСА, потребовавший повторной КЭЭ, и обусловленные им ОНМК/ТИА чаще диагностировались в 1 группе больных. Таким образом, комбинированная конечная точка также показала наибольшие значения в этой когорте пациентов (табл. 5).

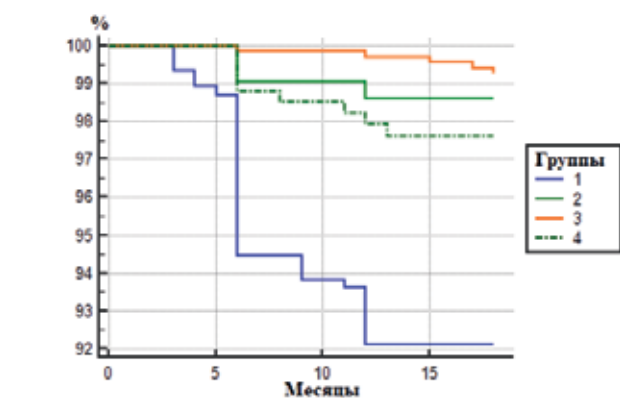
По данным анализа кривых Каплана-Мейера развитие рестеноза чаще всего было визуализировано через 6 мес. после КЭЭ во всей выборке. При этом по данным Logrank test, во 2, 3 и 4 группах потеря

Таблица 6

Риск (ОР) развития рестеноза ВСА в каждой группе пациентов, в отдаленном периоде наблюдения

Группа	1	2	3	4
1	–	0,1717 95% ДИ 0,08544-0,3451	0,08916 95% ДИ 0,04309-0,1845	0,2938 95% ДИ 0,1235-0,6990
2	5,8238 95% ДИ 2,8980-11,7038	–	0,5192 95% ДИ 0,2806-0,9608	1,7111 95% ДИ 0,7879-3,7160
3	11,2162 95% ДИ 5,4210-23,2066	1,9259 95% ДИ 1,0408-3,5638	–	3,2954 95% ДИ 1,4780-7,3475
4	3,4036 95% ДИ 1,4305-8,0980	0,5844 95% ДИ 0,2691-1,2692	0,3035 95% ДИ 0,1361-0,6766	–

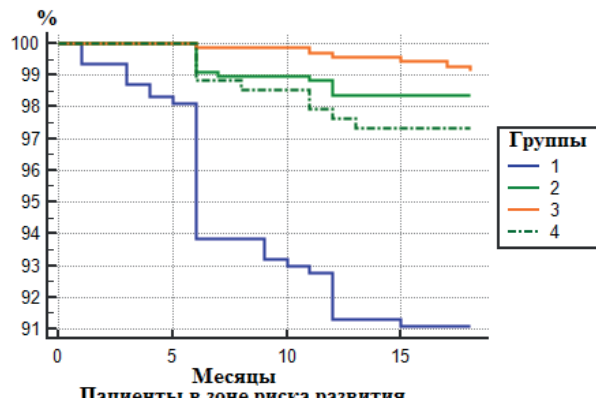
Сокращение: ДИ — доверительный интервал.



Пациенты в зоне риска развития рестеноза

Группа 1	471	465	442	434
Группа 2	865	865	857	853
Группа 3	692	692	691	689
Группа 4	338	338	333	330

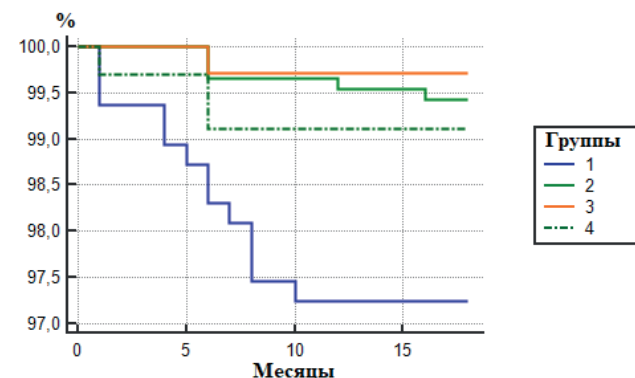
Рис. 2. Выживаемость, свободная от развития рестеноза зоны реконструкции.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Пациенты в зоне риска развития комбинированной конечной точки

471	462	438	429
865	865	856	851
692	692	691	688
338	338	333	329

Рис. 4. Выживаемость, свободная от комбинированной конечной точки.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Пациенты в зоне риска развития ОНМК/ТИА

471	465	458	458
865	865	862	861
692	692	690	690
338	337	335	335

Рис. 3. Выживаемость, свободная от развития ОНМК/ТИА.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

просвета сосуда визуализировалась статистически реже ($p < 0,0001$) (рис. 2).

При проведении анализа ОР выявлено, что наибольший риск развития рестеноза ВСА в отдаленном периоде наблюдения более характерен для 1 группы пациентов (табл. 6).

Ввиду того, что причина всех ОНМК/ТИА в отдаленном периоде наблюдения была обусловлена развитием рестеноза ВСА, по данным анализа кривых Каплана-Мейера и Logrank test ($p = 0,0001$) статистически чаще данное осложнение развивалось в 1 группе больных (рис. 3).

Соответственно, при проведении анализа ОР наблюдался такой же тренд: наибольший риск развития ОНМК/ТИА в отдаленном периоде был более характерен для 1 группы пациентов (табл. 7).

В результате представленных исходов, по совокупности осложнений, комбинированная конечная точка на основе анализа кривых Каплана-Мейера и Logrank test ($p < 0,0001$) показала наибольшие значения в 1 группе пациентов (рис. 4).

Таблица 7

Риск (ОР) развития ОНМК/ТИА в каждой группе пациентов, в отдаленном периоде наблюдения

Группа	1	2	3	4
1	–	0,2070 95% ДИ 0,06612-0,6479	0,1035 95% ДИ 0,03148-0,3401	0,3188 95% ДИ 0,07707-1,3190
2	4,8313 95% ДИ 1,5433-15,1240	–	0,4999 95% ДИ 0,1816-1,3758	1,5404 95% ДИ 0,4305-5,5118
3	9,6648 95% ДИ 2,9403-31,7681	2,0005 95% ДИ 0,7268-5,5058	–	3,0814 95% ДИ 0,8242-11,5206
4	3,1365 95% ДИ 0,7582-12,9758	0,6492 95% ДИ 0,1814-2,3230	0,3245 95% ДИ 0,08680-1,2133	–

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 8

Риск (ОР) развития комбинированной конечной точки в каждой группе пациентов, в отдаленном периоде наблюдения

Группа	1	2	3	4
1	–	0,1752 95% ДИ 0,09113-0,3367	0,09348 95% ДИ 0,04734-0,1846	0,2891 95% ДИ 0,1285-0,6503
2	5,7089 95% ДИ 2,9702-10,9729	–	0,5337 95% ДИ 0,3004-0,9481	1,6502 95% ДИ 0,7998-3,4048
3	10,6971 95% ДИ 5,4169-21,1241	1,8738 95% ДИ 1,0548-3,3287	–	3,0920 95% ДИ 1,4624-6,5378
4	3,4596 95% ДИ 1,5378-7,7829	0,6060 95% ДИ 0,2937-1,2503	0,3234 95% ДИ 0,1530-0,6838	–

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

При расчете ОР развития комбинированной конечной точки, последняя стала наиболее вероятной также для 1 группы больных (табл. 8).

Обсуждение

Несмотря на то, что в 4 группе пациентов наблюдались самые большие временные показатели имплантации заплаты и пережатия ВСА, на частоту послеоперационного ОНМК/ТИА это не повлияло. Во многом такое обстоятельство обусловлено рутинным применением метода измерения ретроградного давления во ВСА как показателя компенсаторных возможностей головного мозга. Однако результаты исследования под руководством академика РАН Барбараш Л. С. показали, что пережатие ВСА >30 мин является предиктором развития летального исхода в данной когорте больных [17]. Это значение было превышено только в 4 группе больных ($34,1 \pm 2,7$ мин), что демонстрирует высокий риск развития ишемических событий при скорости выполнения сосудистого анастомоза, равной 1 стежку в 5 сек.

С одной стороны, проблему риска интраоперационного инсульта, обусловленного длительным пережатием ВСА, можно было бы исключить рутинным применением временного шунта [18–22]. И действующие рекомендации не ограничивают возможность использовать последний в таком режиме [13]. Однако

по данным ряда публикаций установка временного шунта часто сопровождается развитием дистальной эмболии, не всегда с явным неврологическим дефицитом [18, 20–23]. В такой ситуации речь идет о "немых" ОНМК, получивших особенно детальное изучение в работе Виноградова Р. А. и др. [24]. При этом последующий перифокальный отек подобных образований все-таки может индуцировать легкую неврологическую симптоматику, которая в ряде случаев остается не замеченной [24–26]. Поэтому установка временного шунта является небезопасной манипуляцией и должна реализовываться только сугубо селективно, при наличии сниженных показателей компенсаторных возможностей коллатерального кровообращения головного мозга [20–24, 26].

Анализируя госпитальные результаты, следует учесть, что все 3 ОНМК в 1 группе (с максимальными скоростными показателями выполнения анастомоза) произошли по причине тромбоза ВСА. Генез последнего был обусловлен отслойкой интимы за зоной эндартерэктомии. Во всех случаях была выполнена ревизия области реконструкции с открытой тромбэктомией и пуском кровотока. Отсутствие подобных осложнений в других группах, при равных характеристиках поражения сосудов, демонстрирует вероятные технические погрешности выполнения эндартерэктомии [27].

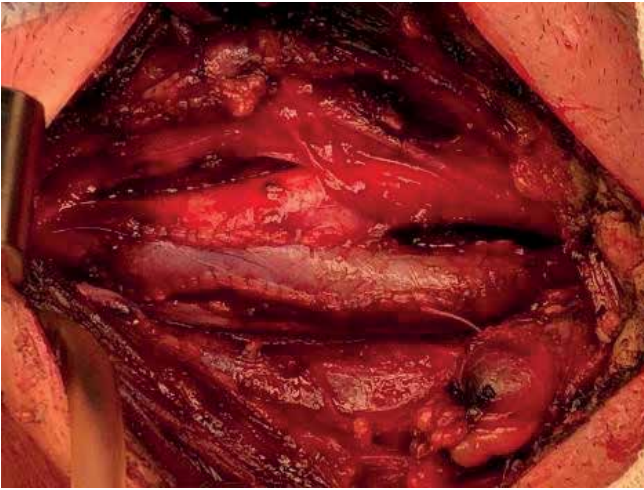


Рис. 5. Техническая погрешность при выполнении анастомоза со скоростью 1 стежок в 2 сек — деформация края заплаты в виде восьмерки.

Другой особенностью выполнения имплантации заплаты со скоростью 1 стежок в 2 сек является не всегда прямолинейный шов. Так, несмотря на то, что рестеноз зоны реконструкции по данным послеоперационного цветного дуплексного сканирования не выявляется, операторы могут допускать различный захват размера заплаты при выполнении стежка. В такой ситуации вид границы анастомоза приобретает форму восьмерки (рис. 5).

Такая деформация в любом случае может быть рассмотрена как техническая погрешность, что повлияет на особенности гемодинамики зоны реконструкции, с созданием зоны застоя и турбулентности. В конечном итоге финалом подобной реконструкции станет гиперплазия неоинтимы и рестеноз ВСА [28-30].

Еще одним интраоперационным осложнением при выполнении 1 стежка в 2 сек, которое обращает на себя внимание, является статистически более высокая частота кровотечения по ходу анастомоза после пуска кровотока. Данное событие является предиктором развития ОНМК/ТИА в 30-дневном послеоперационном периоде. Авторы объясняют эту закономерность более высоким риском развития рестеноза ВСА после наложения вторичных швов по ходу анастомоза [31]. Данная особенность обусловлена тем, что хирург, предпочитая сохранять определенную скорость выполнения шва, не стремится выполнять шов поперечно-перпендикулярно краю стенки артерии, добиваясь "меньшего временного результата пережатия артерий". Следовательно, анастомоз становится негерметичным и требует наложения вторичных швов (рис. 6).

Подобная манипуляция будет также деформировать зону реконструкции и, без формирования рестеноза в раннем послеоперационном периоде создаст, по вышеперечисленным причинам, условия для рис-

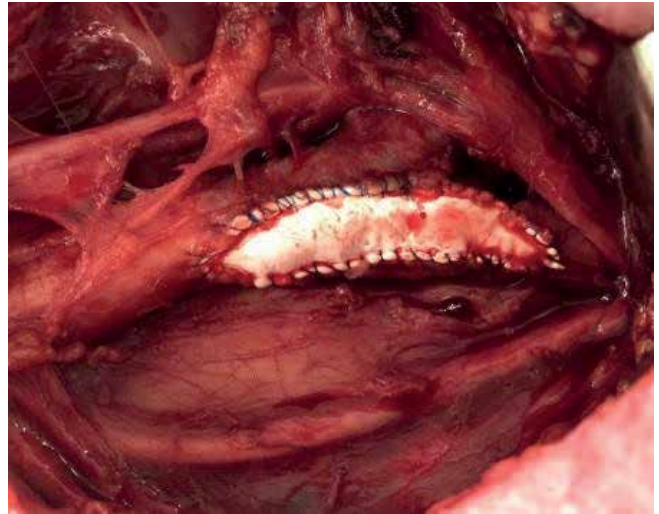


Рис. 6. Негерметичный анастомоз по причине наложения стежков, не перпендикулярных краю стенки, требующий наложения вторичных швов для остановки кровотечения.

ка потери просвета сосуда по причине гиперплазии неоинтимы уже через полгода [28-30]. Как показали результаты отдаленного наблюдения пациентов, именно в 1 группе больных наблюдаются статистически более высокие показатели рестеноза ВСА, требующего повторной операции и ОНМК/ТИА, обусловленных данным состоянием (табл. 5).

Нужно отметить, что в каждом десятом случае ($n=47$) при наложении анастомоза со скоростью 1 стежок в 2 сек было зафиксировано прорезывание шва "на носике" заплаты с формированием дефекта стенки артерии. Причина данной технической погрешности заключалась в широком захвате стенки артерии (>2 мм) с последующим натягом нити при выполнении шва. Во всех случаях ($n=12$), когда накладывался вторичный поперечный шов на созданный дефект, в отдаленном периоде наблюдения был зафиксирован гемодинамически значимый рестеноз ВСА в области "носика заплаты", несмотря на то, что по результатам послеоперационного цветного дуплексного сканирования данных за потерю просвета сосуда получено не было. Этот факт также объясняется гиперплазией неоинтимы по уже перечисленным выше причинам [28-30]. В 35 случаях на место дефекта была имплантирована дополнительная мини-заплата, что не сопровождалось формированием рестеноза в среднеотдаленном и отдаленном периодах наблюдения (рис. 7).

Таким образом, подобная манипуляция стала превентивным фактором, позволяющим предотвращать изменение гемодинамики зоны реконструкции в результате сужения просвета артерии путем наложения вторичных швов "на носике" заплаты [32].

Необходимо отметить, что при дополнительном (анонимном) опросе 6 хирургов, выполняющих со-



Рис. 7. Имплантация мини-заплаты при формировании дефекта артерии "на носике" заплаты.

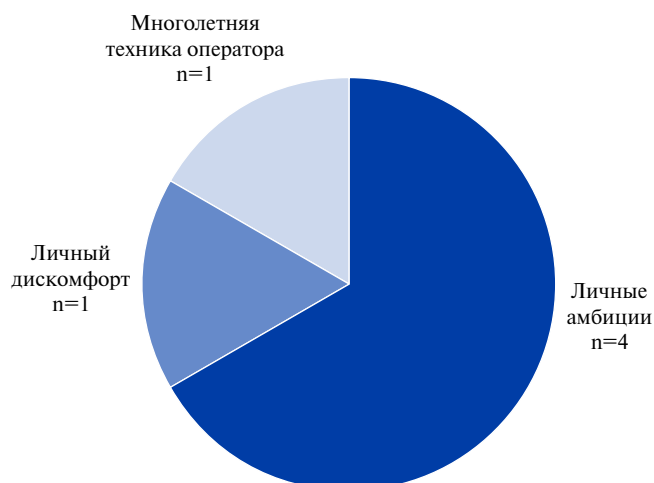


Рис. 8. Причины выполнения сосудистого анастомоза со скоростью 1 стежок в 2 сек по данным анонимного опроса.

судистый шов со скоростью 1 стежок в 2 сек, было выявлено, что причиной данного темпа чаще всего являются личные амбиции оператора "показать, что я оперирую быстрее всех". Такое поведение не может соответствовать интересам пациента и должно быть идентифицировано психологическим тестированием хирургического персонала с целью дальнейших управленческих решений по поводу устранения/дополнительного обучения персонала (рис. 8).

Другой причиной стремления оперировать "быстро", которая обращает на себя внимание, является личный дискомфорт оператора, обусловленный излишним потоотделением со лба и всего тела ввиду высокого психологического напряжения. На подобные ситуации также необходимо обращать внимание с целью введения вспомогательной влаговпитывающей амуниции, а также дополнительного осмотра хирурга медицинской комиссией с целью определения профессиональной пригодности.

Таким образом, это первое исследование, проанализировавшее результаты КЭЭ в зависимости от скорости выполнения анастомоза. Является вполне логичным тот факт, что чем дольше будет пережата ВСА, тем дольше головной мозг будет находиться в условиях неполноценной гемоциркуляции [33-37]. Соответственно, риск развития интраоперационного ишемического события будет также возрастать [38-40]. Однако мы доказали, что длительное пережатие ВСА не сопровождается повышением частоты формирования ОНМК/ТИА. Напротив, максимально быстрые скоростные показатели "технического мастерства" (1 стежок в 2 сек) характеризуются такими неблагоприятными событиями, как тромбоз ВСА, кровотечение, рестеноз зоны реконструкции и обу-

словленные им ОНМК/ТИА. В конечном итоге подобный подход является совершенно неоправданным. И, как следует из наших наблюдений, высокая скорость выполнения анастомоза совершенно не связана с возрастными показателями хирурга, а чаще всего характеризуются личными психологическими "домыслами" и амбициями оператора, которые должны быть идентифицированы и вовремя ликвидированы. Опытные же сосудистые хирурги (стаж ≥ 11 лет) стремятся выполнять анастомоз со средними скоростями — 1 стежок в 3 или 4 сек, что сопровождается наименьшей частотой осложнений и может быть рекомендовано как эталон.

Заключение

1. Выполнение сосудистого шва со скоростью 1 стежок в 2 сек сочетается с повышенным риском интраоперационного тромбоза ВСА, кровотечения по ходу анастомоза, ОНМК/ТИА, а также рестеноза и обусловленных им ОНМК/ТИА в отдаленном периоде наблюдения.

2. Выполнение сосудистого шва со скоростью 1 стежок в 5 сек не сопровождается увеличением частоты госпитальных ОНМК/ТИА, несмотря на максимальное время пережатия ВСА относительно других групп пациентов.

3. Выполнение сосудистого шва со скоростью 1 стежок в 3 или 4 сек характеризуется наименьшей частотой развития всех осложнений на госпитальном и отдаленном этапах послеоперационного наблюдения.

