



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Показатели миокардиальной работы у пациентов после перенесенного Q и неQ инфаркта миокарда

Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым ИМпST после ЧКВ

Острый ИМ и распределение ^{99m}Tc -октреотида

Прогноз разных типов ИМ и роль в его оценке психоэмоциональных факторов

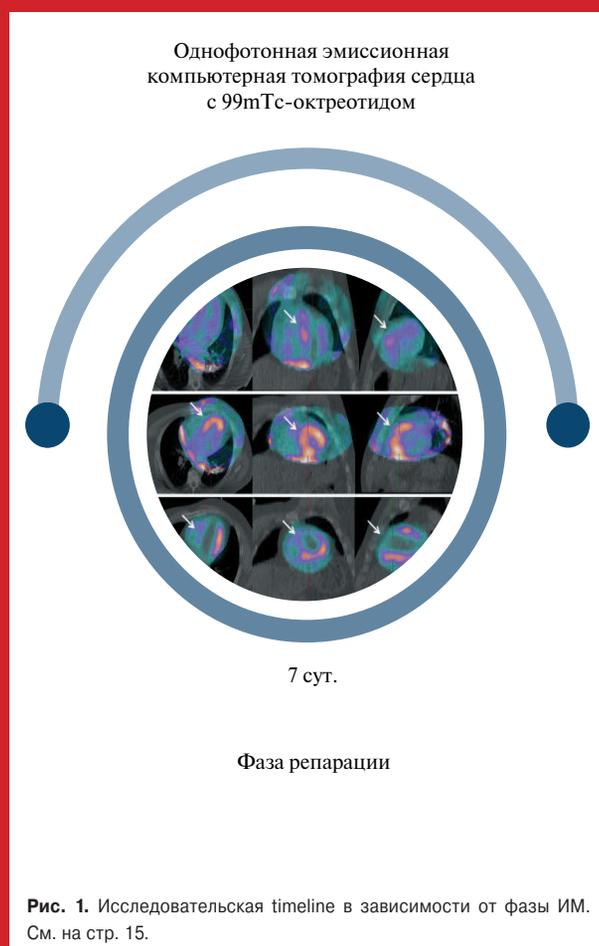
Кардиомиопатия такоцубо и миксома сердца

Динамика бивентрикулярной контрактильной функции через 1 год после COVID-19 пневмонии

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной при тромбозе глубоких вен нижних конечностей

Методы внутрисосудистой физиологии в практике

Диагностика и прогнозирование осложнений после трансплантации сердца



В ФОКУСЕ:

Инфаркт миокарда

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 15.03.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (2) 2024

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Капиталан В. В. (Кемерово) д.м.н.

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)

Ревизивили 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 "Силицея-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам 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 *Добрынина Е. Ю., Корякин В. 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: kazamyatin@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,
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.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (2) 2024
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 *Elena Yu. Dobrynina, Valentin Yu. Korjakin*

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

ИНФАРКТ МИОКАРДА

MYOCARDIAL INFARCTION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Олейников В. Э., Салямова Л. И., Голубева А. В., Вершинина О. Д., Чернова А. А., Донецкая Н. А.
Эхокардиографические показатели работы левого желудочка у пациентов, перенесших Q- и неQ-инфаркт миокарда

7 Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Golubeva A. V., Vershinina O. D., Chernova A. A., Donetskaya N. A.
Echocardiographic parameters of the left ventricle in patients after Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction

Рябов В. В., Сыркина А. Г., Трусов А. А., Мишкина А. И., Сазонова С. И., Ильюшенкова Ю. Н.
Особенности течения острого инфаркта миокарда и распределения в сердце аналога рецепторов к соматостатину 99mTc-октреотида

13 Ryabov V. V., Syrkina A. G., Trusov A. A., Mishkina A. I., Sazonova S. I., Ilyushenkova Yu. N.
Peculiarities of acute myocardial infarction course and distribution of the somatostatin receptor analogue 99mTc-octreotide in the heart