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

Литература/References

- Kazantsev AN, Lider RY, Korotkiikh AV, et al. Effects of different types of carotid endarterectomy on the course of resistant arterial hypertension. *Vascular*. 2022;17085381221140620. doi:10.1177/17085381221140620.
- Vachev AN, Frolova EV, Sevryukova VN, et al. Arterial hypertension after carotid endarterectomy and stenting of the internal carotid artery. *Angiology and vascular surgery*. 2022;28(3):68-76. (In Russ.) Вачёв А. Н., Фролова Е. В., Севрюкова В. Н. и др. Артериальная гипертензия после каротидной эндартэктомии и стентирования внутренней сонной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2022;28(3):68-76. doi:10.33029/1027-6661-2022-28-3-68-76.
- Kazantsev AN, Khasanova DD, Alpatskaya AD, et al. CAROTIDSCORE.RU — risk stratification of complications after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5031. (In Russ.) Казанцев А. Н., Хасанова Д. Д., Алпацкая А. Д. и др. CAROTIDSCORE.RU — стратификация риска осложнений после каротидной эндартэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5031. doi:10.15829/1560-4071-2022-5031.
- Yarikov AV, Shpagin MV, Mukhin AS, et al. Immediate and long-term results of two methods of eversion carotid endarterectomy. *Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2022;8:615-26. (In Russ.) Яриков А. В., Шпагин М. В., Мухин А. С. и др. Ближайшие и отдаленные результаты двух способов эверсионных каротидных эндартэктомий. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2022;8:615-26. doi:10.33920/med-01-2208-06.
- Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Adyrkhaev ZA, et al. Does the method of carotid reconstruction affect the immediate results of the intervention? *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(3):81-91. (In Russ.) Покровский А. В., Белоярцев Д. Ф., Аддырхаев З. А. и др. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(3):81-91.
- Pokrovsky AV, Beloyartsev DF. Significance of carotid endarterectomy in the prevention of ischemic brain damage. *Journal of Neurology and Psychiatry*. C. C. Korsakov. 2015;115(9-2):4-14. (In Russ.) Покровский А. В., Белоярцев Д. Ф. Значение каротидной эндартэктомии в предупреждении ишемических повреждений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015;115(9-2):4-14. doi:10.17116/jnevro2015115924-14.
- Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, et al. Hospital results of surgical, endovascular and combined methods of treatment of patients with combined lesions of the coronary and internal carotid arteries. *Endovascular surgery*. 2020;7(1):34-43. (In Russ.) Алякян Б. Г., Покровский А. В., Карапетян Н. Г. и др. Госпитальные результаты хирургического, эндоваскулярного и комбинированного методов лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2020;7(1):34-43. doi:10.24183/2409-4080-2020-7-1-34-43.
- Gavrilenko AV, Kravchenko AA, Kuklin AV. Surgical prevention of cerebral ischemia progression in patients after stroke. *Surgery. Journal them. N. I. Pirogov*. 2022;2:45-9. (In Russ.) Гавриленко А. В., Кравченко А. А., Кушлин А. В. Хирургическая профилактика прогрессирования ишемии головного мозга у пациентов после инсульта. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2022;2:45-9. doi:10.17116/hirurgia20220245.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Comparative results of classical and eversion carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(6):550-5. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Лидер Р. Ю. и др. Сравнительные результаты классической и эверсионной каротидной эндартэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(6):550-5. doi:10.17116/kardio2013061550.
- Chernyavsky AM, Stolyarov MS, Starodubtsev VB, et al. Comparative long-term results of carotid endarterectomy operations with plastics of xenopericardial patches treated with diuretic compounds and autoveins. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2007;4:46-50. (In Russ.) Чернявский А. М., Столяров М. С., Стародубцев В. Б. и др. Сравнительные долгосрочные результаты операций каротидной эндартэктомии с пластикой заплатами из ксеноперикарда, обработанного диуретическими соединениями, и аутовенами. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007;4:46-50.
- Belov YuV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, et al. Ten-year long-term results of classical and eversion carotid endarterectomy. multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4742. (In Russ.) Белов Ю. В., Казанцев А. Н., Виноградов Р. А. и др. Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндартэктомии. многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4742. doi:10.15829/1560-4071-2021-4742.
- Belov YuV, Kazantsev AN, Vinogradov RA. Long-term results of carotid endarterectomy and carotid angioplasty with stenting in patients with a high bifurcation of the common carotid artery. results of a multicenter study. *N. N. Burdenko*. 2022;86(3):6-16. (In Russ.) Белов Ю. В., Казанцев А. Н., Виноградов Р. А. и др. Отдаленные результаты каротидной эндартэктомии и каротидной ангиопластики со стентированием у пациентов с высоким расположением бифуркации общей сонной артерии. результаты многоцентрового исследования. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. 2022;86(3):6-16. doi:10.17116/neiro2022860316.
- Belov YuV, Kazantsev AN, Kravchuk VN, et al. Features of Carotid Endarterectomy in Russia. How do we Resolution Issues? *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(9):101272. doi:10.1016/j.cprcardiol.2022.101272.
- Rosseikin EV, Voevodin AB, Radzhabov DA, et al. Internal carotid artery autotransplantation in patients with high prevalence of atherosclerotic plaque. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(1):104-10. (In Russ.) Россейкин Е. В., Воеводин А. Б., Раджабов Д. А. и др. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии у пациентов с высоким распространением атеросклеротической бляшки. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):104-10.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA. The problem of choosing the method of revascularization in case of combined lesions of the coronary and carotid arteries. review of current recommendations and a series of articles. *Emergency medical care. Journal them. N. V. Sklifosovsky*. 2022;11(1):147-57. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Ерофеев А. А. и др. Проблема выбора метода реваскуляризации при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий. обзор действующих рекомендаций и серии статей. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского*. 2022;11(1):147-57. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157.
- Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(3):107-12. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Борисов В. Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.
- Maleva OV, Trubnikova OA, Syrova ID, et al. The incidence of postoperative cognitive dysfunction after simultaneous surgery on the coronary and internal carotid arteries in asymptomatic cerebral atherosclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry*. C. C. Korsakov. 2020;120(3-2):5-12. (In Russ.) Малева О. В., Трубникова О. А., Сырова И. Д. и др. Частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции после симультанной операции на коронарных и внутренних сонных артериях при асимптомном течении церебрального атеросклероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020;120(3-2):5-12. doi:10.17116/jnevro20201200325.
- Bockeria LA, Bakhmetyev AS, Kovalenko VI, et al. Choice of the method of carotid endarterectomy in atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Annals of Surgery*. 2017;22(5):265-71. (In Russ.) Бокерия Л. А., Бахметьев А. С., Коваленко В. И. и др. Выбор метода каротидной эндартэктомии при атеросклеротическом поражении внутренней сонной артерии. *Анналы хирургии*. 2017;22(5):265-71. doi:10.18821/1560-9502-2017-22-5-265-271.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Artyukhov SV. Hybrid revascularization of the brain and myocardium: which carotid endarterectomy is preferable? *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021;15(4):15-26. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Артюхов С. В. и др. Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: какая каротидная эндартэктомия предпочтительнее? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(4):15-26. doi:10.54101/ACEN.2021.4.2.
- Gavrilenko AV, Kuklin AV, Fomina VV. Classical and eversion carotid endarterectomy in patients with stenosis of the internal carotid artery. *Surgery*. 2018;2:87-92. (In Russ.) Гавриленко А. В., Кушлин А. В., Фомина В. В. Классическая и эверсионная каротидная эндартэктомия у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2018;2:87-92. doi:10.17116/hirurgia2018287-92.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Vinogradov RA. Multicenter study: outcomes of carotid endarterectomy depending on the configuration of the circle of Willis. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I. P. Pavlova*. 2021;29(3):397-409. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Виноградов Р. А. и др. Многоцентровое исследование: исходы каротидной эндартэктомии в зависимости от конфигурации Виллизиева круга. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2021;29(3):397-409. doi:10.17816/PAVLOVJ61088.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA. Prolonged lesion of the internal carotid artery: six types of reconstruction. results of a multicenter study. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(5):354-69. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Ерофеев А. А. и др. Протяженное поражение внутренней сонной артерии: шесть видов реконструкции. результаты многоцентрового исследования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):354-69.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. Hospital and mid-term outcomes. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(3):70-9. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Лидер Р. Ю. и др. Гломус-сберегающая каротидная эндартэктомия по А. Н. Казанцеву. Госпитальные и среднесрочные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):70-9. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.
- Vinogradov RA, Matusevich VV. The results of the use of glomus-preserving carotid endarterectomy. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(4):467-8. (In Russ.) Виноградов Р. А., Матусевич В. В. Результаты применения гломуссохраняющих каротидных эндартэктомий. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(4):467-8.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Emergency glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. Emergency medical care. *Journal them. N. V. Sklifosovsky*. 2020;9(4):494-503. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Лидер Р. Ю. и др. Экстренная гломус-сберегающая каротидная эндартэктомия по

- A. H. Казанцеву. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. 2020;9(4):494-503. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-4-494-503.
26. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Carotid endarterectomy: a three-year follow-up in a single-center registry. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(3):101-8. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Каротидная эндаРТерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):101-8.
 27. Lysenko AV, Belov YuV, Katkov AI, et al. Surgical treatment of false aneurysm of the internal carotid artery after carotid endarterectomy. *Surgery*. 2016;7:80-4. (In Russ.) Лысенко А. В., Белов Ю. В., Катков А. И. и др. Хирургическое лечение ложной аневризмы внутренней сонной артерии после каротидной эндаРТерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2016;7:80-4. doi:10.17116/hirurgia2016780-84.
 28. Fokin AA, Kuvatov AV, Rodnyansky DV, et al. Comparative direct results of using a widening patch made of various materials for carotid endarterectomy. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(1):140-2. (In Russ.) Фокин А. А., Куватов А. В., Роднянский Д. В. и др. Сравнительные непосредственные результаты использования расширяющей заплаты из различных материалов при каротидной эндаРТерэктомии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011;4(1):140-2.
 29. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN. Progression of precerebral atherosclerosis and predictors of ischemic complications in cardiac surgery patients. *Surgery. Journal them. N. I. Pirogov*. 2020;7:31-8. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Прогрессирование прецеребрального атеросклероза и предикторы ишемических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;7:31-8. doi:10.17116/hirurgia202007131.
 30. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Eversion carotid endarterectomy: transposition of the internal carotid artery over the hypoglossal nerve. *Surgery. Journal them. N. I. Pirogov*. 2021;6:63-71. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. Эверсионная каротидная эндаРТерэктомия: транспозиция внутренней сонной артерии над подъязычным нервом. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2021;6:63-71. doi:10.17116/hirurgia202106163.
 31. Danilovich AI, Tarasov RS. Percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in a hybrid and staged regimen: a description of clinical observations (case report). *Diagnostic and interventional radiology*. 2020;14(3):73-80. (In Russ.) Данилович А. И., Тарасов Р. С. Чрескожное коронарное вмешательство и каротидная эндаРТерэктомия в гибридном и поэтапном режиме: описание клинических наблюдений (клиническое наблюдение). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2020;14(3):73-80. doi:10.25512/DIR.2020.14.3.08.
 32. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE. Choice of the optimal method of revascularization in complete steal syndrome. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(2):195-201. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. Выбор оптимального метода реваскуляризации при полном стил-синдроме. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(2):195-201. doi:10.17116/kardio202114021195.
 33. Kazantsev AN, Khubulava GG, Kravchuk VN, et al. Evolution of carotid endarterectomy. Literature review. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(4):22-32. (In Russ.) Казанцев А. Н., Хубулава Г. Г., Кравчук В. Н. и др. Эволюция каротидной эндаРТерэктомии. Обзор литературы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):22-32. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-22-32.
 34. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA. Multicenter study on the results of carotid endarterectomy in different age groups with the analysis of predictors of complications. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(4):280-91. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Ерофеев А. А. и др. Многоцентровое исследование по изучению результатов каротидной эндаРТерэктомии в разных возрастных группах с анализом предикторов осложнений. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(4):280-91. doi:10.17116/kardio202114041280.
 35. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. "Chick-chirik" carotid endarterectomy. *Bulletin of the NCSSH them. A. N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2020;21(4):414-28. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. "Чик-чирик" каротидная эндаРТерэктомия. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2020;21(4):414-28. doi:10.24022/1810-0694-2020-21-4-414-428.
 36. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged regimens. *Angiology and vascular surgery*. 2019;25(1):101-7. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндаРТерэктомии в гибридном и поэтапном режиме. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(1):101-7. doi:10.33529/angio2019114.
 37. Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М. А., Иртыуга О. Б., Янишевский С. Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
 38. Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Risk factors for adverse outcomes of various surgical strategies for the treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and carotid arteries in the 30-day postoperative period. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2018;22(1):36-48. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Иванов С. В. и др. Факторы риска неблагоприятного исхода различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий в 30-дневном послеоперационном периоде. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(1):36-48. doi:10.21688/1681-3472-2018-1-36-48.
 39. Kazantsev AN, Chernyavsky MA, Vinogradov RA, et al. Implantation of a long biological patch during classical carotid endarterectomy with extended atherosclerotic lesion. long-term results. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2021;23(1):112-24. (In Russ.) Казанцев А. Н., Чернявский М. А., Виноградов Р. А. и др. Имплантация длинной биологической заплаты во время классической каротидной эндаРТерэктомии при протяженном атеросклеротическом поражении. отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):112-24. doi:10.15825/1995-1191-2021-1-112-124.
 40. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Prediction of restenosis after carotid endarterectomy by computer simulation. *Emergency medical care. Journal them. N. V. Sklifosovsky*. 2021;10(2):401-7. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Захаров Ю. Н. и др. Прогнозирование рестеноза после каротидной эндаРТерэктомии методом компьютерного моделирования. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского*. 2021;10(2):401-7. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-2-401-407.

Госпитальные исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19

Чашин М. Г.^{1,2}, Стрелкова А. В.¹, Горшков А. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Изучить клинико-anamnestические характеристики и госпитальные исходы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), по сравнению с ранее неинфицированными пациентами с ИМнST.

Материал и методы. В проспективное исследование включен 181 пациент, проходивший лечение по поводу ИМнST. Больные разделялись на 2 группы, в зависимости от титра IgG к SARS-CoV-2: в основную группу вошли 62 серопозитивных пациента, в контрольную группу — 119 серонегативных пациентов без COVID-19 в анамнезе. Проводились сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы исследования, включая электрокардиографию, эхокардиографию, коронароангиографию. Проанализированы летальность и частота развития осложнений ИМнST на госпитальном этапе.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 62,6±12,3 лет. Подавляющее большинство составляли мужчины (69,1% (n=125)). Медиана срока от начала клинических проявлений COVID-19 до развития ИМнST составила 60,00 [45,00; 83,00] дней. По выраженности явлений недостаточности кровообращения пациенты обеих групп были сопоставимы (p>0,05). В результате коронароангиографии установлено, что у пациентов основной группы значительно реже регистрировался кровоток в инфаркт-связанной артерии (Thrombolysis In Myocardial Infarction) TIMI 0-1 (62,9% (n=39) vs 77,3% (n=92), p=0,0397). Пациенты основной группы демонстрировали более низкую концентрацию лейкоцитов (9,30*10⁹/л [7,80; 11,40] vs 10,70*10⁹/л [8,40; 14,00], p=0,0065), более высокие уровни С-реактивного белка (21,5 мг/л [9,1; 55,8] vs 10,2 мг/л [5,1; 20,5], p=0,0002) и тропонина I (9,6 нг/мл [2,2; 26,0] vs 7,6 нг/мл [2,2; 11,5], p=0,0486). Летальный исход зафиксирован у 6,5% (n=4) случаев в основной группе и 8,4% (n=10) в контрольной (p=0,6409). По частоте развития осложнений (рецидив ИМ, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада, нарушение мозгового кровообращения, желудочно-кишечные кровотечения) в период госпитализации обе группы были сопоставимы (p>0,05).

Заключение. Пациенты с ИМнST, перенесшие COVID-19, несмотря на более отягощенный анамнез и более высокие уровни С-реактивного белка и тропонина I, по сравнению с больными ИМнST без COVID-19, по клиническому статусу, частоте развития осложнений и госпитальной летальности достоверно не различались.

Ключевые слова: COVID-19, инфаркт миокарда, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. П. Демидова, Москва, Россия.

Чашин М. Г. — врач-кардиолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Стрелкова А. В.* — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0003-4789-1640, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

strelkovaanya@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛИС-1 — люберецкое исследование смертности-1, ЛИС-3 — люберецкое исследование смертности-3, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, РЕКОРД-3 — Российский независимый регистр ОКС-3, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, BCIS — British Cardiovascular Intervention Society, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COVID-ACS — International Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19, MINAP — Myocardial Ischaemia National Audit Project, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, STEMI — ST-elevation myocardial infarction, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Рукопись получена 06.11.2022

Рецензия получена 13.11.2022

Принята к публикации 29.12.2022



Для цитирования: Чашин М. Г., Стрелкова А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Госпитальные исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5278. doi:10.15829/1560-4071-2023-5278. EDN FPNZUJ

In-hospital outcomes of ST elevation myocardial infarction in post-COVID-19 patients

Chashchin M. G.^{1,2}, Strelkova A. V.¹, Gorshkov A. Yu.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To study clinical and anamnestic data, as well as in-hospital outcomes in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) with prior coronavirus disease 2019 (COVID-19) compared with previously uninfected STEMI patients.

Material and methods. This prospective study included 181 patients treated for STEMI. The patients were divided into 2 groups, depending on the anti-SARS-CoV-2 IgG titer as follows: the main group included 62 seropositive patients, while the control group — 119 seronegative patients without prior COVID-19. Anamnesis, clinical and paraclinical examination, including electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, were performed. Mortality and incidence of STEMI complications at the hospital stage were analyzed.

Results. The mean age of the patients was 62,6±12,3 years. The vast majority were men (69,1% (n=125)). The median time from the onset of COVID-19

manifestations to STEMI was 60,00 [45,00; 83,00] days. According to, the patients of both groups were comparable the severity of circulatory failure (p>0,05). Coronary angiography found that in patients of the main group, Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) score of 0-1 in the infarct-related artery was recorded much less frequently (62,9% (n=39) vs, 77,3% (n=92), p=0,0397). Patients of the main group demonstrated a lower concentration of leukocytes (9,30*10⁹/l [7,80; 11,40] vs 10,70*10⁹/l [8,40; 14,00], p=0,0065), higher levels of C-reactive protein (21,5 mg/L [9,1; 55,8] vs 10,2 mg/L [5,1; 20,5], p=0,0002) and troponin I (9,6 ng/mL [2,2; 26,0] vs 7,6 ng/mL [2,2; 11,5], p=0,0486). Lethal outcome was recorded in 6,5% (n=4) of cases in the main group and 8,4% (n=10) in the control group (p=0,6409). Both groups were comparable in terms of the incidence of complications (recurrent myocardial infarction, ventricular fibrillation, complete

atrioventricular block, stroke, gastrointestinal bleeding) during hospitalization ($p > 0.05$).

Conclusion. Patients with STEMI after COVID-19, despite a more burdened history and higher levels of C-reactive protein and troponin I, compared with STEMI patients without COVID-19, did not differ significantly in clinical status, morbidity, and in-hospital mortality.

Keywords: COVID-19, myocardial infarction, ST elevation myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²V. P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Strelkova A. V.* ORCID: 0000-0003-4789-1640, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
strelkovaanya@mail.ru

Received: 06.11.2022 **Revision Received:** 13.11.2022 **Accepted:** 29.12.2022

For citation: Chashchin M. G., Strelkova A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. In-hospital outcomes of ST elevation myocardial infarction in post-COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5278. doi:10.15829/1560-4071-2023-5278. EDN FPNZUJ

Ключевые моменты

- Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесшие новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), характеризуются более высокой концентрацией С-реактивного белка и тропонина I, по сравнению с не болевшими.
- Факт перенесенного COVID-19 не оказывал существенного влияния на частоту развития осложнений и общую летальность на госпитальном этапе.
- Период симптоматического COVID-19 сопряжен с более высоким риском развития кардиальных осложнений, в т.ч. инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Key messages

- Patients with ST-segment elevation myocardial infarction after coronavirus disease 2019 (COVID-19) have higher concentrations of C-reactive protein and troponin I than uninfected patients.
- The fact of prior COVID-19 had no significant effect on the incidence of complications and all-cause in-hospital mortality.
- The period of symptomatic COVID-19 is associated with a higher risk of cardiac complications, including ST-segment elevation myocardial infarction.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVIrus Disease-2019) оказала существенное влияние на системы здравоохранения всех стран. Несмотря на постоянные мутации коронавируса и пройденные волны распространения различных штаммов как с тяжелым течением, так и с более легким, характерным для преобладающих на данный момент подвидов штамма "Омикрон", остается актуальным вопрос патологических эффектов, которые оказывает COVID-19 на организм человека в целом и на сердечно-сосудистую систему в частности. Не вызывает сомнений потенциальное негативное влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на течение COVID-19, приводящее к высокой частоте развития осложнений [1]. Течение COVID-19 может сопровождаться не только обострением хронических сердечно-сосудистых заболеваний, но и, в ряде случаев, может стать причиной развития инфаркта миокарда (ИМ) [2]. В литературе приводятся данные о высоком риске развития острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, инфицированных COVID-19 [3]. При этом течение ОКС

сопряжено с более неблагоприятными исходами. Результаты, полученные в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП [4], указывают на высокий уровень смертности среди перенесших COVID-19 (4,2%) в течение 12 мес. после выписки из стационара, при этом в 53% случаев летальный исход наступал в первые 90 дней. Полученные данные могут свидетельствовать о сохранении фонового воспалительного процесса, эндотелиальной, микрососудистой дисфункции и протромботической активации системы гемостаза в течение длительного времени после угасания симптомов острой фазы инфекции. В настоящее время данные о течении сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде существенно ограничены. Доказанная роль хронического воспаления в патогенезе острой сердечно-сосудистой патологии и его влияние на ближайший и отдаленный прогнозы позволяет сформировать гипотезу о том, что развитие ИМ у лиц, перенесших COVID-19, может быть сопряжено с более тяжелым клиническим течением и более худшими непосредственными и отдаленными исходами.

В связи с этим актуальными исследовательскими задачами являются изучение особенностей течения и госпитальных исходов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), перенесших COVID-19, по сравнению с ранее неинфицированными пациентами.

Материал и методы

В исследование включен 181 пациент, проходивший лечение в отделении реанимации для больных кардиологического профиля ГКБ им. В. П. Демихова г. Москвы с диагнозом ИМпСТ за период с июля 2020 по март 2021гг.

Критерии включения: диагноз ИМпСТ, подтвержденный клинически, лабораторно и инструментально; отсутствие клинических проявлений острых респираторных вирусных инфекций на момент поступления в стационар; возраст пациентов старше 18 лет; согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: острое повреждение миокарда, развившееся вследствие проведения эндоваскулярного или хирургического вмешательств; гнойные и хронические воспалительные заболевания в анамнезе, признаки внебольничной пневмонии, вне зависимости от этиологии; наличие клинических или лабораторных данных, указывающих на острый период COVID-19 на момент поступления в стационар или выявившиеся в течение периода госпитализации.

Объем лечебных мероприятий соответствовал действующим стандартам оказания медицинской помощи и актуальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМпСТ Минздрава России.

Факт перенесенного COVID-19 устанавливался на основании анамнестических данных и подтверждался выписными эпикризами, а также лабораторными и инструментальными исследованиями, верифицировавшими диагноз (положительный результат полимеразной цепной реакции и/или наличие антител класса IgG к SARS-CoV-2, а также наличие характерных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки). Бессимптомные случаи COVID-19 определялись исходя из впервые выявленного повышения титра IgG к SARS-CoV-2 выше верхнего референсного значения, не сопровождающегося ранее клиническими проявлениями COVID-19 или острой респираторной инфекции. Диагноз ИМ выставлялся в соответствии с Четвёртым универсальным определением ИМ.

Таблица 1

Анамнестические и лабораторные данные пациентов с ИМпСТ, перенесших COVID-19

Показатель	Перенесшие COVID-19 (n=62)
Срок от развития COVID-19 до ИМпСТ, дни	60,00 [45,00; 83,00]
Бессимптомное течение, n (%)	21 (33,9%)
Легкое течение, n (%)	23 (37,1%)
Среднетяжелое течение, n (%)	13 (21,0%)
Тяжелое течение, n (%)	5 (8,0%)
IgM, Ед/л	0,44 [0,23; 1,23]
IgG, Ед/л	115,58 [38,25; 197,12]

Сокращения: ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

При поступлении у всех больных проводились подробный сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические и биохимические исследования крови, в т.ч. анализ уровня С-реактивного белка (СРБ), количественная оценка концентрации тропонина I, показателей гемостаза; взятие мазков из рото- и носоглотки для диагностики тестом полимеразной цепной реакции COVID-19, определение титров IgM и IgG к SARS-CoV-2; регистрировалась электрокардиограмма в 12 отведениях, выполнялись эхокардиография и коронароангиография с последующим проведением чрескожных коронарных вмешательств по показаниям.