Кинаш В. И., Кашталап В. В., Воробьев А. С., Урванцева И. А., Коваленко Л. В.
Роль психоэмоциональных факторов в оценке прогноза разных типов инфаркта миокарда

21 Kinash V. I., Kashtalap V. V., Vorobiev A. S., Urvantseva I. A., Kovalenko L. V.
The role of psycho-emotional factors in assessing the prognosis of different types of myocardial infarction

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г., Куксин Н. С., Котельников В. Н.
Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

27 Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Domzhalov I. G., Kuksin N. S., Kotelnikov V. N.
Parameters of complete blood count and coronary lesions in predicting inhospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В., Сабирзянова А. А., Якупова Д. Т.
Сочетание кардиомиопатии такоубо с миксомой сердца. Клинический случай

37 Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Sabirzyanova A. A., Yakupova D. T.
Combination of Takotsubo cardiomyopathy with cardiac myxoma: a case report

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC METHODS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Осокина Н. А., Горбатенко Е. А., Коровина И. О., Мигачева А. В.
Динамика бивентрикулярной контрактильной функции в зависимости от вариантов поражения левого желудочка у пациентов через 1 год после COVID-19 пневмонии

43 Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Osokina N. A., Gorbatenko E. A., Korovina I. O., Migacheva A. V.
Changes of biventricular contractile function depending on the types of left ventricular involvement in patients 1 year after COVID-19 pneumonia

Акрамова Э. Г., Капустина Е. П.
Ультразвуковая эластография сдвиговой волной при тромбозе глубоких вен нижних конечностей

50 Akramova E. G., Kapustina E. P.
Shear wave elastography for lower extremity deep vein thrombosis

Демин В. В., Бабунашвили А. М., Кислухин Т. В., Костырин Е. Ю., Шугушев З. Х., Ардеев В. Н., Меркулов Е. В., Матчин Ю. Г., Губаренко Е. Ю., Кочергин Н. А., Семитко С. П., Ануфриев А. А., Тер-Акопян А. В., Тепляков Д. В., Зауралов О. Е., Арутюнян Г. К., Атанесян Р. Ф., Асадов Д. А., Игнатов В. А., Азаров А. В.

Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра

Тхатль Л. К., Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д.
Сложности диагностики и прогнозирования возможных осложнений у пациентов после трансплантации сердца: одноцентровой опыт в Краснодарском крае

Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Денисова Д. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И.
Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25-44 лет

Чернявская Т. К., Ерофеева С. Б.
Оценка сосудистого возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых женщин Подмосковья

57 Demin V. V., Babunashvili A. M., Kislukhin T. V., Kostyrin E. Yu., Shugushev Z. Kh., Ardeev V. N., Merkulov E. V., Matchin Yu. G., Gubarenko E. Yu., Kochergin N. A., Semitko S. P., Anufriev A. A., Ter-Akopyan A. V., Teplyakov D. V., Zauralov O. E., Arutyunyan G. K., Atanesyan R. F., Asadov D. A., Ignatov V. A., Azarov A. V.

Application of intravascular physiology methods in clinical practice: two-year data from the Russian registry

65 Tkhatl L. K., Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D.
Difficulties in diagnosing and predicting possible complications in patients after heart transplantation: single-center experience in the Krasnodar region

73 Gafarov V. V., Gromova E. A., Kashtanova E. V., Denisova D. V., Gagulin I. V., Polonskaya Y. V., Gafarova A. V., Ragino Yu. I.
Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25-44 years old

79 Chernyavskaya T. K., Erofeeva S. B.
Assessment of vascular age and cardiovascular risk factors among young women in the Moscow region

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Абдуллаев О. А., Арутюнов А. Г., Верещак Д. П., Тавлуева Е. В., Коник В. А., Былова Н. А., Пузенко Д. В., Кулагина Н. П., Нуриева И. Р., Занина Т. В., Арутюнов Г. П.
Динамика натрийуреза и прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью в период декомпенсации на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и стандартной диуретической терапии