Определение титра IgM/IgG к SARS-CoV-2 проводилось полуколичественным методом на анализаторе CL 6000i (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.; Китай) с референсными значениями для IgM <2 Ед/мл и для IgG <10 Ед/мл.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программного обеспечения Microsoft Excel (США), SPSS Statistics 26 (США). Для описания непрерывных данных с нормальным распределением использовалось среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, — медиана и интерквартильный размах ($Me [Q25\%; Q75\%]$). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные показатели описаны в виде абсолютного значения и частоты выявления признака n (%). Достоверность различий между двумя независимыми группами определялись с помощью критерия U Манна-Уитни для количественных переменных и с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для качественных переменных. Уровень статистической значимости определен на уровне $p < 0,05$.

Источник финансирования не заявляется.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 12,3$ лет. Перенесенный COVID-19 верифицирован у 34,3% ($n=62$) больных. В подавляющем большинстве COVID-19 перенесен в бессимптомной или легкой формах — 71,0% ($n=44$). Медиана срока от начала клинических проявлений COVID-19 до развития ИМпСТ составила 60,00 [45,00; 83,00] дней. Данные по клиническому течению COVID-19 представлены в таблице 1.

На основании повышения титра антител IgG к SARS-CoV-2 пациенты распределялись на две группы. В основную группу вошли 62 серопозитивных пациента, перенесших COVID-19, в группу контроля — 119 серонегативных пациентов без COVID-19 в анамнезе. Характеристика пациентов в изучаемых группах представлена в таблице 2. Предшествующую стенокардию напряжения достоверно реже отмечали пациенты основной группы ($p=0,0322$), кроме того, доля

Таблица 2

Клинико-анамнестические характеристики пациентов с ИМпСТ в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=119)	p
Мужской пол, n (%)	41 (66,1%)	84 (70,6%)	0,5380
Возраст, лет	63,9±12,7	61,9±12,0	0,1862
ИМТ, кг/м ²	30,0 [27,0; 32,0]	29,0 [27,0; 32,0]	0,4561
Курение, n (%)	8 (12,9%)	7 (5,9%)	0,1040
Отягощенная наследственность, n (%)	8 (12,9%)	22 (18,5%)	0,3377
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (77,4%)	78 (65,5%)	0,0993
Сахарный диабет, n (%)	16 (25,8%)	34 (28,6%)	0,6930
Предшествующая стенокардия, n (%)	38 (61,3%)	91 (76,5%)	0,0322
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	21 (33,9%)	26 (21,8%)	0,0800
Ранее проведенные ЧКВ, n (%)	6 (9,7%)	9 (7,6%)	0,6244
АКШ, n (%)	1 (1,6%)	4 (3,4%)	0,4958
ХОБЛ, n (%)	10 (16,1%)	13 (10,9%)	0,3184
ОНМК в анамнезе, n (%)	15 (24,2%)	11 (9,2%)	0,0065
Тромбозы глубоких вен, n (%)	2 (3,2%)	1 (0,8%)	0,2704
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (19,4%)	25 (21,0%)	0,7935

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Клинические данные пациентов с ИМпСТ при поступлении в стационар

Показатель	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=119)	p
Типичный болевой синдром, n (%)	56 (90,3%)	107 (89,9%)	0,9309
Кашель, n (%)	8 (12,9%)	7 (5,9%)	0,1040
Одышка, n (%)	22 (35,5%)	20 (16,8%)	0,0047
SpO ₂ , %	97,0 [96,0; 98,0]	96,0 [96,0; 98,0]	0,7489
САД, мм рт.ст.	132,5 [116,2; 152,8]	130,0 [120,5; 142,0]	0,5406
ДАД, мм рт.ст.	79,0 [70,2; 80,0]	77,0 [70,0; 83,0]	0,9808
ЧСС, уд./мин	74,0 [65,2; 90,0]	76,0 [69,5; 90,0]	0,7353
Killip I, n (%)	49 (79,0%)	88 (73,9%)	0,7985
Killip II, n (%)	8 (12,9%)	19 (16,0%)	
Killip III, n (%)	3 (4,8%)	5 (4,2%)	
Killip IV, n (%)	2 (3,2%)	7 (5,9%)	
Передняя локализация ИМ, n (%)	23 (37,1%)	61 (51,3%)	0,1674
Нижняя локализация ИМ, n (%)	35 (56,5%)	50 (42,0%)	
Боковая локализация ИМ, n (%)	4 (6,5%)	8 (6,7%)	
Время от первого контакта до госпитализации, мин	37 [35,25; 61,00]	64 [38,00; 86,00]	0,0546
Время от начала симптомов до КАГ, мин	150 [60,00; 240,00]	240 [150,00; 300,00]	0,0814

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), по сравнению с группой контроля была достоверно выше ($p=0,0065$).

По основным клиническим данным пациенты обеих групп сопоставимы (табл. 3).

Результаты инструментальных обследований приведены в таблице 4. По данным коронароангиографии у пациентов основной группы достоверно реже регистрировался антеградный кровоток TIMI 0-1 ($p=0,0397$). Объем поражения коронарных артерий и объем реваскуляризации в обеих группах были сопоставимы ($p>0,05$).

Пациенты основной группы демонстрировали более низкую концентрацию лейкоцитов, более высокие уровни СРБ и тропонина I, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). По остальным показателям клинического, биохимического анализов крови и коагулограммы (табл. 5) обе группы не различались ($p>0,05$).

В таблице 6 представлены данные о клиническом течении ИМпСТ на госпитальном этапе. Средняя длительность госпитализации пациентов составила 8 дней. Летальный исход зафиксирован у 7,7% ($n=14$) пациентов. По частоте развития значимых нарушений ритма и проведения сердца обе группы были

Таблица 4

Данные инструментальных методов обследования пациентов с ИМпСТ в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=119)	p
Коронароангиография			
TIMI 0-1, n (%)	39 (62,9%)	92 (77,3%)	0,0397
TIMI 2-3, n (%)	23 (37,1%)	27 (22,7%)	
Однососудистое поражение, n (%)	24 (38,7%)	42 (35,3%)	0,8849
Двухсосудистое поражение, n (%)	18 (29,0%)	38 (31,9%)	
Три и более пораженных сосудов, n (%)	20 (32,3%)	39 (32,8%)	
SYNTAX Score	20,0 [8,5; 30,0]	18,0 [11,0; 24,0]	0,7634
Стентирование ИОА, n (%)	61 (98,4%)	118 (99,2%)	0,6370
ЧКВ на других сосудах, n (%)	10 (16,1%)	11 (9,2%)	0,1699
Эхокардиография			
ФВ ЛЖ, %	48,00 [41,03; 55,00]	47,00 [43,00; 51,00]	0,4927
СДЛА, мм рт.ст.	32,00 [30,00; 35,00]	31,50 [30,00; 38,00]	0,9436
Нормокинезия, n (%)	3 (4,9%)	4 (3,5%)	0,7015
Гипокинезия, n (%)	28 (45,9%)	44 (38,9%)	
Акинезия, n (%)	27 (44,3%)	56 (49,6%)	
Дискинезия, n (%)	3 (4,9%)	9 (8,0%)	

Сокращения: ИОА — инфаркт-ответственная артерия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Таблица 5

Данные лабораторных исследований пациентов с ИМпСТ в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=119)	p
Гемоглобин, г/л	139,00 [122,00; 151,00]	144,00 [129,00; 152,00]	0,2770
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	247,00 [213,50; 296,50]	248,00 [203,00; 291,00]	0,5178
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,30 [7,80; 11,40]	10,70 [8,40; 14,00]	0,0065
Общий белок, г/л	71,1 [64,9; 75,8]	72,2 [68,0; 76,5]	0,1562
Креатинин, мкмоль/л	93,8 [87,7; 106,4]	93,8 [80,7; 107,5]	0,3453
Мочевина, ммоль/л	6,1 [5,1; 7,6]	6,0 [4,8; 7,9]	0,9485
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,3; 9,9]	8,2 [6,4; 10,4]	0,2637
Калий, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,6]	4,3 [3,9; 4,6]	0,4719
С-реактивный белок, мг/л	21,5 [9,1; 55,8]	10,2 [5,1; 20,5]	0,0002
Тропонин I, нг/мл	9,6 [2,2; 26,0]	7,6 [2,2; 11,5]	0,0486
АЧТВ, с	28,2 [25,2; 36,3]	28,4 [24,0; 35,6]	0,6253
Протромбиновое время, с	12,9 [11,7; 14,3]	12,6 [11,8; 13,4]	0,5166
Фибриноген, г/л	3,2 [3,2; 3,2]	3,9 [3,8; 4,0]	0,2207

Сокращение: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 6

Клиническое течение ИМпСТ на госпитальном этапе у пациентов в изучаемых группах

Показатель	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=119)	p
Длительность госпитализации, дни	7,5 [7,0; 9,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,9041
Летальный исход, n (%)	4 (6,5%)	10 (8,4%)	0,6409
Рецидив ИМ, n (%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	—
Фибрилляция желудочков, n (%)	4 (6,5%)	9 (7,6%)	0,7835
АВ блокада 3 ст., n (%)	5 (8,1%)	6 (5,0%)	0,4193
Пароксизм фибрилляции предсердий, n (%)	6 (9,7%)	14 (11,8%)	0,6708
ЖЭС градации III-V по классификации Lown-Wolf, n (%)	3 (4,8%)	10 (8,4%)	0,3781
Искусственная вентиляция легких, n (%)	6 (9,7%)	12 (10,1%)	0,9309
Вазопрессорная и инотропная поддержка, n (%)	12 (19,4%)	11 (9,2%)	0,0526
ОНМК, n (%)	2 (3,2%)	1 (0,8%)	0,2329
ЖКК, n (%)	0 (0,0%)	5 (4,2%)	—

Сокращения: АВ блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖЭС — желудочковая экстрасистола, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 7

Сравнение основных клинических, лабораторных, инструментальных данных и госпитальных исходов в группе пациентов с ИМнST, перенесших COVID-19, в зависимости от тяжести перенесенной инфекции

Показатель	Бессимптомное течение (n=21)	Легкое течение (n=23)	Среднетяжелое течение (n=13)	Тяжелое течение (n=5)	p (df=3)
Клинико-anamnestические характеристики					
Возраст, лет	64,2±14,3	63,5±11,9	65,9±11,0	59,6±16,3	0,8892
ИМТ, кг/м²	30,0 [27,0; 33,0]	30,0 [27,5; 31,5]	28,0 [25,0; 31,0]	31,0 [29,0; 35,0]	0,5347
Мужской пол, n (%)	14 (66,7%)	14 (60,9%)	10 (76,9%)	3 (60,0%)	0,7899
Предшествующая стенокардия, n (%)	13 (61,9%)	12 (52,2%)	10 (76,9%)	3 (60,0%)	0,5415
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	9 (42,9%)	6 (26,1%)	5 (38,5%)	1 (20,0%)	0,5868
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (28,6%)	5 (21,7%)	3 (23,1%)	1 (20,0%)	0,9400
Сахарный диабет, n (%)	6 (28,6%)	6 (26,1%)	4 (30,8%)	0 (0,0%)	0,5742
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (76,2%)	19 (82,6%)	10 (76,9%)	3 (60,0%)	0,7429
Клинический данные на момент поступления					
Срок от развития COVID-19 до ИМнST, дни	–	59,0 [44,0; 69,0]	77,00 [64,0; 92,0]	45,0 [44,0; 62,0]	0,2336
Типичный болевой синдром, n (%)	20 (95,2%)*	23 (100,0%)*	10 (76,9%)	3 (60,0%)*	0,0119
Кашель, n (%)	2 (9,5%)	4 (17,4%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0,6967
Одышка, n (%)	8 (38,1%)	8 (34,8%)	5 (38,5%)	1 (20,0%)	0,8869
Killip I, n (%)	16 (76,2%)	20 (87,0%)	10 (76,9%)	3 (60,0%)	0,4293
Killip II, n (%)	2 (9,5%)	3 (13,0%)	2 (15,4%)	1 (20,0%)	
Killip III, n (%)	3 (15,3%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	
Killip IV, n (%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	
Лабораторные данные					
Гемоглобин, г/л	135,00 [114,00; 150,00]	142,00 [126,50; 148,50]	129,00 [117,00; 158,00]	133,50 [122,75; 148,50]	0,9305
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	256,00 [230,00; 289,00]	229,00 [197,00; 312,00]	240,00 [227,00; 284,00]	304,50 [231,25; 451,25]	0,6370
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,30 [8,10; 11,80]	9,10 [8,20; 10,80]	9,70 [6,60; 10,30]	11,00 [6,55; 15,55]	0,8854
Глюкоза, ммоль/л	7,70 [7,00; 8,50]	7,50 [5,80; 10,20]	8,18 [6,02; 9,30]	7,10 [6,60; 7,81]	0,8863
Креатинин, мкмоль/л	102,70 [89,45; 110,30]	92,00 [86,20; 102,70]	101,50 [87,70; 129,20]	101,95 [92,95; 149,25]	0,4479
С-реактивный белок, мг/л	18,70 [8,00; 45,40]	16,20 [8,65; 49,15]	52,80 [12,10; 68,00]	79,00 [41,00; 159,00]	0,0831
Тропонин I, нг/мл	9,20 [2,90; 22,00]	10,60 [2,13; 28,25]	12,00 [1,60; 24,50]	12,40 [5,40; 23,10]	0,5607
АЧТВ, с	23,70 [19,18; 31,90]	27,95 [27,30; 30,32]	45,80 [25,00; 47,20]	31,90 [30,90; 34,15]	0,4261
IgG к SARS-CoV-2, Ед/л	60,89 [22,89; 116,30]	127,70 [39,00; 171,25]	146,90 [110,23; 205,50]	253,30 [191,00; 340,72]	0,0355
Результаты КАГ и ЭхоКГ					
TIMI 0-1, n (%)	14 (66,7%)	14 (60,9%)	9 (69,2%)	2 (40,0%)	0,6788
TIMI 2-3, n (%)	7 (33,3%)	9 (39,1%)	4 (30,8%)	3 (60,0%)	
Многососудистое поражение, n (%)	9 (42,9%)	7 (30,4%)	4 (30,8%)	2 (40,0%)	0,8192
SYNTAX Score	30,00 [17,00; 33,00]	13,00 [8,00; 30,00]	32,50 [32,25; 32,75]	9,00 [9,00; 9,00]	0,2309
ФВ ЛЖ, %	46,00 [40,00; 55,00]	50,00 [44,00; 54,50]	48,00 [45,00; 51,00]	50,00 [30,00; 62,00]	0,7744
Госпитальные исходы					
Длительность госпитализации, дни	7,00 [5,00; 8,00]	9,00 [7,00; 10,00]	7,00 [7,00; 9,00]	8,00 [4,00; 8,00]	0,1630
Летальный исход, n (%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (20,0%)	0,3249

Примечание: * — межгрупповые различия статистически значимы (p<0,01).

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИМТ — индекс массы тела, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КАГ — коронароангиография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

между собой сопоставимы (p>0,05). У одного пациента основной группы отмечался рецидив ИМнST на 3 сут. в связи с острым тромбозом имплантированного стента, в дальнейшем состояние пациента осталось стабильным. У 10,0% (n=18) пациентов проводилась искусственная вентиляция легких. Больные основной группы несколько чаще нуждались в вазопрессорной и инотропной поддержке (p=0,0526),

однако по частоте летального исхода группы между собой были сопоставимы (p=0,6409).

В результате проведенного анализа основных клинических, лабораторных, инструментальных данных и госпитальных исходов среди пациентов основной группы, в зависимости от тяжести перенесенной инфекции (табл. 7), установлено, что перенесшие COVID-19 в тяжелой форме пациенты достоверно реже

отмечали типичный ангинозный болевой синдром (60% ($n=3$)), по сравнению с перенесшими инфекцию в легкой (100% ($n=23$)) и бессимптомной формах (95,2% ($n=25$)) ($p<0,05$). Титр IgG к SARS-CoV-2 оказался достоверно выше среди пациентов с более тяжелым течением. У больных, перенесших COVID-19 бессимптомно, медиана титра IgG составила 60,89 [22,89; 116,30] Ед/л, у больных с легким течением — 127,70 [39,00; 171,25] Ед/л, со среднетяжелым течением — 146,90 [110,23; 205,50] Ед/л и с тяжелым течением — 253,30 [191,00; 340,72] Ед/л ($p=0,0355$). По остальным изученным показателям пациенты статистически значимо между собой не различались ($p<0,05$). Риск летального исхода у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, составил отношение рисков (ОР) 0,18 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,01-3,61), для больных со среднетяжелым течением ОР 0,81 (95% ДИ 0,08-8,05) и с тяжелым течением ОР 2,10 (95% ДИ 0,23-18,83).

Обсуждение

Длительно сохраняющиеся последствия COVID-19 являются актуальной проблемой для врачей различных специальностей и системы здравоохранения в целом. В нашем исследовании средний срок от появления симптомов COVID-19 до развития ИМпСТ составил 60 дней, что укладывается в интервал от 4 до 12 нед. и соответствует периоду симптоматического COVID-19 [5]. Установлено, что вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции сроки до развития ИМпСТ у пациентов сопоставимы, а медиана не превышает 77 дней. Особое внимание обращает на себя то, что 71% всех пациентов перенесли COVID-19 в легкой или бессимптомной формах, при этом примерно половину всех случаев составили пациенты с бессимптомным течением. Эти данные могут указывать на то, что вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции реконвалесценты потенциально могут быть подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Основным ограничением проведенного нами исследования является относительно небольшой объем выборки, однако несмотря на это изученная когорта больных по своим характеристикам продемонстрировала высокую сопоставимость с данными, представленными в других крупных регистрах, таких как Московский регистр ОКС [6], Люберецкое исследование смертности-1 и 3 (ЛИС-1 и 3) [7], Российский независимый регистр ОКС-3 (РЕКОРД-3) [8], International Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19 (COVID-ACS) [9], данными British Cardiovascular Intervention Society (BCIS)/Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) [10].

Несмотря на то, что доля пациентов с предшествующей стенокардией напряжения в нашем исследовании оказалась сопоставимой с регистрами, пациенты с ИМпСТ, перенесшие COVID-19, отмечали пред-

шествующую стенокардию достоверно реже. Доля пациентов, ранее переносивших ИМ, по данным Московского регистра ОКС достигала 42,4% пациентов, что значительно выше показателей, полученных в нашем исследовании и изученных регистрах.

У пациентов основной группы регистрировался более высокий индекс массы тела по сравнению с контрольной группой. Пациенты с избыточной массой тела имеют существенно больший риск гипопфибринолиза, что на фоне изменений в системе гемостаза, сопровождающих COVID-19, может в значительной степени повышать вероятность тромботических осложнений. Повышение склонности к тромбообразованию среди больных ИМпСТ, перенесших COVID-19, также подтверждается высокой частотой ранее перенесенного ОНМК, по сравнению с пациентами контрольной группы. Склонность к относительной тромбофилии, наличие антифосфолипидного синдрома являются общепринятыми предикторами тромботических событий, в частности атеротромбоза коронарных артерий с развитием ИМпСТ, особенно среди пациентов с COVID-19 [11]. Эта гипотеза находит подтверждение в работе Макария А.Д. и др. (2020) — пациенты с исходными нарушениями в системе гемостаза в анамнезе обладают наиболее высоким риском развития тромбозов среди всех пациентов с COVID-19 [12]. Однако среди пациентов, перенесших COVID-19 бессимптомно и в более тяжелых формах, достоверных различий по данным показателям выявлено не было. Полученные результаты могут косвенно указывать на однородность характеристик пациентов внутри группы ранее инфицированных, у которых течение постковидного периода осложнилось развитием ИМпСТ. Однако достоверность данной гипотезы предстоит выяснить в ходе будущих исследований с достаточным объемом выборки, который позволит наиболее полно сформировать "портрет" пациента группы риска.

По сравнению с ранее опубликованными данными, тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX в изучаемой нами когорте пациентов была существенно выше. В исследовании Montero-Cabezas JM, et al. (2022) [13] продемонстрировано, что у пациентов с COVID-19 средний показатель SYNTAX составил 13 баллов, а многососудистое поражение коронарного русла отмечалось у 46% пациентов.

У перенесших COVID-19 достоверно чаще выявлялся кровоток TIMI 2-3, что может ассоциироваться с несколько большей распространенностью ИМ без обструкции коронарных артерий. Данный тип ИМ наблюдается примерно у половины пациентов с ИМпСТ в остром периоде инфекции COVID-19 [14]. Кроме того, в метаанализе Wang Y, et al. (2022) продемонстрировали, что ИМ без обструкции коронарных артерий достоверно чаще выявлялся в группе пациентов с COVID-19 (отношение шансов 9,57 (2,14-42,83), $p=0,003$) [15].

По данным лабораторных исследований уровень СРБ у пациентов, перенесших COVID-19, оказался существенно выше, что может быть обусловлено сохраняющимся воспалением в постковидном периоде. Среди пациентов, перенесших COVID-19, прослеживалась корреляция величины СРБ с тяжестью течения COVID-19, однако статистическая значимость различий достигнута не была ($p=0,0831$). Результаты обследования пациентов в постковидном периоде указывают на сохраняющееся повышение концентрации острофазных белков в течение длительного периода времени после исчезновения симптомов острой фазы COVID-19 [16]. Четверть пациентов после перенесенного COVID-19 в 19% случаев имеют признаки подострого миокардита, остаточные воспалительные изменения почек (4%), печени (12%), поджелудочной железы (15%) [17].

Более высокий уровень тропонина I среди реконвалесцентов может быть обусловлен не только объемом ишемизированного миокарда, но и являться следствием продолжающегося ковидного стрессорного миокардита. Подобные различия подтверждаются данными, представленными в регистрах COVID-ACS и BCIS/MINAP.

Госпитальная летальность и частота развития осложнений в нашем исследовании были сопоставимы между пациентами обеих групп с данными регистров. Тяжесть перенесенной ранее COVID-19 достоверно не увеличивала риск наступления летального исхода на госпитальном этапе. В метаанализе Wang Y, et al.

(2022) [15] летальность в группе пациентов с ИМпСТ и сопутствующим COVID-19 была существенно выше, что могло быть обусловлено не только сопутствующим острым COVID-19, но и более старшим возрастом пациентов, по сравнению с возрастом больных, включенных в наше исследование.

Заключение

В результате проведенного анализа установлено, что среди пациентов с ИМпСТ, перенесших COVID-19, достоверно чаще встречались больные, переносившие ранее ОНМК, по сравнению с группой больных без COVID-19. Реконвалесценты COVID-19 имели более высокие значения показателей СРБ и тропонина I, по сравнению с не болевшими. По клиническому течению, частоте развития осложнений и госпитальной летальности пациенты, переносившие ранее COVID-19, были сопоставимы с пациентами без COVID-19. Сроки развития ИМпСТ после COVID-19, соответствующие продолжающемуся симптоматическому COVID-19, указывают на высокий риск развития ССО в данном периоде. Исследовательский интерес представляют дальнейшее наблюдение за пациентами в постинфарктном периоде, проведение анализа выживаемости и частоты развития ССО в отдаленном периоде.

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

Литература/References

- Golukhova EZ, Sokolova NYu, Bulaeva NI. Cardiovascular diseases and complications in patients with COVID-19. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(7):72-7. (In Russ.) Голухова Е.З., Соколова Н.Ю., Булаева Н.И. Кардиоваскулярные заболевания и осложнения у пациентов с COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(7):72-7. doi:10.17116/profmed2020307172.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020;5:831-40. doi:10.1001/JAMACARDIO.2020.1286.
- Gitto M, Novelli L, Cozzi O, et al. Specific characteristics of STEMI in COVID-19 patients and their practical implications. Kardiol Pol (Polish Heart Journal). 2022;80:266-77. doi:10.33963/KP.A2022.0072.
- Lukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SY, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: Data from the TARGET-VIP registry. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3):4912. (In Russ.) Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра TARGET-VIP). Российский кардиологический журнал. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2020. p. 35. ISBN-13978-1-4731-3943-5.
- Erlikh AD. Six-month outcomes in acute coronary syndrome patients included in the registry RECORD-3. Emergency cardiology. 2014;3-9. (In Russ.) Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. Неотложная Кардиология. 2014;3-9.
- Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(1):63-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в "портрете" больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(1):63-8. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
- Erlikh AD. Twelve-month outcomes in acute coronary syndrome patients included in the registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
- Kite TA, Ludman PF, Gale CP, et al. International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2021;77:2466. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.309.
- Herrett E, Smeeth L, Walker L, et al. The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). Heart. 2010;96:1264-7. doi:10.1136/HRT.2009.192328.
- Beketova TV, Nasonov EV. Vasculopathy in patients with severe COVID-19 infection. Clinical Medicine (Russian Journal). 2020;98(5):325-33. (In Russ.) Бекетова Т.В., Насонов Е.В. Васкулопатия у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. Клиническая Медицина. 2020;98(5):325-33. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-5-325-333.
- Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(4):306-17. (In Russ.) Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. Вестник РАМН. 2020;75(4):306-17. doi:10.15690/vramn1368.
- Montero-Cabezas JM, Córdoba-Soriano JG, Díez-Delhoyo F, et al. Angiographic and Clinical Profile of Patients With COVID-19 Referred for Coronary Angiography During SARS-CoV-2 Outbreak: Results From a Collaborative, European, Multicenter Registry. Angiology. 2022;73:112-9. doi:10.1177/00033197211028760.
- Popovic B, Varlot J, Metzendorf PA, et al. Changes in characteristics and management among patients with ST-elevation myocardial infarction due to COVID-19 infection. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;97:E319-26. doi:10.1002/CCD.29114.
- Wang Y, Kang L, Chien C-W, et al. Comparison of the Characteristics, Management, and Outcomes of STEMI Patients Presenting With vs. Those of Patients Presenting Without COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;0:386. doi:10.3389/FCVM.2022.831143.
- Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. Eur Respir J. 2021;57:1-11. doi:10.1183/13993003.03481-2020.
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open. 2021;11:48391. doi:10.1136/bmjopen-2020-048391.

Возможности методов машинного обучения в стратификации операционного риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на коронарное шунтирование

Голухова Е. З., Керен М. А., Завалихина Т. В., Булаева Н. И., Акатов Д. С., Сигаев И. Ю., Яхьяева К. Б., Колесников Д. А.

Цель. Разработка и оценка эффективности моделей прогнозирования летального исхода после операции коронарного шунтирования, полученных с помощью методов машинного обучения на основании предоперационных данных.

Материал и методы. В рамках когортного исследования проводилось ретроспективное прогнозирование вероятности госпитальной летальности после коронарного шунтирования (КШ) у 2182 больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Пациенты были разделены на 2 выборки: обучающую (80%, n=1745) и тренировочную (20%, n=437). Исходное соотношение выживших (n=2153) и умерших (n=29) пациентов в общей выборке свидетельствовало о выраженном дисбалансе классов, для преодоления которого в тренировочной выборке был использован метод передискретизации. Для построения прогностических моделей риска использовали пять алгоритмов машинного обучения (МО): логистическая регрессия (Logistic regression), случайный лес (Random Forrest), CatBoost, LightGBM, XGBoost. Для каждого из данных алгоритмов на тренировочной выборке проводили кросс-валидацию и поиск гиперпараметров. В результате получили пять прогностических моделей с наилучшими параметрами. Полученные прогностические модели были применены к обучающей выборке, после чего сравнивались их производительность с целью определения наиболее эффективной модели.

Результаты. Прогностические модели, реализованные на ансамблевых классификаторах (CatBoost, LightGBM, XGBoost), демонстрировали лучшие результаты, в сравнении с моделями на основе логистической регрессии и случайного леса. Наилучшие метрики качества были получены для моделей на основе CatBoost и LightGBM (Precision — 0,667, Recall — 0,333, F1-мера — 0,444, ROC AUC — 0,666 для обеих моделей). Общими высокоранговыми параметрами для принятия решения об исходе для обеих моделей являлись: уровни креатинина и глюкозы крови, фракция выброса левого желудочка, возраст, критическое поражение (>70%) каротидных артерий и магистральных артерий нижних конечностей.

Заключение. Ансамблевые методы МО демонстрируют более высокие возможности прогнозирования исходов в сравнении с традиционными методами МО, например, логистической регрессией. Полученные в исследовании прогностические модели для дооперационного прогнозирования госпитальной летальности у больных, направляемых на КШ, могут служить основой для разработки систем поддержки принятия врачебных решений у больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: методы машинного обучения, коронарное шунтирование, госпитальная летальность после коронарного шунтирования.

Отношения и деятельность: нет.

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

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Керен М. А.* — д.м.н., с.н.с. отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий, ORCID: 0000-0003-2428-1559, Завалихина Т. В. — к.м.н., зам. главного врача по амбулаторно-клинической работе ИКХ им. В. И. Бураковского, ORCID: 0000-0002-3754-3469, Булаева Н. И. — к.б.н., зав. отделом координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий, ORCID: 0000-0002-5091-0518, Акатов Д. С. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения реконструктивной хирургии новорожденных и детей первого года жизни с ВПС, ORCID: 0000-0002-8401-2556, Сигаев И. Ю. — д.м.н., профессор, зав. отделением хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий, ORCID: 0000-0002-1323-8072, Яхьяева К. Б. — ординатор 2-го года по специальности "кардиология" отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий, ORCID: 0000-0001-7928-2247, Колесников Д. А. — ведущий специалист автоматизированной истории болезни, ORCID: 0000-0002-1550-2041.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mlen@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, МО — машинное обучение, ПМ — прогностическая модель, LR — логистическая регрессия.

Рукопись получена 07.09.2022

Рецензия получена 13.10.2022

Принята к публикации 19.11.2022



Для цитирования: Голухова Е. З., Керен М. А., Завалихина Т. В., Булаева Н. И., Акатов Д. С., Сигаев И. Ю., Яхьяева К. Б., Колесников Д. А. Возможности методов машинного обучения в стратификации операционного риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5211. doi:10.15829/1560-4071-2023-5211. EDN EPCOIT

Potential of machine learning methods in operational risk stratification in patients with coronary artery disease scheduled for coronary bypass surgery

Golukhova E. Z., Keren M. A., Zavalikhina T. V., Bulaeva N. I., Akatov D. S., Sigaev I. Yu., Yakhyaeva K. B., Kolesnikov D. A.

Aim. To develop and evaluate the effectiveness of models for predicting mortality after coronary bypass surgery, obtained using machine learning analysis of preoperative data.

Material and methods. As part of a cohort study, a retrospective prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting (CABG) was performed in 2182 patients with stable coronary artery disease. Patients were divided into 2 following samples: learning (80%, n=1745) and training (20%, n=437). The initial ratio of surviving (n=2153) and deceased (n=29) patients in the total sample indicated a pronounced class imbalance, and therefore the resampling method was used in the training sample. Five machine learning (ML) algorithms

were used to build predictive risk models: Logistic regression, Random Forrest, CatBoost, LightGBM, XGBoost. For each of these algorithms, cross-validation and hyperparameter search were performed on the training sample. As a result, five predictive models with the best parameters were obtained. The resulting predictive models were applied to the learning sample, after which their performance was compared in order to determine the most effective model.

Results. Predictive models implemented on ensemble classifiers (CatBoost, LightGBM, XGBoost) showed better results compared to models based on logistic regression and random forest. The best quality metrics were obtained for CatBoost and LightGBM based models (Precision — 0,667, Recall — 0,333, F1-score —

0,444, ROC AUC — 0,666 for both models). There were following common high-ranking parameters for deciding on the outcome for both models: creatinine and blood glucose levels, left ventricular ejection fraction, age, critical stenosis (>70%) of carotid arteries and main lower limb arteries.

Conclusion. Ensemble machine learning methods demonstrate higher predictive power compared to traditional methods such as logistic regression. The prognostic models obtained in the study for preoperative prediction of in-hospital mortality in patients referred for CABG can serve as a basis for developing systems to support medical decision-making in patients with coronary artery disease.

Keywords: machine learning methods, coronary artery bypass grafting, in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Keren M. A.* ORCID: 0000-0003-2428-1559, Zavalikhina T. V. ORCID: 0000-0002-3754-3469, Bulaeva N. I. ORCID: 0000-0002-5091-0518, Akatov D. S. ORCID: 0000-0002-8401-2556, Sigaev I. Yu. ORCID: 0000-0002-1323-8072, Yakhyeva K. B. ORCID: 0000-0001-7928-2247, Kolesnikov D. A. ORCID: 0000-0002-1550-2041.

*Corresponding author:
milenamailru@mail.ru

Received: 07.09.2022 **Revision Received:** 13.10.2022 **Accepted:** 19.11.2022

For citation: Golukhova E. Z., Keren M. A., Zavalikhina T. V., Bulaeva N. I., Akatov D. S., Sigaev I. Yu., Yakhyeva K. B., Kolesnikov D. A. Potential of machine learning methods in operational risk stratification in patients with coronary artery disease scheduled for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5211. doi:10.15829/1560-4071-2023-5211. EDN EPCOIT

Ключевые моменты

- Возможность персонального прогнозирования риска смерти при выполнении коронарного шунтирования (КШ) способна значительно облегчить принятие оптимального решения как специалисту, так и пациенту.
- Методы машинного обучения позволяют эффективно прогнозировать возможные сценарии развития событий, в т.ч. оценивать риск развития негативных госпитальных исходов после операции КШ.
- Разработанные прогностические модели на основе ансамблевых классификаторов позволяют обеспечить более эффективное дооперационное прогнозирование госпитальной летальности у больных, направляемых на КШ. Полученные результаты могут служить основой для разработки систем поддержки принятия врачебных решений у больных, направляемых на реваскуляризацию миокарда.

Key messages

- The possibility of individual death prediction in coronary artery bypass grafting (CABG) can greatly facilitate the optimal decision-making for both the specialist and the patient.
- Machine learning methods make it possible to effectively predict possible scenarios, including unfavorable in-hospital outcomes after CABG.
- The developed prognostic models based on ensemble classifiers allow for more effective preoperative prediction of in-hospital mortality in patients referred for CABG. The results obtained can serve as a basis for developing systems to support medical decision-making in patients referred for myocardial revascularization.

На сегодняшний день в Российской Федерации выполняется ~210 тыс. операций реваскуляризации миокарда, из которых на операции коронарного шунтирования (КШ) приходится ~15% (~30 тыс. в год), что значительно меньше необходимого с учетом текущего роста больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Одна из причин — сложность в принятии решения о необходимости выполнения вмешательства, в т.ч. из-за сниженной доступности медицинской помощи, квалифицированного медицинского персонала и недостаточной осведомленности врачей о потенциальном риске послеоперационных осложнений.

Средние показатели госпитальной смертности после КШ составляют 1,5-3%, но варьируют в зависимости

от срочности выполнения операции, тяжести поражения коронарного русла, возраста, общего состояния, коморбидности пациента и пр. Потенциальные риски, сопровождающие кардиохирургические вмешательства, не всегда точно прогнозируемы, что в сочетании с индивидуальными обстоятельствами негативно сказывается на принятии оптимального решения о дальнейшей тактике лечения. Возможность прогнозирования послеоперационных исходов значительно облегчает задачу специалиста в оценке потенциальных пользы/риска вмешательства у пациента, рассматриваемого в качестве кандидата на реваскуляризацию миокарда.

В настоящее время для практического использования доступно множество шкал стратификации риска смерти после кардиохирургических вмешательств. Среди них шкалы EuroScore 2 и STS являются наиболее изученными и рекомендованы к рутинному использованию в практике [2]. Однако, несмотря на широкое применение, в ряде исследова-

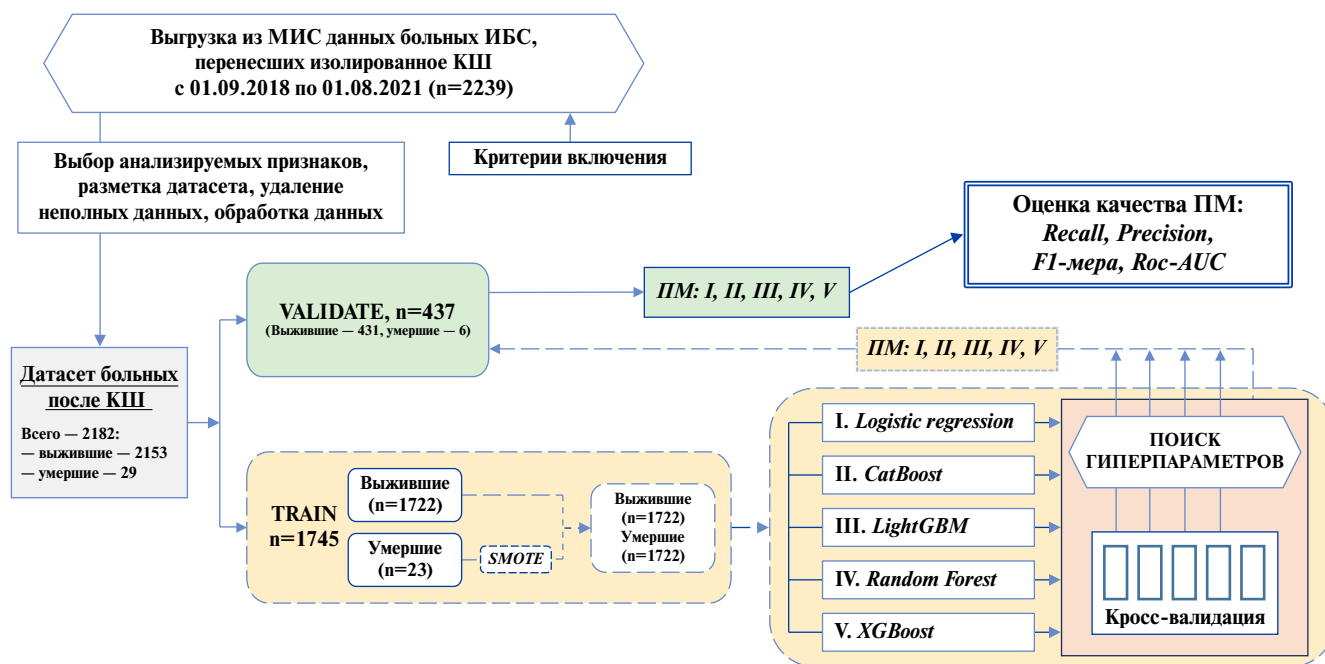


Рис. 1. Концепция разработки ПМ.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, МИС — медицинские информационные системы, ПМ — прогностическая модель.

ний были показаны существенные ограничения этих шкал, заключающиеся в переоценке риска смерти у пациентов низкого риска и недооценке риска у пациентов с высоким риском [3-5].

К основным причинам, отрицательно влияющим на прогностическую точность, можно отнести: 1) низкую локальную адаптацию шкал, т.е. шкалы могут не отражать региональную реальность; 2) "универсальность" шкал, что не позволяет учитывать специфику оперативного вмешательства; 3) "устаревание" клинических баз данных, использованных для создания прежних шкал; 4) неполный учет прогностически значимых признаков; 5) погрешности и ограничения стандартных математических методов расчета риска.

В свою очередь, набирающие популярность методы машинного обучения (МО) имеют значительные преимущества над традиционными методами математического анализа, поскольку позволяют искать как линейные, так и нелинейные зависимости между исходными медицинскими данными и целевым признаком. Методы МО относятся к разновидности искусственного интеллекта и способны прогнозировать возможные сценарии развития событий, понимать их значение, формировать шаблоны распознавания и рассчитывать модели индивидуального риска, что является значительным шагом в сторону развития персонализированной медицины и позволит минимизировать негативные исходы, сопряженные с индивидуальными особенностями пациента. В ряде зарубежных исследований использование методов МО показало более высокую точность

прогнозирования краткосрочной смертности после кардиохирургических операций в сравнении с традиционными шкалами [6-8]. Среди отечественных публикаций также имеются единичные исследования, демонстрирующие результаты применения методов МО для оценки риска при реваскуляризации миокарда [9]. Однако крупных исследований, адаптированных к отечественным условиям оказания кардиохирургической помощи, не проводилось. Целью нашего исследования явилась разработка и оценка эффективности моделей прогнозирования вероятности летального исхода после операции КШ, полученных с помощью методов МО на основании анализа предоперационных данных.

Материал и методы

Концепция разработки и валидирования прогностических моделей (ПМ) представлена на рисунке 1. В рамках одноцентрового когортного исследования нами был сформирован датасет, содержащий ретроспективный пул медицинских данных 2239 больных ИБС, перенесших КШ с сентября 2018г по август 2021г. Критерии включения больных: выполненное изолированное КШ, как результат госпитализации у больных со стабильным течением ИБС. В исследование не включали больных, перенесших КШ одновременно с протезированием клапанов, резекцией аневризм левого желудочка, реваскуляризацией других сосудистых бассейнов и пр. Данные пациентов были выгружены из медицинских информационных систем и обезличены. После формирования

Таблица 1

Исходная характеристика исследуемых групп

	Все больные после КШ, n=2182 (%)	Выжившие после КШ, n=2153 (%)	Умершие после КШ, n=29 (%)	p-value
Возраст, годы	64 (58-69)	64 (58-69)	65 (61-69)	0,318
Женский пол	442 (20,3)	437 (20,3)	5 (17,2)	0,684
Постинфарктный кардиосклероз	1268 (58,1)	1247 (57,9)	21 (72,4)	0,116
Стенокардия ФК:				
1 ФК	8 (0,04)	8 (0,4)	0 (0,0)	0,711
2 ФК	422 (19,3)	418 (19,4)	4 (13,8)	
3 ФК	1518 (69,6)	1495 (69,4)	23 (79,3)	
4 ФК	234 (10,7)	232 (10,8)	2 (6,9)	
Артериальная гипертензия	2061 (94,5)	2033 (94,4)	28 (96,6)	0,619
ОХС, ммоль/л	4,16 (3,50-5,09)	4,17 (3,50-5,10)	3,86 (3,59-4,29)	0,259
ЛНП, ммоль/л	2,33 (1,80-3,10)	2,34 (1,80-3,11)	2,29 (1,81-2,7)	0,778
СД 2 типа, всего	534 (24,5)	527 (24,5)	7 (24,1)	0,966
— инсулинозависимый СД 2 типа	57 (2,6)	55 (2,6)	2 (6,9)	0,308
Средний ИМТ, кг/м ²	28,8 (26,07-32,05)	28,9 (26,12-32,1)	27,31 (24,5-29,5)	0,037
ИМТ ≥30, кг/м ²	888 (40,7)	882 (41,0)	6 (20,7)	0,027
Курильщики	751 (34,4)	740 (34,4)	11 (37,9)	0,689
Фракция выброса левого желудочка, %	56 (52-59)	56 (52-59)	48 (40-50)	0,001
Критический стеноз (≥70%) внутренних сонных артерий	242 (11,1)	236 (11,0)	6 (20,7)	0,097
Критический стеноз (≥70%) магистральных артерий нижних конечностей	286 (13,1)	275 (12,8)	11 (37,9)	<0,001
Мультифокальный атеросклероз	767 (35,2)	751 (34,9)	16 (55,2)	0,023
Креатинин, мкмоль/л	79,10 (70-93,7)	79,0 (70-93,3)	101,2 (70,6-157)	0,012
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	0,499
СКФ, мл/мин/1,75 м ²	85,7 (70,25-100,41)	85,9 (70,4-100,4)	66,9 (30,95-97,7)	0,006
КШ в анамнезе	50 (2,0)	46 (2,1)	4 (13,8)	<0,001
ЧКВ в анамнезе	649 (29,7)	638 (29,6)	11 (37,9)	0,332
Однососудистое поражение КА	195 (8,9)	194 (9,0)	1 (3,4)	0,297
Двухсосудистое поражение КА	706 (32,4)	701 (32,6)	5 (17,2)	0,080
Трехсосудистое поражение КА и/или поражение ствола ЛКА	1278 (58,6)	1256 (58,3)	22 (75,9)	0,057
EuroSCORE I (n=779)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,75-3,25)	0,452
EuroSCORE II (n=1403)	1,44 (0,89-2,48)	1,44 (0,89-2,43)	2,96 (1,55-6,22)	<0,001

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

и разметки датасета проводили удаление всех случаев, содержащих неполные данные.