86 Abdullaev O. A., Arutyunov A. G., Vereshchak D. P., Tavluева E. V., Konik V. A., Bylova N. A., Puzenko D. V., Kulagina N. P., Nurieva I. R., Zanina T. V., Arutyunov G. P.
Changes of natriuresis and prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and decompensated heart failure over therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and standard diuretic therapy

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Салухов В. В., Аланичев А. Е.
Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Старые цели, новые возможности (обзор литературы)

98 Grishaev S. L., Cherkashin D. V., Salukhov V. V., Alanichev A. E.
Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Old goals, new opportunities (literature review)

Эхокардиографические показатели работы левого желудочка у пациентов, перенесших Q- и неQ-инфаркт миокарда

Олейников В. Э.¹, Салямова Л. И.¹, Голубева А. В.¹, Вершинина О. Д.¹, Чернова А. А.¹, Донецкая Н. А.²

Цель. Выполнить динамическую оценку и сравнительный анализ неинвазивных параметров миокардиальной работы у пациентов с Q и неQ инфарктом миокарда (ИМ) на протяжении 24 нед. наблюдения после реваскуляризации.

Материал и методы. Включено 95 пациентов с острым ИМ. На 7-9 сут. и через 24 нед. выполняли спекл-трекинг эхокардиографию с оценкой глобальной продольной (GLS), глобальной циркулярной (GCS) и глобальной радиальной деформации (GRS), индекса глобальной работы (GWI), глобальной конструктивной (GCW) и потерянной работы (GWW), эффективности глобальной работы (GWE) миокарда.

Результаты. С учетом наличия/отсутствия зубца Q на ЭКГ исследуемые лица были разделены на две группы: "Q-ИМ" — 66 пациентов (69,5%), "неQ-ИМ" — 29 (30,5%) человек. В группе "Q-ИМ" к 24-й нед. наблюдения большинство показателей миокардиальной работы были существенно ниже, чем в группе сравнения. В 1 группе GWE составила 93 (87; 96)% vs 96 (91; 97)% ($p=0,04$) во 2-й; GWI — $1429 \pm 444,1$ и $1653,3 \pm 385,84$ мм рт.ст. %, соответственно ($p=0,02$). Уровень GCW в группе "Q-ИМ" оказался равен $1640 \pm 477,8$ мм рт.ст. % vs $1852,9 \pm 440,88$ мм рт.ст. % в группе "неQ-ИМ" ($p=0,04$). В дальнейшем выявлен благоприятный прирост параметров GLS ($p=0,01$), GWI ($p=0,04$), GWE ($p=0,01$), GCW ($p=0,03$) в группе "неQ-ИМ".

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что с помощью неинвазивных параметров миокардиальной работы можно оценивать транзиторную ишемическую дисфункцию вследствие феномена "оглушенного" миокарда, выраженную в различной степени у пациентов с Q-ИМ и неQ-ИМ.

Ключевые слова: миокардиальная работа, инфаркт миокарда, спекл-трекинг кардиография, глобальный индекс работы, глобальная полезная работа, глобальная потерянная работа, глобальная эффективная работа.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-75-01078.

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

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Салямова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Голубева А. В. — к.м.н., старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6640-6108, Вершинина О. Д. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4127-6607, Чернова А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0002-7957-8034, Донецкая Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6423-6889.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, неQ-ИМ/Q-ИМ — инфаркт миокарда с зубцом/без зубца Q, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GCS — глобальная циркулярная деформация, GCW — глобальная конструктивная работа, GLS — глобальная продольная деформация, GRS — глобальная радиальная деформация, GWE — эффективность глобальной работы, GWI — индекс глобальной работы, GWW — глобальный показатель потерянной работы.