Итоговый вариант включил 2182 больных, перенесших КШ. В нашем исследовании проблема выраженного дисбаланса классов (число выживших (n=2153) значительно превосходило число умерших (n=29)) являлась серьезным барьером для получения эффективных ПМ, поскольку приводила к их переобучению. В таких ситуациях качество моделей может быть неудовлетворительным, т.к. граница решения, вероятно, будет резко смещаться из-за несбалансированных данных [10]. Для решения проблем несбалансированной выборки в первую очередь прибегают к методам передискретизации [11], среди которых наиболее эффективным методом является SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique) [12]. SMOTE способен устранять дисбаланс классов методом увеличения числа наблюдений в минори-

тарном классе за счет создания новых синтетических выборок, образованных путем искусственного формирования случаев с похожим набором наблюдаемых признаков, значения которых лежат в границах таковых для представителей миноритарного класса (интерполяция между второстепенными выборками). По мнению авторов, проведение передискретизации снижает вероятность переобучения и повышает эффективность обобщения классификатора на тестовой выборке [7].

Исходно общая группа больных (n=2182) была случайно разделена на 2 выборки в соотношении 80%:20% — для обучения (TRAIN) (n=1745, из них 1722 — выжившие и 23 — умершие) и для тестирования моделей (VALID) (n=437, из них 431 — выжившие, 6 — умершие) (рис. 1).

На этапе обучения в выборке TRAIN была проведена передискретизация с помощью SMOTE для

Таблица 2

Метрики качества ПМ, полученных после применения к обучающей выборке (VALID)

ПМ	Методы МО	Precision	Recall	F1-мера	ROC-AUC
ПМ I	Logistic Regression	0,143	0,333	0,200	0,653
ПМ II	Catboost	0,667	0,333	0,444	0,666
ПМ III	LightGBM	0,667	0,333	0,444	0,666
ПМ IV	Random forest	0,500	0,167	0,250	0,582
ПМ V	XGBoost	0,400	0,333	0,364	0,663

Сокращения: МО — машинное обучение, ПМ — прогностическая модель.

миноритарного класса (умершие), в результате чего класс "умерших" количественно сравнялся с классом "выжившие". После передискретизации датасет содержал данные 3444 больных (1722 — выжившие, 1722 — умершие (синтетически сформированная выборка)).

Для разработки моделей прогнозирования летального исхода после КШ мы использовали пять алгоритмов МО: логистическую регрессию (LR), Random Forrest, CatBoost, LightGBM, XGBoost.

В выборке TRAIN для каждого из алгоритмов МО проводили 5-фолдовую кросс-валидацию (k-Fold=5) и поиск гиперпараметров (параметров, рекомендуемых программой на основании математических расчетов, для оптимального управления процессом обучения модели). В качестве потенциальных гиперпараметров рассматривались исходные клинические признаки (представлены в таблице 1).

Для проведения кросс-валидации обучение моделей проводили на 80% (n=2755) и тестировали на 20% (n=689) выборки TRAIN. Результаты, полученные для каждого из алгоритмов, усредняли. В итоге на выборке TRAIN для каждого из пяти алгоритмов получали ПМ с усредненными гиперпараметрами.

Таким образом, для прогнозирования исхода после КШ нами было построено 5 ПМ: ПМ I — реализована с помощью LR, ПМ II — с помощью CatBoost, ПМ III — с помощью LightGBM, ПМ IV — с помощью Random forest, ПМ V — с помощью XGBoost.

Далее проводили тестирование всех моделей в группе VALID (n=437, из которых 431 — выжившие и 6 — умершие) (истинная группа, без применения передискретизации).

Результаты эффективности полученных моделей сравнивались между собой путем анализа метрик качества, рекомендованных к применению при несбалансированных данных: 1. Recall (полнота) — отражает долю предсказанных алгоритмом объектов положительного класса из всех объектов класса; 2. Precision (точность) — показывает долю объектов, названных алгоритмом положительными и при этом действительно являющимися положительными; 3. F1-мера — отображает гармоническое среднее на

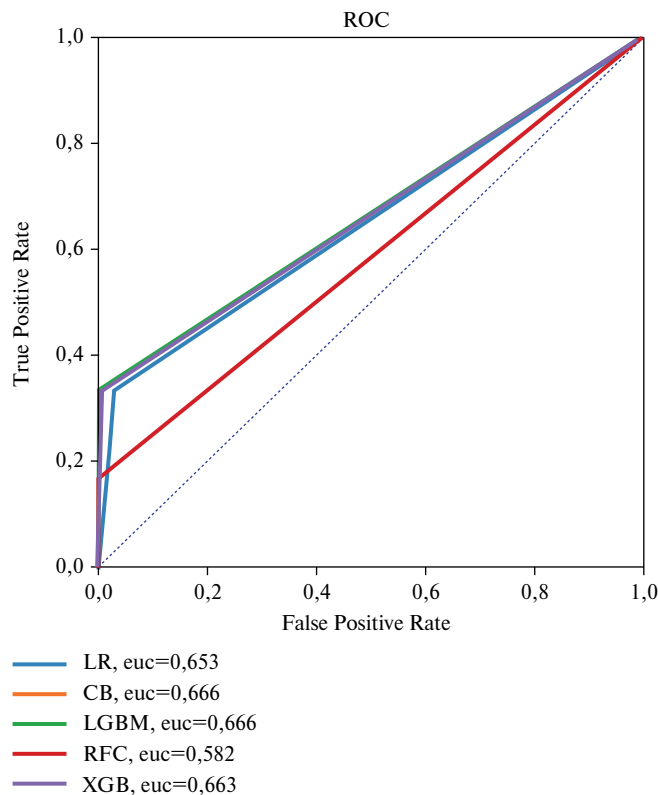


Рис. 2. Рос-кривые полученных моделей на обучающей выборке (VALID).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

основе Precision/Recall. Также для оценки зависимости верно классифицируемых объектов положительного класса от ложноположительных классифицируемых объектов негативного класса рассчитывалось значение ROC-AUC с построением Рос-кривых. Для объективной визуализации результатов работы каждой из моделей МО проводили построение матриц несоответствия (матрицы ошибок).

Построение ПМ, оценка их производительности и визуализация данных проводились с использованием пакета программ JUPYTER Notebook с помощью интерпретатора Python 3.9.12 на операционной системе Windows 10 Pro.

Статистика. При анализе исходных данных количественные показатели описывались с помощью ме-

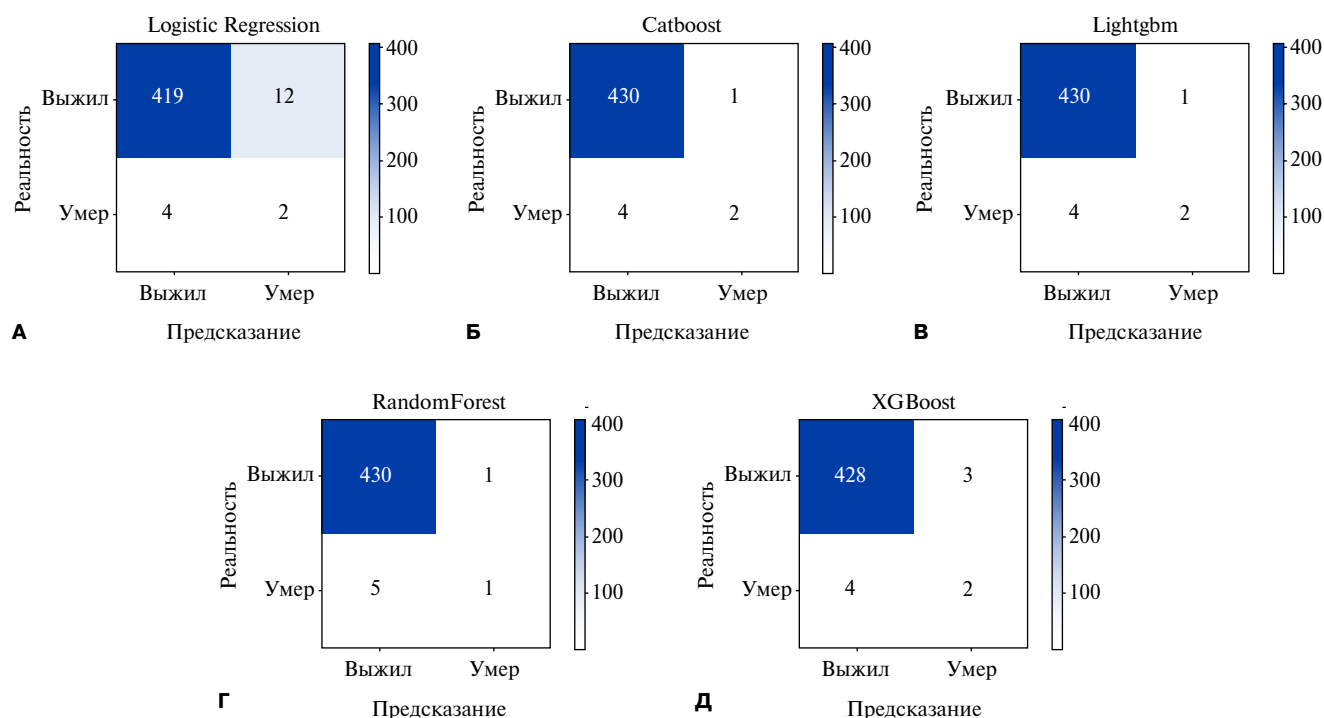


Рис. 3. Матрица ошибок при прогнозировании риска смерти после КШ с помощью различных алгоритмов МО (А, Б, В, Г, Д), полученных на обучающей выборке (VALID).

дианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), а категориальные показатели — с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.2.8.8 (Статтех, Россия).

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

Результаты

Госпитальная смертность после КШ составила 1,32% (n=29). Пациенты, умершие после КШ, реже страдали ожирением (p=0,027), имели более низкую общую фракцию выброса левого желудочка (p<0,001), чаще имели критическое поражение артерий нижних конечностей (p<0,001), мультифокальный атеросклероз (p=0,023), более высокий уровень креатинина (p=0,012) и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (p=0,006), чаще подвергались повторному КШ (p<0,001) в сравне-

нии с выжившими. Средний риск смерти после КШ в группе умерших больных был статистически значимо выше по шкале EuroSCORE II (p<0,001) (табл. 1).

Эффективность ПМ, полученных после применения алгоритмов к обучающей выборке, представлена в таблице 2. Большинство моделей демонстрировали сходную способность к прогнозированию исходов положительного класса среди общего класса (Recall — 0,333), за исключением ПМ IV, имевшей более низкий Recall — 0,167 и как следствие более низкое значение F1-меры (F1-мера — 0,25). Наилучшие метрики качества были получены для ПМ II и ПМ III. При этом обращало на себя внимание, что они продемонстрировали сходную производительность (табл. 2). Метрики качества ПМ V оказались несколько хуже, чем у ПМ II и ПМ III. В свою очередь, ПМ I значительно уступала остальным моделям в прогнозировании исходов положительного класса среди истинно положительного класса (Precision — 0,143), что привело к наиболее низкому показателю F1-меры (F1-мера — 0,2) среди всех моделей (табл. 2).

На рисунке 2 показаны ROC-кривые полученных моделей. Наиболее высокие значения ROC-AUC были получены для ПМ II и ПМ III (AUC — 0,666 для обеих моделей). Самые низкие значения ROC-AUC наблюдались у ПМ IV (AUC — 0,582).

На рисунке 3 показаны возможности ПМ в прогнозировании исходов после КШ на основании матрицы несоответствия алгоритмов МО.

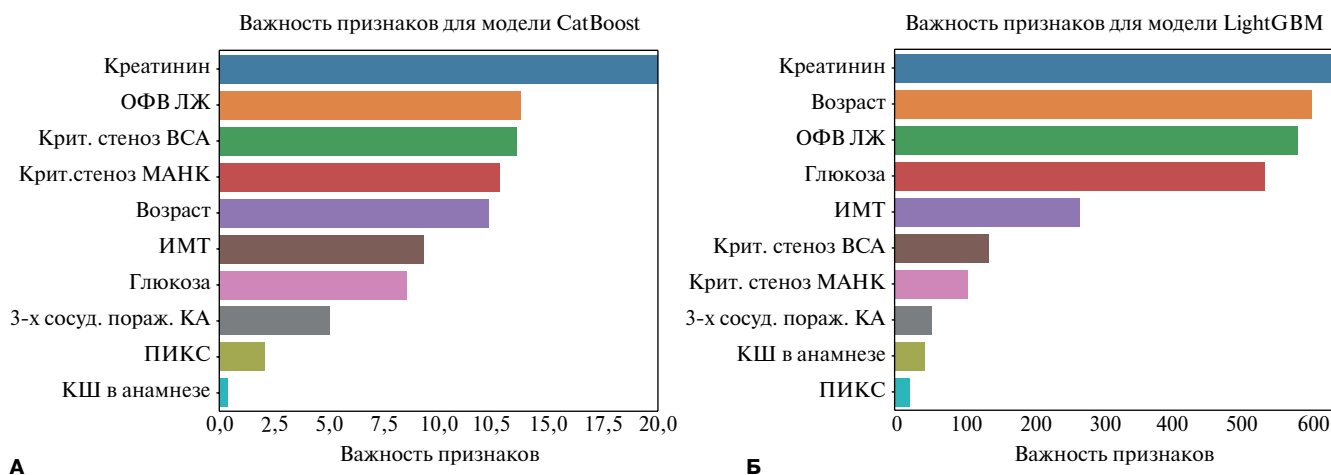


Рис. 4. Прогностическая важность признаков, обеспечивающих принятие решения для ПМ II (А) и ПМ III (Б).

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, МАНК — магистральные артерии нижних конечностей, ОФВ ЛЖ — общая фракция выброса левого желудочка, 3-х сосуд. поражение КА — трехсосудистое поражение магистральных коронарных артерий и/или стеноз ствола левой коронарной артерии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

В целом все модели, кроме ПМ IV (рис. 3 Г), показали схожую эффективность к прогнозированию смертельных исходов, однако различались в прогнозировании исходов у выживших пациентов. Однако у ПМ I (рис. 3 А) наблюдалась наиболее выраженная тенденция к переоценке риска смерти, в сравнении с остальными моделями. Наиболее сбалансированный результат по совокупному числу ошибок 1-го и 2-го рода в прогнозировании послеоперационных исходов показали ПМ II (рис. 3 Б) и ПМ III (рис. 3 В).

Таким образом, данные таблицы 2 и рисунок 3 демонстрируют, что ансамблевые алгоритмы CatBoost, LightGBM и XGBoost имели более высокую прогностическую эффективность в сравнении с более простыми методами (LR, RandomForest).

На рисунке 4 показана значимость клинических признаков, определяющих точность прогнозирования в матрице ошибок для моделей с наилучшей производительностью ПМ II и ПМ III. При этом обе модели отнесли такие показатели, как уровень креатинина крови, фракцию выброса левого желудочка, возраст, критическое поражение (>70%) каротидных артерий и магистральных артерий нижних конечностей, трехсосудистое поражение коронарных артерий, перенесенное КШ в анамнезе и постинфарктный кардиосклероз, к наиболее значимым параметрам для принятия решения об исходе.

Обсуждение

Активное внедрение методов МО для реализации поддержки принятия клинических решений набирает обороты в связи с сформировавшимся запросом на развитие цифровых технологий и курсом на персонализированную медицину. В современной кардио-

логии и кардиохирургии стратификация предоперационного риска, при наличии показаний к операции реваскуляризации миокарда, играет важную роль для определения оптимальной для пациента тактики решения, а именно, принятия решения в пользу хирургического или эндоваскулярного метода или полного отказа от хирургического лечения.

Целью данного исследования стало изучение возможностей методов МО в прогнозировании риска госпитальной смерти после КШ на основании дооперационных данных. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной способности моделей МО прогнозирования исхода после КШ. В нашем исследовании наилучшие метрики качества наблюдались при применении методов МО, реализованных при помощи ансамблевых классификаторов (Catboost и LightGBM). Для данных моделей были выявлены признаки, определяющие неблагоприятный исход после КШ, что может иметь большое значение для концептуального перехода от традиционной модели к персонализированной оценке риска.

Наиболее часто используемыми шкалами стратификации в кардиохирургии являются EuroScore II и STS [2], реализация которых основана на применении LR. Однако, по мнению ряда авторов, данные шкалы обладают низкой дискриминационной способностью, что снижает эффективность их применения [13]. Также, по мнению исследователей, ПМ, локально реализованные с помощью методов МО, имеют большую эффективность в сравнении с EuroScore II и STS, что делает их более предпочтительными в использовании [6, 7, 14].

В нашем исследовании более сложные методы МО превосходили возможности традиционной статистической модели риска на основе LR. Важно под-

черкнуть, что модель, реализованная на основе LR (ПМ I), в сравнении с остальными методами МО, обладала сопоставимой способностью предсказывать исход в группе "умерших", однако значительно завышала риски в группе "выживших", что подтверждает мнение о более высокой частоте ложноотрицательных ошибок у моделей на основе LR [3-5], и в итоге проявляется в переоценке риска смерти в общей выборке. Важно учитывать, что LR наиболее подходит для решения задач, где вероятность развития события линейно связана с независимыми факторами риска. Однако LR неспособна учитывать нелинейные связи между признаками, что делает более перспективными другие методы МО, выявляющие подобные закономерности.

Ограничения исследования. К ограничениям данного исследования следует отнести: 1) лимитированное число наблюдений, что являлось критичным в первую очередь для миноритарной группы умерших после КШ и привело нас к необходимости применения передискредитации для борьбы с дисбалансом данных; 2) лимитированное число доступных для анализа медицинских данных, что было обусловлено сложностью интерпретации и автоматического перевода текстовых данных из электронных медицинских карт в цифровой формат, необходимый для анализа; 3) проведение одноцентрового исследования — полученные данные могут отражать предоперационные риски КШ в условиях центра, реализовавшего модель, однако при внешней валидации

моделей (в условиях других кардиохирургических клиник) эффективность модели, вероятно, будет снижена.

Заключение

Для прогнозирования вероятности смерти после КШ с помощью методов МО нами было разработано пять ПМ на основе LR, случайного леса, CatBoost, LightGBM и XGBoost. Наилучшую производительность демонстрировали ПМ, построенные на основе ансамблевых классификаторов (CatBoost и LightGBM), что в дальнейшем может быть использовано для реализации нового подхода к персонализированной оценке операционного риска для больных, имеющих показания в реваскуляризации миокарда.

Для внедрения этих результатов в практику кардиохирургических стационаров необходимо проведение более масштабных исследований со значительным увеличением числа больных и расширением доступных для анализа данных, а также последующей валидацией полученных моделей на внешней выборке пациентов. Полученные ПМ могут служить основой для реализации систем поддержки принятия врачебных решений у больных, нуждающихся в кардиохирургической помощи по поводу ИБС.

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

Литература/References

1. Bokeria LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, et al. Cardiovascular surgery — 2020. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2021. p.294. (In Russ.) Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В. и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2020. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021. p.294. ISBN: 978-5-7982-0425-0.
2. ESC/EACTS recommendations on myocardial revascularization 2018. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
3. Kunt AG, Kurtcepe M, Hidiröglu M, et al. Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16:625-9. doi:10.1093/icvts/ivt022.
4. Mejia OAV, Borgomoni GB, Zubelli JP, et al. REPLICAR Study Group. Validation and quality measurements for STS, EuroSCORE II and a regional risk model in Brazilian patients. PloS One. 2020;10(15):e0238737. doi:10.1371/journal.pone.0238737.
5. Provenchère S, Chevalier A, Ghodbane W, et al. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? PloS One. 2017;12:e0187056. doi:10.1371/journal.pone.0187056.
6. Nistal-Nuño B. Machine learning applied to a Cardiac Surgery Recovery Unit and to a Coronary Care Unit for mortality prediction. J Clin Monit Comput. 2021;36(3):751-63. doi:10.1007/s10877-021-00703-2.
7. Fernandes MPB, Armengol de la Hoz M, Rangasamy V, et al. Machine learning models with preoperative risk factors and intraoperative hypotension parameters predict mortality after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35:857-65. doi:10.1053/j.jvca.2020.07.029.
8. Allyn J, Allou N, Augustin P, et al. A comparison of a machine learning model with EuroSCORE II in predicting mortality after elective cardiac surgery: a decision curve analysis. PloS ONE. 2017;12:e0169772. doi:10.1371/journal.pone.0169772.
9. Geltser BI, Shahgeldyan KJ, Rublev VY, et al. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. Kardiologia. 2020;60(10):38-46. (In Russ.) Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. и др. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Кардиология. 2020;60(10):38-46. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1170.
10. Douzas G, Bacao F, Last F. Improving imbalanced learning through a heuristic oversampling method based on k-means and SMOTE. Inf Sci. 2018;465:1-20. doi:10.1016/j.ins.2018.06.056.
11. Branco P, Torgo L, Ribeiro RP. A survey of predictive modeling on imbalanced domains. ACM Comput Surv. 2016;11:49(2):1-50. doi:10.1145/2907070.
12. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, et al. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. J Artif Intell Res. 2002;01:16:321-57. doi:10.1613/jair.953.
13. Borde D, Gandhe U, Hargave N, et al. The application of European system for cardiac operative risk evaluation II (EuroSCORE II) and Society of Thoracic Surgeons (STS) risk-score for risk stratification in Indian patients undergoing cardiac surgery. Ann Card Anaesth. 2013;16(3):163-6. doi:10.4103/0971-9784.114234.
14. Singh N, Gimpel D, Manikavasagar V, et al. Performance of the AusSCORE II and STS Score for Coronary Artery Bypass Grafting in a New Zealand Population. Heart Lung Circ. 2021;30(4):600-4. doi:10.1016/j.hlc.2020.08.021.

Моноцитарный ответ при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Кухарчик Г. А.¹, Лебедева О. К.², Гайковская Л. Б.³

Цель. Выявить особенности моноцитарного ответа при инфаркте миокарда (ИМ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материал и методы. В исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД2: 76 пациентов с целевыми значениями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и 45 пациентов с превышением целевых значений HbA_{1c}. Всем пациентам помимо стандартного исследования выполнены анализ крови на HbA_{1c} в 1 сутки ИМ, в 1, 3, 5 и 12±1 сут. проведена оценка субпопуляций моноцитов методом проточной цитометрии.

Результаты. Пациенты с целевыми значениями HbA_{1c} были старше пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c}. В группе с целевыми значениями HbA_{1c} по сравнению с пациентами с некорригированным HbA_{1c} число CD16(+) моноцитов в 1 сут. ИМ было существенно выше: 61,38 (39,2; 100,08) кл/мкл vs 35,7 (28,98; 40,33) кл/мкл, p=0,03, на 3 сут. ИМ было выше число "промежуточных" CD14(+)CD16(+) моноцитов: 74,82 (71,78; 83,2) кл/мкл vs 25,90 (14,04; 57,12) кл/мкл, p=0,03, а отношение числа CD16(-) моноцитов к уровню CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ — ниже: 8,32 (6,87; 10,03) vs 10,81 (8,90; 21,10), p=0,04. При этом в группе пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} уровень CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ был существенно выше у пациентов моложе 71 года по сравнению с пациентами 71 года и старше: 104,55 (63,64; 149,7) кл/мкл vs 55,20 (36,92; 76,59) кл/мкл, p=0,03.

Заключение. У пациентов с СД2 и целевыми значениями HbA_{1c} по сравнению с пациентами с некорригированным HbA_{1c} воспалительная реакция при ИМ ассоциирована с более высокими показателями CD16(+) моноцитов в 1 и 3 сут. ИМ, что более характерно для лиц моложе 71 года.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, воспалительная реакция, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ Елизаветинская

больница, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кухарчик Г. А.* — д.м.н., декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8480-9162, Лебедева О. К. — кардиолог, врач-функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3337-5162, Гайковская Л. Б. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, зав. центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0003-1000-1114.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kukharchik_ga@almazovcentre.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 05.08.2022

Рецензия получена 29.09.2022

Принята к публикации 13.10.2022



Для цитирования: Кухарчик Г. А., Лебедева О. К., Гайковская Л. Б. Моноцитарный ответ при инфаркте миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5183. doi:10.15829/1560-4071-2023-5183. EDN BVURSV

Monocyte response in myocardial infarction in patients with type 2 diabetes

Kukharchik G. A.¹, Lebedeva O. K.², Gaykova L. B.³

Aim. To reveal the features of monocyte response in myocardial infarction (MI) in patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 121 patients with MI and T2D as follows: 76 — with target glycated hemoglobin (HbA_{1c}), 45 — with elevated HbA_{1c} values. In addition to the standard examination, all patients underwent a blood test for HbA_{1c} on day 1 of MI, while on days 1, 3, 5, and 12±1, monocyte subpopulations were assessed by flow cytometry.

Results. Patients with target HbA_{1c} were older than patients with elevated HbA_{1c} levels. In the group with target HbA_{1c}, the number of CD16(+) monocytes on the 1st day of MI was significantly higher: 61,38 (39,2; 100,08) cells/μl vs 35,7 (28,98; 40,33) cells/μl, p=0,03; on the 3rd day of MI, the number of "intermediate" CD14(+)CD16(+) monocytes was higher: 74,82 (71,78; 83,2) cells/μl vs 25,90 (14,04; 57,12) cells/μl, p=0,03, while the CD16(-) to CD16(+) monocyte ratio on the 3rd day of MI was lower: 8,32 (6,87; 10,03) vs 10,81 (8,90; 21,10), p=0,04. At the same time, in the group of patients with target HbA_{1c} values, the level of CD16(+) monocytes on the 3rd day of MI was significantly higher in patients aged <71 years compared with patients ≥71 years: 104,55 (63,64; 149,7) cells/μl vs 55,20 (36,92; 76,59) cells/μl, p=0,03.

Conclusion. In patients with T2D and target HbA_{1c} values, compared with patients with elevated HbA_{1c}, the inflammatory response in MI is associated with higher levels of CD16(+) monocytes on days 1 and 3 of MI, which is more typical for people aged <71 years.

Keywords: monocyte subpopulations, inflammatory response, type 2 diabetes, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Elizabeth Hospital, St. Petersburg; ³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Kukharchik G. A.* ORCID: 0000-0001-8480-9162, Lebedeva O. K. ORCID: 0000-0002-3337-5162, Gaykova L. B. ORCID: 0000-0003-1000-1114.

*Corresponding author:

kukharchik_ga@almazovcentre.ru

Received: 05.08.2022 **Revision Received:** 29.09.2022 **Accepted:** 13.10.2022

For citation: Kukharchik G. A., Lebedeva O. K., Gaykova L. B. Monocyte response in myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5183. doi:10.15829/1560-4071-2023-5183. EDN BVURSV

Ключевые моменты

- Инфаркт миокарда (ИМ) сопровождается развитием воспалительной реакции, ключевую роль в которой играет система моноцитов.
- Было показано, что у пациентов с сахарным диабетом степень контроля гликированного гемоглобина и возраст пациентов оказывают влияние на моноцитарный ответ при ИМ.
- Для пациентов с целевыми значениями гликированного гемоглобина характерны большие показатели CD16(+) моноцитов в ранние сроки ИМ.
- Для пациентов старшей возрастной группы было характерно преобладание CD16(+) моноцитов в поздние сроки ИМ.

Key messages

- Myocardial infarction (MI) is accompanied by inflammatory response, in which the monocyte system plays a key role.
- In diabetic patients, glycated hemoglobin control and patient age have been shown to influence the monocyte response to MI.
- Patients with target glycated hemoglobin are characterized by high levels of CD16(+) monocytes in the early MI stages.
- Patients of the older age group were characterized by the predominance of CD16(+) monocytes in the late MI stages.

Гипергликемия является мощным фактором риска развития атеросклероза. Исследования показывают, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и атеросклерозом имеет место умеренное хроническое воспаление. При этом у пациентов с диабетической макроангиопатией процессы воспаления более выражены: выше уровень TGF- β , IL-6 и MCP-1 [1]. Изменения в иммунной системе и углеводном обмене взаимосвязаны и повышают риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. В современные прогностические шкалы (например, CADPA — coronary artery disease predictive algorithm) включены как факторы активации иммунных клеток, так и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [2]. HbA_{1c} — интегрированный показатель, отражающий средний уровень гликемии за 3 мес., используется для постановки диагноза и контроля за гликемией у пациентов с СД2 [3]. Хроническая и транзиторная гипергликемия приводит к активации лейкоцитов, увеличивает адгезию моноцитов и нейтрофилов к эндотелию сосудов, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции, микрососудистым и макрососудистым осложнениям. При этом уровень HbA_{1c} коррелирует с показателями активации лейкоцитов (интегрины CD11b, CD66b) [4]. В опыте на мышах было показано, что даже транзиторная гипергликемия приводит к активации миелопоэза, что выражается в повышении уровня моноцитов, главным образом, Ly6-Chi (провоспалительных), а также нейтрофилов [5].

Течение инфаркта миокарда (ИМ) сопряжено с развитием воспалительной реакции, ключевым звеном которой является моноцитарно-макрофагальная система, активность которой оказывает влияние на течение и прогноз при ИМ [6]. По современным

представлениями в популяции моноцитов в зависимости от уровня экспрессии на их поверхности маркеров дифференцировки CD14 и CD16 выделяют несколько подвидов моноцитов, обладающих разными свойствами и выполняющих разные функции [6, 7]. Пациенты с СД2 могут иметь особенности моноцитарного ответа на фоне хронического низкоградиентного воспаления, взаимосвязанного с гипергликемией.

Целью настоящего исследования было оценить изменения в субпопуляционном составе моноцитов при ИМ у пациентов с СД2 в зависимости от степени контроля за уровнем гликемии.

Материал и методы

В наблюдательное проспективное исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД2: 60 мужчин и 61 женщина. Критериями исключения были: диабетическая стопа и гнойные воспалительные процессы, тяжелая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, системные воспалительные заболевания, активные онкологические заболевания. Всем пациентам определяли уровень HbA_{1c} в 1 сут. госпитализации, определяли уровень глюкозы в крови при поступлении и в динамике. Пациенты были консультированы эндокринологом. У 26 пациентов (21%) диагноз СД2 был установлен впервые. Целевые уровни HbA_{1c} определяли согласно "Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом" [3]. Среди пациентов с СД2 выявлено 45 пациентов (37%), у которых уровень HbA_{1c} был выше целевых значений, и 76 пациентов (63%) с целевыми значениями HbA_{1c}.

Помимо стандартного лабораторного и инструментального исследования в 1, 3, 5 и 12 $\pm$ 1 сут. у пациентов определяли относительные показатели общего числа моноцитов и их CD16(+) и CD16(-) субпопуляций в периферической крови методом цито-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель	Пациенты с целевыми значениями HbA _{1c} , n=76	HbA _{1c} выше целевых значений, n=45	p
Возраст	75 (66; 79)	60,5 (58,5; 71,5)	0,001
Мужчины, n (%)	32 (43)	28 (67)	0,051
Женщины, n (%)	44 (57)	17 (33)	0,051
ССЗ в анамнезе	61 (80)	32 (71)	0,352
Возраст пациента во время первого ИМ	76 (63; 79,5)	60 (56; 69)	0,007
ИМТ, кг/м ²	29,6 (26,0; 32,3)	30,1 (27,5; 32,6)	0,613
ОКСnST, n (%)	38 (50)	21 (47)	0,868
SYNTAX Score, Me (25%; 75%)	27 (15; 34,5)	24,3 (17; 42)	0,859
Реваскуляризация, n (%)	65 (86)	39 (87)	0,923
Возраст постановки диагноза СД2	65 (60; 75)	50 (43; 52)	0,001
Впервые выявленный СД2, n (%)	17 (22)	9 (20)	0,938
Терапия на догоспитальном этапе			
Не контролировали СД2, n (%)	8 (11)	7 (15,5)	0,599
Диета, n (%)	26 (34)	5 (11)	0,009
ПССП, n (%)	38 (50)	26 (58)	0,522
Инсулин, n (%):	4 (5)	7 (15,5)	0,115
Длительность СД2, лет, Me (25%; 75%)	7 (3; 10)	11 (5; 14)	0,180
ИММ ЛЖ, г/м ² , Me (25%; 75%)	129,60 (108,32; 153,31)	147,40 (114,48; 168,63)	0,037
ФВ ЛЖ, %, Me (25%; 75%)	41 (37; 45)	37 (32; 44)	0,376
Общий холестерин, ммоль/л, Me (25%; 75%)	4,4 (3,7; 5,6)	4,75 (4,15; 6,55)	0,082
Глюкоза, ммоль/л, Me (25%; 75%)	10,1 (7,6; 13,2)	17,35 (14,1; 21,95)	<0,001
С-реактивный белок, мг/дл, Me (25%; 75%)	4 (1,7; 13,6)	3,65 (1,1; 33,7)	0,935
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	81 (66; 90)	80 (63; 88)	0,661
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 (65; 94)	89 (67; 101)	0,376

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

флоуметрии на цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием панели реагентов "CytoDiff"® (Beckman Coulter, США). Абсолютное количество моноцитов оценивали по числу лейкоцитов в периферической крови, определенному на автоматическом гематологическом анализаторе LH-750 (Beckman Coulter, США). Для дифференцировки субпопуляций моноцитов применяли протокол с использованием меченых моноклональных антител в панели: CD14-FITC/CD45-PC5/CD16-PE. По уровню экспрессии рецепторов CD14 и CD16 моноциты распределяли на три субпопуляции CD14(++) CD16(-) ("классические"), CD14(+)CD16(+) ("промежуточные") и CD14dimCD16(+) ("неклассические" моноциты).

Всем пациентам в 1 сут. ИМ выполняли эхокардиографию с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и расчетом индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета STATISTICA 10.0. Применены непараметрические методы статистики: критерий Манна-Уитни,

таблицы сопряженности 2×2. Различия считали значимыми при p<0,05.

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

Результаты

У пациентов с известным СД2 в анамнезе медиана продолжительности СД2 составляла 10 (5; 14) лет.

Пациенты с целевыми значениями HbA_{1c} были старше пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c}. Значимых гендерных различий между группами выявлено не было. У пациентов с повышенным уровнем HbA_{1c} СД2 диагностировали значительно в более молодом возрасте. При этом сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе встречались одинаково часто в обеих группах. Однако в группе пациентов с нецелевыми значениями HbA_{1c} первый ИМ в жизни развивался в гораздо более молодом возрас-

Таблица 2

**Число моноцитов различных субпопуляций у пациентов с ИМ и СД2
в зависимости от уровня HbA_{1c}, кл/мкл, Ме (25%; 75%)**

Показатели	Достигнуты целевые значения HbA _{1c} , n=76	HbA _{1c} превышает целевые значения, n=45	p
CD16(-) моноциты, 1 сут.	858,84 (464,73; 1008,72)	483,80 (405,06; 670,41)	0,07
CD16(-) моноциты, 3 сут.	696,16 (459,08; 795,8)	632,5 (576,02; 754,32)	0,72
CD16(-) моноциты, 5 сут.	697,27 (565,08; 779,13)	573,06 (389,26; 803,175)	0,44
CD16(-) моноциты, 12±1 сут.	508,56 (412,34; 579,2)	504,72 (344,61; 627,75)	0,82
CD16(+) моноциты, 1 сут.	61,38 (39,2; 100,08)	35,7 (28,98; 40,33)	0,03
CD16(+) моноциты, 3 сут.	61,77 (51,12; 116,45)	57,87 (39,22; 76,36)	0,23
CD16(+) моноциты, 5 сут.	61,275 (44,55; 80,92)	58,22 (26,49; 68,75)	0,30
CD16(+) моноциты, 12±1 сут.	50,32 (30,21; 92,7)	41,58 (26,88; 54,27)	0,59
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 1 сут.	11,63 (10,03; 15,49)	12,95 (9,85; 16,82)	0,66
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 3 сут.	8,32 (6,87; 10,03)	10,81 (8,90; 21,10)	0,04
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 5 сут.	12,62 (7,94; 15,29)	11,65 (9,24; 12,33)	0,79
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 12±1 сут.	11,21 (6,09; 13,88)	10,54 (7,95; 12,72)	0,72

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 3

**Особенности моноцитарного ответа у пациентов с ИМ и СД2
в зависимости от уровня HbA_{1c}, кл/мкл, Ме (25%; 75%)**

Показатели	Достигнуты целевые значения HbA _{1c} , n=76	HbA _{1c} выше целевых значений, n=45	p
Моноциты классические, 1 сут.	342,54 (294,3; 796,79)	299,87 (246,63; 500,265)	0,40
Моноциты классические, 3 сут.	431,94 (428,74; 570,72)	380,80 (341,11; 527,34)	0,42
Моноциты классические, 12±1 сут.	397,44 (317,47; 443,75)	282,87 (225,28; 451,17)	0,55
Моноциты промежуточные, 1 сут.	45,54 (41,42; 86,11)	26,055 (21,89; 36,68)	0,11
Моноциты промежуточные, 3 сут.	74,82 (71,78; 83,2)	25,90 (14,04; 57,12)	0,03
Моноциты промежуточные, 12±1 сут.	65,32 (37,63; 104,65)	42,09 (17,28; 44,1)	0,22
Моноциты неклассические, 1 сут.	20,71 (8,58; 42,51)	21,56 (11,40; 34,18)	1,00
Моноциты неклассические, 3 сут.	31,04 (14,49; 35,88)	21,70 (19,38; 23,25)	0,69
Моноциты неклассические, 12±1 сут.	42,25 (19,08; 43,8)	17,69 (16; 22,05)	0,15

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

те по сравнению с пациентами с целевыми значениями HbA_{1c}. Группы не различались по частоте встречаемости острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, тяжести поражения коронарного русла, проценту реваскуляризации симптом-связанной коронарной артерии (табл. 1).

Примерно в половине случаев пациенты обеих групп принимали на догоспитальном этапе пероральные сахароснижающие препараты. В группе с целевыми значениями HbA_{1c} пациентам чаще была назначена гипогликемическая диета без медикаментозной терапии: 26 (34%) человек vs 5 (11%) пациентов, соответственно (p=0,009).

По данным эхокардиографии у пациентов с некорригированными значениями HbA_{1c} были существенно выше показатели ИММ ЛЖ, а уровень ФВ ЛЖ не различался между группами.

У пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} определялась значительно более высокая ги-

пергликемия при поступлении. Уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации, определенные при поступлении, были сопоставимы в обеих группах, несмотря на возрастные различия групп.

Учитывая значительную долю пациентов с уровнем HbA_{1c}, превышающим целевые значения, среди больных с СД2, были оценены изменения субпопуляционного состава моноцитов за время госпитализации у пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} и с повышенным HbA_{1c} (табл. 2).

Уровень CD16(-) моноцитов существенно не различался между группами. Число CD16(+) моноцитов в 1 сут. ИМ было значительно выше у пациентов с корригированным уровнем HbA_{1c}. На 3 сут. уровень CD16(+) моноцитов не различался. Однако отношение числа CD16(-) моноцитов к уровню CD16(+) моноцитов было в группе пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} на 3 сут. ИМ ниже по сравнению с другой группой.

Таблица 4

**Оценка факторов, влияющих на уровень "промежуточных" моноцитов на 3 сут. ИМ.
Результаты одномерного ковариационного анализа**

Фактор	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средние квадраты	F	p
Возраст	1801,815	1	1801,815	1,638	0,237
Корригированный/некорригированный уровень HbA _{1c}	7297,385	1	7297,385	6,634	0,033
Ошибка	8800,015	8	1100,002	—	—

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 5

**Особенности моноцитарного ответа у пациентов с ИМ и СД2
в зависимости от достижения целевых значений HbA_{1c} и возраста пациентов, кл/мкл, Ме (25%; 75%)**

Показатель	Достигнуты целевые значения HbA _{1c} , n=76		p	HbA _{1c} выше целевых значений, n=45		p
	До 70 лет	71 год и старше		До 70 лет	71 год и старше	
CD16(-) моноциты, 1 сут.	897,07 (703,01; 942,05)	827,41 (489,72; 1024,24)	1,00	670,41 (505,92; 790,25)	653,65 (410,2; 1002,97)	1,00
CD16(-) моноциты, 3 сут.	788,68 (595,43; 937,32)	581,03 (449,28; 850,45)	0,48	599,72 (556,83; 754,32)	724,43 (584,46; 798,25)	0,52
CD16(-) моноциты, 5 сут.	619,20 (551,88; 702,88)	768,92 (565,08; 792,90)	0,44	767,85 (443,12; 928,76)	691,05 (335,4; 813)	0,57
CD16(-) моноциты, 12±1 сут.	517,65 (375,68; 637)	523,93 (426,6; 586,305)	0,79	558,26 (388,86; 626,94)	598,35 (399,74; 742,14)	0,66
CD16(+) моноциты, 1 сут.	60,63 (27,24; 97,5)	48,84 (41,23; 88,04)	0,82	40,33 (29,24; 49,29)	41,69 (37,94; 48,66)	0,71
CD16(+) моноциты, 3 сут.	104,55 (63,64; 149,7)	55,20 (36,92; 76,59)	0,03	42,24 (28,2; 76,36)	67,98 (59,16; 81,37)	0,27
CD16(+) моноциты, 5 сут.	62,31 (47,52; 75,21)	60,39 (44,55; 91,18)	1,00	58,22 (27; 71,34)	71,00 (28,80; 74,80)	0,69
CD16(+) моноциты, 12±1 сут.	45,05 (29,2; 87,33)	52,63 (30,63; 87,42)	0,65	37,87 (26,00; 50,63)	43,67 (41,58; 66,12)	0,28
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 1 сут.	10,91 (9,61; 15,49)	11,83 (10,03; 19,90)	0,60	14,04 (10,26; 19,60)	15,55 (10,73; 20,46)	0,94
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 3 сут.	7,61 (4,64; 10,95)	8,34 (7,00; 13,17)	0,22	15,75 (7,54; 21,27)	9,88 (8,90; 11,74)	0,67
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 5 сут.	11,49 (7,24; 11,61)	12,62 (7,94; 15,29)	0,58	12,15 (9,68; 24,85)	11,45 (9,24; 11,65)	0,47
CD16(-)/CD16(+) моноцитарное отношение, 12±1 сут.	10,36 (6,58; 14,93)	10,88 (6,21; 13,95)	0,84	12,45 (9,69; 18,63)	10,29 (8,29; 12,09)	0,23

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

В связи с тем, что популяция моноцитов неоднородна и существует "переходная" промежуточная форма — моноциты CD16(+)CD14(+), — нами была проведена дифференцировка трех субпопуляций (табл. 3).

Число "классических" и "неклассических" моноцитов в обеих группах существенно не различалось на протяжении всего наблюдения. У пациентов с корригированным уровнем HbA_{1c} уровень "промежуточных" CD14(+)CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ был выше по сравнению с пациентами с повышенным HbA_{1c}: 74,82 (71,78; 83,2) кл/мкл vs 25,9 (14,04; 57,12) кл/мкл, p=0,03. Нами был проведен ковариационный анализ для оценки возможного влияния ковариаты — возраста — на уровень "промежуточных" моноцитов на 3 сут. ИМ (табл. 4). По результатам одномерного ковариационного анализа статистически значимого влияния возраста на уровень "промежуточных" моноцитов на 3 сут. ИМ выявлено не было, в отличие от фактора принадлежности к одной из групп по уровню контроля HbA_{1c}: F=1,638 (p=0,237) vs F=6,634 (p=0,033).