Рукопись получена 25.12.2023

Рецензия получена 26.12.2023

Принята к публикации 29.01.2024



Для цитирования: Олейников В. Э., Салямова Л. И., Голубева А. В., Вершинина О. Д., Чернова А. А., Донецкая Н. А. Эхокардиографические показатели работы левого желудочка у пациентов, перенесших Q- и неQ-инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(2):5738. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5738. EDN QWOSDJ

Echocardiographic parameters of the left ventricle in patients after Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction

Oleynikov V. E.¹, Salyamova L. I.¹, Golubeva A. V.¹, Vershinina O. D.¹, Chernova A. A.¹, Donetskaya N. A.²

Aim. To perform a dynamic assessment and comparative analysis of non-invasive parameters of myocardial function in patients with Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction (MI) during 24-week follow-up after revascularization.

Material and methods. A total of 95 patients with acute MI were included. On days 7-9 and after 24 weeks, speckle tracking echocardiography was performed with assessment of global longitudinal (GLS), global circumferential (GCS) and global radial strain (GRS), global work index (GWI), global constructive work (GCW), global wasted work (GWW), global work efficiency (GWE).

Results. Taking into account the presence/absence of the Q wave, the subjects were divided into two groups: Q-wave MI — 66 patients (69,5%), non-Q-wave MI — 29 (30,5%) people. In the Q-wave MI group, by the 24th week, most parameters of myocardial performance were significantly lower than in the comparison group. In group 1, GWE was 93 (87; 96)% vs 96 (91; 97)% ($p=0,04$) in group 2; GWI — $1429 \pm 444,1$ and $1653,3 \pm 385,84$ mm Hg %, respectively ($p=0,02$). The GCW level in the Q-wave MI group was $1640 \pm 477,8$ mm Hg % vs $1852,9 \pm 440,88$ mm Hg % in the non-Q-wave MI group ($p=0,04$). Subsequently, a favorable increase in GLS

($p=0,01$), GWI ($p=0,04$), GWE ($p=0,01$), GCW ($p=0,03$) was revealed in the non-Q-wave MI group.

Conclusion. The results obtained suggest that non-invasive parameters of myocardial performance can be used to assess transient ischemic dysfunction due to myocardial stunning, expressed to varying severity in patients with Q-wave MI and non-Q-wave MI.

Keywords: myocardial function, myocardial infarction, speckle tracking cardiology, global work index, global constructive work, global wasted work, global work efficiency.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project № 23-75-01078.

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

Oleynikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L. I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Golubeva A. V. ORCID: 0000-0001-6640-6108, Vershinina O. D. ORCID: 0000-0002-4127-6607, Chernova A. A. ORCID: 0009-0002-7957-8034, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889.

*Corresponding author:
v.oleynikov@gmail.com

Received: 25.12.2023 Revision Received: 26.12.2023 Accepted: 29.01.2024

For citation: Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Golubeva A. V., Vershinina O. D., Chernova A. A., Donetskaya N. A. Echocardiographic parameters of the left ventricle in patients after Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5738. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5738. EDN QWOSDJ

Ключевые моменты

- Возможность восстановления контрактильности жизнеспособного миокарда после инфаркта миокарда (ИМ) мотивирует поиск доступных методов его раннего выявления.
- Неинвазивные параметры миокардиальной работы, кроме GWW, при Q-ИМ имели более низкие значения по сравнению с неQ-ИМ.
- Улучшение параметров GLS, GWI, GWE, GCW при "неQ-ИМ", вероятно, свидетельствует о восстановлении сократительной функции "оглушенного миокарда".

Key messages

- Restoration of viable myocardium contractility after myocardial infarction (MI) motivates the search for available methods for its early detection.
- Non-invasive parameters of myocardial performance, except for GWW, had lower values in Q-wave MI compared with non-Q-wave MI.
- Improvement in GLS, GWI, GWE, GCW parameters in non-Q wave MI probably indicates the restoration of stunned myocardium contractility.