Учитывая возрастные различия между группами, было проведено сравнение моноцитарного ответа в зависимости от возраста пациентов. Медиана возраста среди пациентов с СД2 составила 71 год. Каждая группа пациентов была разделена на две возрастные подгруппы: 1 — до 70 лет включительно и 2 — 71 год и старше (табл. 5).

Среди пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} возрастных различий в показателях моноцитарного ответа выявлено не было.

Среди пациентов с целевыми значениями HbA_{1c} обращает на себя внимание существенно более высокий уровень CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ у пациентов моложе 71 года: 104,55 (63,64; 149,7) кл/мкл vs 55,20 (36,92; 76,59) кл/мкл, p=0,03. При этом уровень CD16(-) моноцитов и соотношение субпопуляций моноцитов в зависимости от возраста не различались в этой группе пациентов.

Обсуждение

Развитие СД2 ассоциировано с возрастом, хотя в мире наблюдается рост заболеваемости среди

более молодых групп населения [8]. В настоящем исследовании преобладают лица старше 60 лет. Однако группы с корригированным и некорригированным уровнем HbA_{1c} существенно различаются по возрасту, выраженности макрососудистых осложнений, метаболических нарушений и особенностям иммунного ответа при ИМ. Известно, что атеросклероз — это процесс, прогрессирующий с возрастом. В данном исследовании более молодые пациенты с некорригированным уровнем HbA_{1c} имели такой же отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, связанным с атеросклерозом, как и пациенты значительно более старшего возраста с корригированным уровнем HbA_{1c} . У пациентов с нецелевыми значениями HbA_{1c} первый ИМ гораздо раньше в более молодом возрасте. Таким образом, высокая гипергликемия является чрезвычайно мощным фактором, ассоциированным с ранним развитием ИМ. Также полученные данные свидетельствуют о том, что популяция пациентов с СД2 неоднородна, и, по-видимому, имеются подгруппы разного возраста с различным метаболическим профилем, отличающиеся по риску развития ИМ. Согласно полученным результатам у более молодых пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} были более выражены метаболические нарушения: высокий индекс атерогенности, высокий уровень триглицеридов, — более выраженные явления гипертрофии миокарда ЛЖ, несмотря на более молодой возраст. Также в этой группе пациентов чаще требовалось назначение инсулина. Полученные данные свидетельствуют о том, что недостаточный контроль гликемии у пациентов с СД2, несмотря на более молодой возраст, ассоциирован с более выраженными явлениями атеросклероза и более ранним развитием ИМ. Такие результаты не противоречат данным других исследований пациентов с СД2, где было показано, что ассоциированный с возрастом СД2 характеризуется менее выраженными метаболическими нарушениями [9] по сравнению с СД2 у более молодых лиц, для которых характерны ожирение и высокие уровни гликемии.

Течение ИМ сопряжено с развитием асептической воспалительной реакции, в результате которой повышается уровень моноцитов в периферической крови. Популяция моноцитов неоднородна. По наличию на поверхности кластеров дифференцировки CD14 и CD16 моноциты минимально разделяют на две субпопуляции: CD14(+)CD16(-) и CD14(-)CD16(+). Вопрос о происхождении и созревании различных подтипов моноцитов до сих пор остается не до конца решенным. Нет абсолютной ясности, дифференцируются ли CD16(-) и CD16(+) моноциты сразу в зонах роста или меняют свой фенотип в процессе онтогенеза, и что влияет на смену их фенотипа [10]. По современным представлениям, скорее все-

го, образование нескольких субпопуляций моноцитов связано с нарастающей экспрессией фактора цитотоксичности CD16. Регуляция этого процесса чрезвычайно сложна. С одной стороны, в ней заинтересованы практически все иммунные клетки (NK-клетки, Т-лимфоциты, нейтрофилы, а также В-лимфоциты), с другой — многие факторы, включая гипергликемию, а также различные патологические состояния могут влиять на скорость и объемы дифференцировки моноцитов [11]. Этим может объясняться то, что исследования разных групп пациентов и здоровых индивидов дают противоречивые и трудно сопоставимые между собой результаты о свойствах и функции моноцитов, в большей степени это касается CD16(+) моноцитов. CD16(+) моноциты ассоциированы как с выработкой значительного количества провоспалительных медиаторов, так и сопряжены с процессами репарации в зоне некроза миокарда, т.к. также вырабатывают интерлейкин-10 [7]. Это потребовало поиска других маркеров дифференцировки моноцитов. Было показано, что по уровню экспрессии CD14 и CD16 популяцию моноцитов можно дифференцировать на три субпопуляции, отличающиеся по экспрессии CCR2 (рецептор к моноцитарному хемоаттрактантному белку), с различными свойствами: "классические" CD14(++)CD16(-)CCR2(+) с высокой фагоцитарной активностью, "промежуточные" CD14(++)CD16(+)CCR2(+) с выраженными провоспалительными свойствами и "неклассические" CD14(-)CD16(++)CCR2(-) [7]. "Промежуточные" моноциты в остром периоде ИМ (при поступлении в стационар) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [12].

При ИМ имеет место закономерная динамика числа моноцитов различных субпопуляций. Было показано, что на 3 сут. наблюдается пик CD16(-) моноцитов, а к 5 сут., когда разворачиваются процессы репарации, нарастают CD16(+) моноциты. В настоящем исследовании наблюдается более сглаженная динамика CD16(-) и CD16(+) моноцитов в 1-5 сут. ИМ. При этом на 3 сут. ИМ число CD16(+) моноцитов значительно выше у пациентов с корригированным уровнем гликемии, при этом также повышено число CD14(++)CD16(+) "промежуточных" моноцитов в этой группе пациентов, что могло бы быть связано с более старшим возрастом больных. В отсутствии патологии соотношение субпопуляций моноцитов может меняться с возрастом в сторону преобладания CD16(+) моноцитов [13]. Однако по полученным нами данным при анализе возрастных особенностей моноцитарного ответа в группах больных было выявлено, что, напротив, число CD16(+) моноцитов на 3 сут. ИМ было значительно выше среди пациентов с корригированным HbA_{1c} у больных моложе 70 лет по сравнению с пациентами более старшего возраста.

Значительное количество исследований свидетельствует о взаимном влиянии хронической гипергликемии и системы моноцитов. Особое внимание уделяют CD16(+) моноцитам и, в частности, "промежуточным" моноцитам, с которыми связывают неблагоприятный прогноз и более выраженное постинфарктное ремоделирование миокарда у пациентов с СД2 [11]. В настоящем исследовании полученные результаты свидетельствуют о более низких показателях CD16(+) моноцитов в 1-3 сут. ИМ у пациентов с некорригированным уровнем HbA_{1c} и у пациентов старше 71 года с целевыми значениями HbA_{1c}. В большинстве ранее выполненных исследований [14, 15] не оценивали особенности моноцитарного ответа в подгруппах пациентов с СД2, хотя популяция пациентов с СД2 гетерогенна, или не включали пациентов с ИМ. Это может обуславливать противоречивость полученных данных. Так, в исследовании Fadini GP, et al. [14] у пациентов с СД2 выявлено снижение числа CD16(+) моноцитов по сравнению с пациентами без СД. А в исследовании Min D, et al. [15] было показано, что CD16(+) моноциты также были значительно ниже у пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД2 по сравнению с пациентами с СД2 без осложнений вне зависимости от длительности СД. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами Min D, et al., в котором проводилось сравнение подгрупп пациентов с ИМ и было показано, что на реактивность моноцитарной системы могут оказывать влияние возраст, тяжесть метаболических нарушений, длительно предшествующая гипергликемия [15].

Результаты проведенного нами ковариационного анализа свидетельствуют о том, что по сравнению с возрастом пациента степень контроля HbA_{1c} оказывает больше влияния на показатели моноцитарного ответа. Данные литературы указывают на тесную связь между гликемией и риском развития осложнений СД, с одной стороны, и выраженностью воспалительной реакции — с другой, вне зависимости

сти от возрастной группы. В исследовании Bilgin S, et al. было показано, что такие маркеры воспаления, как моноцитарно-лимфоцитарное соотношение, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, С-реактивный белок, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-α коррелируют с HbA_{1c}, ассоциированы с более слабым контролем гликемии и более тяжелым течением СД2. При этом показатели воспалительной реакции были выше у пациентов с недостаточным контролем течения СД2 во всех возрастных группах [16]. Результаты исследования пациентов старше 60 лет демонстрируют более высокие показатели сосудистого воспаления (С-реактивный белок, sVCAM-1) у пациентов с СД2 и умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами с СД2 без явлений энцефалопатии и здоровыми индивидами [17]. Таким образом, недостаточный контроль гликемии при СД2 оказывает влияние на проявления воспалительной реакции. Адекватный контроль гликемии у пациентов с СД2 необходим в т.ч. и для предотвращения гиперактивации воспалительных процессов, что имеет значение в любых возрастных группах.

Заключение

Среди пациентов с ИМ течение СД2 с некорригированными показателями HbA_{1c} ассоциировано с более молодым возрастом, более выраженной дислипидемией и ранним развитием макрососудистых осложнений, а воспалительная реакция в остром периоде ИМ характеризуется депрессией CD16(+) звена моноцитарного ответа. У пациентов с СД2 и целевыми значениями HbA_{1c} по сравнению с пациентами с некорригированным HbA_{1c} воспалительная реакция при ИМ сопровождается более высокими показателями CD16(+) моноцитов в 1 и 3 сут. ИМ, что более характерно для лиц моложе 71 года.

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

Литература/References

- Kologrivova IV, Suslova TE, Vinnitskaya IV, et al. Immunoregulatory imbalance and functional state of the heart in the patients with diabetes mellitus type 2. *Medical Immunology*. 2018;20(6):833-46. (In Russ.) Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Винницкая И.В. и др. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):833-46. doi:10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
- Younus M, Fan W, Harrington DS, et al. Usefulness of a Coronary Artery Disease Predictive Algorithm to Predict Global Risk for Cardiovascular Disease and Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2019;123(5):769-75. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.044.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th Edition (revised). *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1). (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM22S1.
- Mikhalechik EV, Lipatova VA, Basyreva LYU, et al. Hyperglycemia and some aspects of leukocytes' activation in vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(12):734-8. (In Russ.) Михалчик Е.В., Липатова В.А., Басырева Л.Ю. и др. Гипергликемия и особенности активации лейкоцитов in vitro. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(12):734-8. doi:10.47056/0365-9615-2020-170-12-734-738.
- Flynn MC, Kraakman MJ, Tikellis C, et al. Transient Intermittent Hyperglycemia Accelerates Atherosclerosis by Promoting Myelopoiesis. *Circ Res*. 2020;127(7):877-92. doi:10.1161/circresaha.120.316653.
- Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, et al. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В. и др. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
- Galstyan KO, Nedosugova LV, Nikiforov NG, et al. Significance of M1 and M2 polarization of monocytes-macrophages in the blood for atherosclerosis risk assessment in type 2 diabetes comparing with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;12(21-5). (In Russ.) Галстян К.О., Недосугова Л.В., Никифоров Н.Г. и др. Значение определения M1 и M2 поляризации моноцитов-макрофагов крови в оценке риска развития атеросклероза при сахарном диабете 2 типа по сравнению с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12(21-5). doi:10.15829/1560-4071-2017-12-21-25.

8. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
9. Lebedeva OK, Kukharchick GA, Gaikovaya LB. The assessment of phenotype and specifics of inflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction in different age groups. *Vestnik Surgu. Medicina*. 2021;4(50):31-9. (In Russ.) Лебедева О.К., Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б. Оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа пациентов разных возрастных групп с сахарным диабетом второго типа и острым инфарктом миокарда. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;4(50):31-9. doi:10.34822/2304-9448-2021-4-31-39.
10. van der Laan AM, Hirsch A, Lourens FHJ, et al. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;163(1):57-65.e2. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.002.
11. Lu W, Zhang Z, Fu C, et al. Intermediate monocytes lead to enhanced myocardial remodelling in STEMI patients with diabetes. *Int Heart J*. 2015;56(1):22-8. doi:10.1536/ihj.14-174.
12. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW, et al. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(4):382-95. doi:10.1177/2048872615568965.
13. Groarke EM, Young NS. Aging and Hematopoiesis. *Clinics in geriatric medicine*. 2019;35(3):285-93. doi:10.1016/j.cger.2019.03.001.
14. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Boscaro E, et al. An unbalanced monocyte polarisation in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia*. 2013;56(8):1856-66. doi:10.1007/s00125-013-2918-9.
15. Min D, Brooks B, Wong J, et al. Alterations in Monocyte CD16 in Association with Diabetes Complications. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:649083. doi:10.1155/2012/649083.
16. Bilgin S, Aktas G, Zahid Kocak M, et al. Association between novel inflammatory markers derived from hemogram indices and metabolic parameters in type 2 diabetic men. *The Aging Male*. 2020;23(5):923-7. doi:10.1080/13685538.2019.1632283.
17. Hosny SS, Bahaaeldin MA, Khater SM, et al. Role of inflammatory markers in elderly type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment. *Current Diabetes Reviews*. 2019;15(3):247-53. doi:10.2174/1573399814666180423113341.

Предикторы формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка

Тишкина И. Е.¹, Переверзева К. Г.², Якушин С. С.²

Постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ) — осложнение инфаркта миокарда (ИМ), имеющее большое клиническое значение из-за высокой летальности. Данные о частоте формирования ПАЛЖ разноречивы. Цель обзора осветить уже имеющиеся и представить потенциально новые предикторы формирования ПАЛЖ, определение которых поможет в выявлении пациентов, имеющих высокий риск развития ПАЛЖ, с целью оптимизации их лечения и реабилитации. К известным предикторам формирования ПАЛЖ относятся время боль-баллон, возраст, женский пол, повторный ИМ, ряд коронарографических показателей, ультразвукового исследования сердца и электрокардиограммы. Повышение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, фактора дифференцировки роста, стимулирующего фактора роста, интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α, матриксных металлопротеиназ, пропротеин конвертазы субтилизин-кесин типа 9, N-концевого промозгового натрийуретического пептида >400 пг/мл указывают на вероятность развития патологического ремоделирования левого желудочка и ПАЛЖ. В связи с чем существует необходимость проведения исследования по оценке частоты формирования ПАЛЖ и комплексной оценке предикторов формирования ПАЛЖ у больных ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма левого желудочка, маркеры, прогнозирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань;

²ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Тишкина И. Е. — врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-2604-1033, Переверзева К. Г.* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994,

Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, РНК — рибонуклеиновая кислота, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study, IL-6 — интерлейкин-6, IL-1β — интерлейкина-1β, GDF-15 — фактор дифференцировки роста, miRNAs, miR — микроРНК, MMP — матриксные металлопротеиназы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин-кесин типа 9, TnI — высокочувствительный тропонин I, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, sST2 — стимулирующий фактор роста, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

Рукопись получена 24.08.2022

Рецензия получена 20.11.2022

Принята к публикации 09.12.2022



Для цитирования: Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Якушин С. С. Предикторы формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5201. doi:10.15829/1560-4071-2023-5201. EDN OJWRKN

Predictors of post-infarction left ventricular aneurysm

Tishkina I. E.¹, Pereverzeva K. G.², Yakushin S. S.²

Post-infarction left ventricular aneurysm (LVA) is a complication of myocardial infarction (MI), which is of great clinical importance due to high mortality. Data on its incidence are contradictory. The aim of the review was to highlight the existing and novel predictors of post-infarction LVA, the identification of which will help in identifying high-risk patients in order to optimize their treatment and rehabilitation. Known predictors of post-infarction LVA include pain-to-balloon time, age, female sex, recurrent MI, coronary angiography parameters, echocardiography, and electrocardiography. Increased levels of leukocytes, C-reactive protein, growth differentiation factor, stimulating growth factor, interleukin-1β, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, matrix metalloproteinases, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, N-terminal pro-brain natriuretic peptide >400 pg/ml indicate the risk of pathological left ventricular remodeling and LVA. In this connection, there is a need to assess the incidence of post-infarction LVA and a comprehensive assessment of its predictors in patients with MI.

Keywords: myocardial infarction, postinfarction left ventricular aneurysm, markers, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan; ²I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Tishkina I. E. ORCID: 0000-0002-2604-1033, Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Corresponding author:
pereverzevakg@gmail.com

Received: 24.08.2022 **Revision Received:** 20.11.2022 **Accepted:** 09.12.2022

For citation: Tishkina I. E., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. Predictors of post-infarction left ventricular aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5201. doi:10.15829/1560-4071-2023-5201. EDN OJWRKN

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- В настоящее время данные о частоте развития постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) и о предикторах ее формирования неоднозначны.

Что нового?

- Определение биохимических маркеров формирования ПАЛЖ, их комбинации между собой и с клиническими характеристиками пациента способствует выявлению пациентов, имеющих высокий риск развития ПАЛЖ.

Возможный вклад в клиническую практику

- Выявление предикторов формирования ПАЛЖ необходимо для разработки мероприятий по возможной профилактике, раннему лечению и реабилитации данной категории пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Currently, data on the incidence of postinfarction left ventricular aneurysm (LVA) and its predictors are ambiguous.

What might this study add?

- Determination of biochemical markers of postinfarction LVA, their combination with each other and with the clinical characteristics helps to identify patients at high risk of postinfarction left ventricular aneurysm.

How might this impact on clinical practice?

- Identification of postinfarction LVA predictors is necessary to develop measures for possible prevention, early treatment and rehabilitation of this category of patients.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующую позицию среди неинфекционных причин смерти населения всего мира, в т.ч. и в Российской Федерации. В 2020г от болезней системы кровообращения умерло 938,5 тыс. человек, что составило 43,9% от общего числа умерших [1]. Появление и совершенствование методов реперфузионной терапии привело к снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ) [2, 3]. Однако частота формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) остается достаточно высокой, составляет по данным Braunwald E (2001) 10% [4] и может достигать 15% [5, 6]. В то же время по данным Vallabhajosyula S, et al. (2020) частота формирования ПАЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST составляет от 0,2% до 0,3%, а после ИМ без подъема сегмента ST — от 0,1% до 0,2% [7].

Термин ПАЛЖ используется для определения дискинетической области левого желудочка (ЛЖ), состоящей из истонченной фиброзной и некротической ткани, иногда с участками жизнеспособного миокарда. Во время систолы вследствие дискинеза или акинеа данной области происходит уменьшение ударного объема ЛЖ. Диагноз ПАЛЖ ставится с помощью эхокардиографического исследования, радионуклидной вентрикулографии или во время ангиографии с проведением левожелудочковой вентрикулографии [4].

ПАЛЖ — осложнение ИМ, имеющее большое клиническое и социально-экономическое значение. Госпитальная смертность у пациентов с ПАЛЖ составляет 7,4%, у 26,3% пациентов развивается тяжелая сердечная недостаточность (СН) [7]; пятилетняя

выживаемость на фоне медикаментозной терапии варьирует от 47% до 70% [8], при наличии симптомов СН — 46% [9]. После хирургической коррекции ПАЛЖ показатель пятилетней выживаемости увеличивается до 90%, а десятилетней — составляет 80% [10]. Основной причиной смерти у пациентов с ПАЛЖ являются желудочковые нарушения ритма, разрыв сердца, СН, повторный ИМ, тромбоэмболические осложнения [7, 9]. Наличие ПАЛЖ приводит к увеличению продолжительности госпитализации в связи с более частым развитием СН, нарушений ритма, тромбоэмболических осложнений, что увеличивает затраты на лечение и чаще приводит к стойкому снижению работоспособности у данной категории больных.

В связи с вышесказанным одной из первоочередных задач является разработка максимально эффективных мер предотвращения формирования ПАЛЖ, что возможно только при наличии актуальных знаний о предикторах ее формирования. В настоящее время имеются неоднозначные сведения о факторах риска формирования ПАЛЖ. Современная медицина имеет большие диагностические возможности, которые с успехом могут быть использованы для определения предикторов формирования ПАЛЖ.

Целью данного обзора является представить уже имеющиеся данные о предикторах формирования ПАЛЖ и рассмотреть новые биомаркеры, изучение которых может иметь перспективное значение в прогнозировании развития ПАЛЖ.

Материал и методы

При подготовке литературного обзора использованы научные публикации российских и зарубежных библиотечных баз данных PubMed, eLibrary с ис-

пользованием для поиска ключевых слов: инфаркт миокарда, осложнения, аневризма левого желудочка, маркеры, прогнозирование, myocardial infarction, left ventricular aneurysm, markers. Изучались работы, опубликованные с 1990 по 2022гг. Такой углубленный литературный поиск обусловлен ограниченным количеством работ, посвященных изучению вопроса формирования ПАЛЖ. В обзоре представлены работы, посвященные изучению формирования ПАЛЖ и патологического ремоделирования ЛЖ после ИМ. В последние два десятилетия активно изучаются маркеры патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ, некоторые из них с успехом могут быть использованы для прогнозирования ПАЛЖ.

Результаты

ПАЛЖ чаще формируется у лиц старше 65 лет, не имеющих предшествующего ишемического анамнеза или перенесших ИМ в прошлом, с длительным болевым синдромом, поздно поступивших в стационар, преимущественно у женщин [4, 11, 12].

Широкое распространение реперфузионной терапии привело к снижению частоты формирования ПАЛЖ. Так, Hirai T, et al. (1989) и Tikiz H, et al. (2001) показали, что неэффективная тромболитическая терапия и отсутствие коллатерального кровотока в инфаркт-зависимой артерии увеличивает вероятность развития ПАЛЖ [13, 14], так же как и проведение только тромболитизиса без последующего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и неэффективное ЧКВ с кровотоком в инфаркт-зависимой артерии по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0-I. Окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), стеноз проксимального отдела ПМЖА, многососудистое поражение коронарного русла, совместная окклюзия ПМЖА и правой коронарной артерии, высокий индекс по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) также повышают риск формирования ПАЛЖ [5]. В работе Yu P, et al. (2022) больные с ПАЛЖ имели более высокие уровни высокочувствительного тропонина I (TnI) и мозгового натрийуретического пептида (BNP), чаще отмечалось поражение ПМЖА, расстояние от окклюзии/стеноза до устья пораженной артерии было значительно короче у пациентов с ПАЛЖ, тогда как длина кривой от окклюзии до ее дистального отдела была намного больше [15].

У большинства больных с ИМ имеется увеличение уровня лейкоцитов, степень лейкоцитоза является независимым прогностическим фактором развития СН и кардиогенного шока [16]. В работе Sun W, et al. (2015) было показано, что высокое систолическое артериальное давление, синусовая тахикардия и количество лейкоцитов >10000 в мкл у больных с подъемом сегмента ST электрокардио-

граммы (ЭКГ) по передней стенке ЛЖ, окклюзией ПМЖА, стенозом двух или трех сосудов являлись независимыми факторами риска ПАЛЖ у больных с ИМ [17]. Wang Z, et al. (2018) показали, что увеличение количества тромбоцитов на $10 \times 10^9/\text{л}$, при пороговом значении $>197 \times 10^9/\text{л}$ через 12 ч после первичного ЧКВ наряду с пиком TnI и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ были независимыми предикторами ПАЛЖ [18].

Наряду с приведенными выше ангиографическими критериями низкая ФВ ЛЖ, нарушение локальной сократимости сегментов передней стенки ЛЖ, области верхушки, наличие QS-зубцов на исходной ЭКГ и сохраняющийся стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ называются предикторами формирования ПАЛЖ [12]. Обращает на себя внимание высокий процент (в 86% случаев) сохраняющегося подъема сегмента ST при диагностированной ПАЛЖ при проведении вентрикулографии [11].

Несомненно, что некроз, воспаление, фиброз и патологическое ремоделирование играют основную роль в развитии ПАЛЖ. Усиленный воспалительный ответ после ИМ связан с разрывом миокарда, образованием ПАЛЖ и прогрессированием ремоделирования ЛЖ [19]. Анализируя биомаркеры воспаления, можно выделить следующие наиболее значимые в ремоделировании ЛЖ и формировании ПАЛЖ.

С-реактивный белок (СРБ) — это воспалительный белок острой фазы, его уровень повышен при ИМ и достигает пика через 72 ч после реперфузии. Исследования показали, что уровень СРБ предсказывает исход и ремоделирование ЛЖ после ИМ, установлена прямая корреляционная связь СРБ с уровнем BNP, размером ИМ и ФВ ЛЖ [20, 21].

N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) синтезируется и высвобождается преимущественно из миокарда желудочков в ответ на растяжение, ишемию и повреждение кардиомиоцитов. Концентрации NT-proBNP увеличиваются в течение первых 24 ч после ИМ, а повышенный уровень в острую стадию ИМ указывает на риск дисфункции ЛЖ, СН и смерти [5, 22, 23]. По данным Selebi S, et al. (2019) уровень NT-proBNP >400 пг/мл при поступлении был независимым предиктором формирования ПАЛЖ [5].

Фактор дифференцировки роста (GDF-15) — определяется как биомаркер воспаления и окислительного стресса, высоко экспрессируется в миокарде и эндотелиальных клетках при сердечно-сосудистых заболеваниях [24, 25]. Исследования показали, что GDF-15 защищает миокард от ишемии и реперфузионного повреждения [26]. Повышение уровня GDF-15 у больных с ИМ указывает на неблагоприятное ремоделирование миокарда и увеличение риска смерти [25], однако связи с развитием ПАЛЖ в этих работах не установлено.

В последнее время обсуждается значение стимулирующего фактора роста (sST2) как маркера миокардиального фиброза и раннего ремоделирования миокарда [27]. При повреждении миокардиоцитов происходит резкое увеличение уровня sST2 в сыворотке крови, что приводит к гибели клеток, развитию последующего фиброза, снижению ФВ и прогрессированию СН. При ИМ sST2 достигает максимального уровня через 12 ч от начала ишемии. По мнению некоторых авторов, определение sST2 позволяет прогнозировать развитие ремоделирования ЛЖ с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP [28, 29]. Повышенный уровень sST2 также указывает на большую зону некроза, наличие микрососудистой обструкции, многососудистое поражение [30]. Таким образом, определение sST2 дополняет диагностическую и прогностическую ценность традиционных натрийуретических пептидов и высокочувствительных тропонинов и является независимым предиктором смерти и СН у пациентов кардиологического профиля [31, 32]. Определение sST2 у больных ИМ может иметь перспективное значение для прогнозирования развития ПАЛЖ и тяжелой СН.

В 1-е сутки развития ИМ среди других биомаркеров отмечается существенное повышение уровня интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), степень активации которых зависит от размеров повреждения миокарда, характера осложнений, и связано с ремоделированием ЛЖ [33, 34]. Повышение активности IL-1 посредством измерения уровень IL-1Ra у пациентов с ИМ является предиктором неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и смерти [34]. Tiller C, et al. (2022) показали, что высокая концентрация IL-6 на 2-й день после ИМ указывала на больший размер зоны некроза, тяжелое реперфузионное повреждение миокарда, высокую вероятность патологического ремоделирования ЛЖ [35].

В 2017г были опубликованы результаты исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study), показавшие достоверно снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ИМ при применении канакиумаба — селективного ингибитора IL-1 β , при отсутствии влияния на выживаемость пациентов [36]. Блокада IL-1 с помощью анакинры и IL-6 с помощью тоцилизумаба ингибирует повышение уровня СРБ у пациентов с ИМ, что приводит к ограничению зоны инфаркта и снижению степени микрососудистой обструкции [37, 38], что может иметь положительное клиническое значение и требует дальнейшего изучения.

TNF- α является провоспалительным цитокином. Значения TNF- α в сыворотке коррелируют с ремоделированием ЛЖ и размером ИМ, однако относи-

тельное увеличение растворимых рецепторов TNF- α типов 1 и 2 в первые 24 ч были связаны с размером ИМ и дисфункцией ЛЖ через 4 мес. после ИМ [39].

Восстановление миокарда после перенесенного ИМ происходит вследствие единых процессов синтеза и деградации соединительной ткани, состоящей из клеточных элементов и коллагеновой сети. Так, деградация коллагеновых волокон осуществляется под воздействием ферментов матриксных металлопротеиназ (ММР), которые ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [40]. Увеличение концентрации IL-1 β и TNF- α при ИМ активирует ММР, что приводит к расщеплению молекул коллагена и повреждению внеклеточного матрикса и лежит в основе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда [41]. Сыволап В. Д. и др. (2013) в своей работе выявили прямую корреляционную связь между повышением уровня ММР-9 и формированием ПАЛЖ [42]. Эти данные согласуются с работой Путятин А. Н. и др. (2017), которые отмечают, что у мужчин при развитии ПАЛЖ на 10-е сутки заболевания увеличивается концентрация ММР-9 по сравнению с аналогичными показателями группы пациентов без аневризмы [43], что свидетельствует о существенной роли ММР-9 в формировании ПАЛЖ. Однако по данным Труфанова К. В. и др. (2012) активность ММР-9 не показала значимого влияния на раннее ремоделирование ЛЖ после ИМ [44].

Определение других изоферментов ММР, например, уровня ММР-2, показало, что его повышение отмечается уже в первые 20 мин начала ишемии. По данным Nilsson L, et al. (2012), повышенный уровень ММР-2 при поступлении был связан с большей зоной некроза при ИМ и указывал на дисфункцию ЛЖ, однако достоверной связи ММР-9 с ремоделированием ЛЖ получено не было [45].

Пропотеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — сравнительно новый биомаркер в кардиологии. Усиливая деградацию рецепторов липопротеидов низкой плотности, PCSK9 приводит к повышению уровня атерогенных липопротеидов низкой плотности, развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. При ишемии PCSK9 активирует более выраженную секрецию провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-6 и IL-1 β макрофагами [46], а длительное высвобождение PCSK9 во время ишемии и реперфузии вызывает гибель кардиомиоцитов и их дисфункцию [47]. Almontashiri N, et al. (2014) обнаружили, что у пациентов с ИМ концентрация PCSK9 выше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца, но без ИМ [48], а Minana G, et al. (2020) установили связь между повышенными концентрациями PCSK9 при ИМ и более низким показателем ФВ ЛЖ через 6 мес. после ИМ [49]. Клинические данные подтверждают, что ингибирование PCSK9 связано со снижением

частоты ИМ, инсульта и коронарной реваскуляризации. Исследования показали, что добавление эволокумаба к терапии статинами приводит к снижению риска развития ИМ 1 типа, а также 4а и 2 типов [50, 51]. В настоящее время данные о влиянии ингибирования PCSK9 на течение ИМ ограничены и требуют дальнейшего изучения.

Исследования последних десятилетий обсуждают роль микроРНК (miRNAs, miR) в развитии ИМ и ремоделировании ЛЖ. miRNAs представляют собой малые одноцепочечные РНК длиной 19-22 нуклеотида, регулирующие экспрессию генов и тем самым оказывающие влияние на течение физиологических и патологических процессов в организме. Специфическими для миокарда являются miR-1, miR-133a, miR-208a/b и miR-499 [52]. Комбинация сердечных miR-1, 133, 208 и 499 способствует кардиальному перепрограммированию фибробластов в кардиомиоцитоподобные клетки *in vitro*, miR-208a и miR-133a предотвращают миокардиальный фиброз [52, 53], а miR-21 и miR-22 наоборот способствуют миокардиальному фиброзу, за счет увеличения пролиферации сердечных фибробластов [54]. Баланс между профибротическими и антифибротическими miRNAs определяет восстановление и ремоделирование миокарда ЛЖ после инфаркта.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют однозначные данные как о частоте ПАЛЖ, так и о предикторах ее формирования. Ни один из изучаемых маркеров не показал свою 100% связь с формированием ПАЛЖ. Некоторые из представленных биохимических показателей доступны в повседневной практике — маркеры повреждения миокарда, СРБ, NT-proBNP, IL-1, другие анализируются исключительно в исследовательских целях — TNF-α, PCSK9, ST2, MMP, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и определение их в рутинной практике недоступно из-за высокой стоимости. Перспективным является определение наиболее значимых маркеров, их комбинации между собой и с клиническими характеристиками пациента с использованием комплексного подхода для установления критериев раннего формирования ПАЛЖ с целью выявления пациентов, имеющих высокий риск развития ПАЛЖ, что является необходимым для разработки мероприятий по возможной профилактике ПАЛЖ, раннему лечению и реабилитации данной категории больных.

В связи с вышесказанным, представляется актуальным планирование и проведение проспективного регистрового исследования пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ИМ с подъемом сегмента ST и/или формированием

зубца Q на ЭКГ в сроки до 24 ч от начала болевого синдрома, при условии подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерием исключения будет являться не подписание формы информированного согласия. У пациентов будут оценены клинико-демографические, анамнестические, лабораторно-инструментальные данные (время от начала болевого синдрома до поступления, длительность болевого синдрома, возрастные и гендерные различия, вредные привычки, сопутствующая патология, индекс массы тела, показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений, данные ЭКГ, эхокардиографии, показатели общего и биохимического анализов крови, глюкозы крови, наличие острой СН по Killip, признаков хронической СН), проводимое лечение и такие биомаркеры, как СРБ, высокочувствительный TnI, NT-proBNP, IL-6, sST2, MMP-2, MMP-9, GDF-15, PCSK9, уровни которых будут определены в первые сутки ИМ и на 12-14 день, с последующей оценкой их влияния на риск развития ПАЛЖ. Также будет оценена взаимосвязь динамики уровней указанных выше биомаркеров, определяемых в первые сутки ИМ и в срок 12-14 дней от референсного ИМ, с риском развития истинной ПАЛЖ. Диагноз истинной ПАЛЖ будет ставиться на основании ультразвукового исследования сердца и определяться как истонченный пораженный инфарктом сегмент миокарда с дискинезией во время диастолы и систолы и патологическим контуром во время диастолы [55]. Планируемая длительность наблюдения за пациентами составляет 1 год. Регистрация первичных данных и формирование баз пациентов будет проводиться в табличном редакторе "Excel 2019". Статистическая обработка полученных данных — с помощью программ "STATISTICA 10" и "SPSS 23.0".

Заключение

На основании полученных данных планируется определить независимые предикторы формирования ПАЛЖ, установить прогностическое влияние сочетания факторов на риск развития ПАЛЖ, определить "пороговые" значения для тех показателей, которые покажут связь с риском развития ПАЛЖ. По результатам исследования будут выявлены модифицируемые факторы риска формирования ПАЛЖ и запланированы новые прецизионные исследования, направленные на устранение их влияния.

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

Литература/References

- Health care in Russia. 2021. Statistical collection. Rosstat. M. 2021. p. 171. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Росстат. М. 2021. с. 171.
- Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV, et al. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(11):22-6. (In Russ.) Самородская И. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В. и др. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):22-6. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
- Gale CP, Allan V, Cattle BA, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2014;100(7):582-9. doi:10.1136/heartjnl-2013-304517.
- Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., Copyright © 2001 W.B. Saunders Company. P. 1197.
- Celebi S, Celebi OO, Cetin S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(6):1129-37. doi:10.5935/abc.20190226.
- You J, Gao L, Shen Y, et al. Predictors and long-term prognosis of left ventricular aneurysm in patients with acute anterior myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the contemporary era. *Thorac Dis*. 2021;13(3):1706-16. doi:10.21037/jtd-20-3350.
- Vallabhajosyula S, Kanwar S, Aung H, et al. Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020;133:32-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.07.043.
- Pavlov AV, Gordeev ML, Tereshchenko VI. Types of surgical treatment for postinfarction left aneurysms. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;38:105-12. (In Russ.) Павлов А. В., Гордеев М. Л., Терещенко В. И. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка. *Альманах клинической медицины*. 2015;38:105-12. doi:10.18786/2072-0505-2015-38-105-112.
- Grondin P, Ketz JG, Bical O. Natural history saccular aneurysms of the left ventricular. *J of Tharac cardiovasc surg*. 1979;77(1):57-64.
- Erban O, Turkay C, Mete A, et al. Surgical treatment of left ventricular aneurysms: a comparison of long-term follow-up of left ventricular function for classic aneurysmectomy and endoaneurysmorrhaphy techniques. *Heart Surg Forum*. 2009;12(5):E272-8. doi:10.1532/HSF98.20091066.
- Hamani A, Khatouri A, Kendoussi M, et al. Correlation between the persistence of ST elevation and left ventricular aneurysm in the post-infarction period. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1995;44(7):361-4.
- Zhang Z, Guo J. Predictive risk factors of early onset left ventricular aneurysm formation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Heart Lung*. 2020;49(1):80-5. doi:10.1016/j.hrtlung.2019.09.005.
- Hirai T, Fujita M, Nakajima H, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;79(4):791-6. doi:10.1161/01.cir.79.4.791.
- Tikiz H, Balbay Y, Atak R, et al. The effect of thrombolytic therapy on left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction: relationship to successful reperfusion and vessel patency. *Clin Cardiol*. 2001;24(10):656-62. doi:10.1002/clc.4960241005.
- Yu P, Xi P, Tang Y, et al. Novel Analysis of Coronary Angiography in Predicting the Formation of Ventricular Aneurysm in Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:880289. doi:10.3389/fcvm.2022.880289.
- Menon V, Lessard D, Yarzebski J, et al. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):368-72. doi:10.1016/s0002-9149(03)00651-9.
- Sun W, Liu H, Zhang N, et al. Assessment of risk factors for patients with anatomical left ventricular aneurysm post acute ST-elevation myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment models. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2015;43(1):51-5.
- Wang Z, Ren L, Liu N, et al. The relationship between post-procedural platelet count and left ventricular aneurysm in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction following primary percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2018;76(5):899-907. doi:10.5603/KP.2018.0008.
- Anzai T. Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling. *Circ J*. 2018;23;82(3):629-35. doi:10.1253/circj.CJ-18-0063.
- Morishima I, Sone T, Tsuboi H, et al. Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: Comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol*. 2002;25(3):112-6. doi:10.1002/clc.4960250306.
- Örn S, Manhenke C, Ueland T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1180-6. doi:10.1093/eurheartj/ehp070.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(19):1921-9. doi:10.1161/01.cir.97.19.1921.
- Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8. doi:10.1161/01.cir.0000041661.63285.ae.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140-51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
- Eitel I, Blase P, Adams V, et al. Growth-differentiation factor 15 as predictor of mortality in acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: Insights from cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2011;97(8):632-40. doi:10.1136/hrt.2010.219543.
- Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351-60. doi:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
- Ciccione MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013;18(12):15314-28. doi:10.3390/molecules181215314.
- Dyleva Yu A, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Significance of stimulating growth factor ST2 and NT-proBNP in assessment of postinfarction remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):63-71. (In Russ.) Дылева Ю. А., Груздева О. В., Акбашева О. Е. и др. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-63-71.
- Kercheva MA, Ryabova TR, Gusakova AM. Adverse left ventricular remodeling and the serum levels of matrix metalloproteinases, biomarkers of myocardium dysfunction and inflammation in patients with acute primary STEMI. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(1):31-5. (In Russ.) Керчева М. А., Рябова Т. Р., Гусакова А. М. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(1):31-5. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-1-31-35.
- Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):243-50. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.047.
- Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic Value of Soluble ST2 After Myocardial Infarction: A Community Perspective. *Am J Med*. 2017;130(9):1112.e9-1112.e15. doi:10.1016/j.amjmed.2017.02.034.
- Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Uchasova EG, et al. Diagnostic value of the stimulating growth factor ST2 during hospitalization for myocardial infarction. *Therapeutic archive*. 2016;88(4):9-15. (In Russ.) Груздева О. В., Акбашева О. Е., Учасова Е. Г. и др. Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):9-15. doi:10.17116/terarkh20168849-15.
- Soldatova OV, Kubyshekin AV, Ushakov AV, et al. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):92-100. (In Russ.) Солдатова О. В., Кубышкин А. В., Ушаков А. В. и др. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):92-100. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-92-100.
- Scărlătescu AI, Micheu MM, Popa-Fotea N, et al. IL-6, IL-1RA and Resistin as Predictors of Left Ventricular Remodelling and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):266. doi:10.3390/diagnostics12020266.
- Tiller C, Reindl M, Holzknacht M, et al. Association of plasma interleukin-6 with infarct size, reperfusion injury, and adverse remodelling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):113-23. doi:10.1093/ehjacc/zuab110.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Abbate A, VanTassell BW, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the virginia commonwealth university-anakinra remodeling trial (2) (VCU-ART2) Pilot Study]. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1394-400. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.287.
- Broch C, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1845-55. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.049.
- Nilsson L, Szymanski A, Swahn E, et al. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2013;8(2):e55477. doi:10.1371/journal.pone.0055477.
- Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010;121(14):1645-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912774.
- Siwik DA, Chang DL, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ Res*. 2000;86(12):1259-65. doi:10.1161/01.res.86.12.1259.

42. Syvolap VD, Kyselov SM. Level of matrix metalloproteinase-9 and myocardium remodeling in patients with acute postinfarction aneurism of left ventricle. *Zaporozhye medical journal*. 2013;6(81):43-6. (In Russ.) Сыволап В.Д., Киселев С.М. Уровень матричной металлопротеиназы-9 и ремоделирование миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка. *Запорожский медицинский журнал*. 2013;6(81):43-6.
43. Putyatina AN, Kim LB. Cardiac extracellular matrix and postinfarction reparative fibrosis (Part 2). *Journal of Medical and Biological Research*. 2017;5(1):78-89. (In Russ.) Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 2). *Журнал медико-биологических исследований*. 2017;5(1):78-89. doi:10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.78.
44. Trufanov KV, Rakita DR, Vulekh VM, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of left ventricular remodeling during hospital period of acute myocardial infarction. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;20(4):87-91. (In Russ.) Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матричной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012;20(4):87-91.
45. Nilsson L, Hallén J, Ata D, et al. Early measurements of plasma matrix metalloproteinase-2 predict infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(1):31-6. doi:10.1136/heartjnl-2011-300079.
46. Yang CL, Zeng YD, Hu ZX, et al. PCSK9 promotes the secretion of pro-inflammatory cytokines by macrophages to aggravate H/R-induced cardiomyocyte injury via activating NF- κ B signalling. *Gen Physiol Biophys*. 2020;39(2):123-34. doi:10.4149/gpb-2019057.
47. Ding Z, Wang X, Liu S, et al. PCSK9 expression in the ischaemic heart and its relationship to infarct size, cardiac function, and development of autophagy. *Cardiovasc Res*. 2018;114(13):1738-51. doi:10.1093/cvr/cvy128.
48. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e106294. doi:10.1371/journal.pone.0106294.
49. Minana G, Nunez J, Bayes-Genis A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):117-22. doi:10.1002/ehf2.12533.
50. Wiviott SD, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):787-93. doi:10.1001/jamacardio.2020.0764.
51. White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2801-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz299.
52. Xiao Y, Zhao J, Tuazon JP, et al. MicroRNA-133a and Myocardial Infarction. *Cell Transplant*. 2019;28(7):831-8. doi:10.1177/0963689719843806.
53. Shyu KG, Wang BW, Cheng WP, Lo HM. MicroRNA-208a increases myocardial endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2015;31:679-90. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.026.
54. Yuan J, Chen H, Ge D, et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42:2207-19. doi:10.1159/000479995.
55. Otto K. Clinical echocardiography: a practical guide. M.: Logosphere, 2019. p. 1320. (In Russ.) Отто К. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера, 2019 p.1320. ISBN: 5986570642.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код — это наш сайт

Карта мероприятий 2023

 РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

 ОССН

 Санкт-Петербург

 Москва

 Казань

 Саратов

 Тюмень

 Грозный
 Махачкала

 Омск

24-25 марта	 Саратов	Региональный конгресс РКО
15 апреля	 Махачкала	Региональный конгресс ОССН
20-22 апреля	 Санкт-Петербург	Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»
26-27 мая	 Тюмень	Региональный конгресс РКО
01 июня	 Казань	Региональный конгресс ОССН
15-16 сентября	 Омск	Региональный конгресс РКО
21-23 сентября	 Москва	Российский национальный конгресс кардиологов 2023
Ноябрь 2023	 Грозный	Региональный конгресс РКО
08-09 декабря	 Москва	Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»