Ежегодно количество пациентов с диагнозом инфаркт миокарда (ИМ) увеличивается на 15 млн человек [1]. Благодаря современным методам лечения смертность от ИМ за последние 30 лет снизилась более чем на 50%, но данный диагноз по-прежнему ассоциируется лишь с относительно благоприятным долгосрочным прогнозом. Это во многом обусловлено развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2].

В течение длительного времени в клинической практике на основании анализа электрокардиограммы выделяют ИМ без зубца Q (неQ-ИМ) и с зубцом Q (Q-ИМ). Причём последний традиционно ассоциировался с трансмуральным поражением миокарда, более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. С начала XXI в в результате успешного развития реперфузионной терапии АСС/АНА объявили о смене парадигмы Q-ИМ/неQ-ИМ на STEMI (ИМ с элевацией сегмента ST)/NSTEMI (ИМ без элевации сегмента ST) [3]. Новый подход позволил определять тактику ведения и лечения пациентов, в то время как клиническая значимость разделения больных на Q-ИМ и неQ-ИМ подверглась сомнению.

С развитием современных визуализирующих методик, в частности, магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолинием, появилась возможность количественной оценки размеров инфаркта и выявления участков жизнеспособного миокарда. В ряде исследований было показано, что наличие патологического Q в большей степени зависит от обширности инфарктной зоны,

чем от её глубины, хотя по мере увеличения трансмурального повреждения вероятность формирования зубца Q возрастает [4]. Обращает на себя внимание, что при субэндокардиальных неQ-ИМ обнаруживается более крупная перинфарктная зона потенциально жизнеспособного, но "оглушенного" миокарда. Ишемизированный миокард более уязвим к возникновению постинфарктной стенокардии, повторному ИМ и развитию фатальных аритмий. Этим объясняется тот факт, что долгосрочный прогноз у пациентов с неQ-ИМ аналогичен или даже хуже, чем у пациентов с Q-ИМ [5]. Поэтому классическое деление на Q-ИМ и неQ-ИМ всё же имеет клиническую обоснованность, что побуждает к тщательной оценке оглушенного миокарда, особенно, у пациентов с дисфункцией ЛЖ.

Оценка динамики восстановления жизнеспособного миокарда для адекватного подбора корригирующих вмешательств и формирования прогноза мотивирует поиск доступных методов его выявления [6]. Определенные надежды связаны с методом определения миокардиальной работы при помощи автоматизированного построения кривой давление-деформация на основе глобального продольного стрейна и постнагрузки на ЛЖ [7]. За последние несколько лет эта методика хорошо изучена у здоровых лиц, больных ХСН, артериальной гипертензией, при ресинхронизирующей терапии [8]. Однако параметрам миокардиальной работы у пациентов, перенесших острый ИМ, посвящены единичные сообщения [9].

Целью настоящего исследования является динамическая оценка и сравнительный анализ неинвазивных параметров миокардиальной работы при Q и неQ-ИМ на протяжении 24 нед. наблюдения.

Материал и методы

Перспективное открытое сравнительное одноцентровое клиническое исследование проводили на базе кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное согласие.

В исследование было включено 95 пациентов с подтвержденным первичным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST): 86 мужчин и 9 женщин, средний возраст 57,4 (53; 63) года.

Критерии включения: возраст от 30 до 70 лет; первичный ИМпST, подтвержденный 12-канальной электрокардиографией (ЭКГ), коронароангиографией с выявлением инфаркт-связанной артерии, диагностически значимым повышением тропонина I.

Критерии невключения: стеноз ствола левой коронарной артерии >30%; повторный ИМ; ХСН выше II функционального класса в анамнезе; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости; сахарный диабет 1 типа или 2 типа, инсулинозависимый; хроническая болезнь почек выше 3А стадии; активные заболевания печени; другие тяжелые сопутствующие заболевания.

Первичное чрескожное вмешательство было выполнено у 72 больных (75,8%), фармакоинвазивной реваскуляризации подверглись 20 (21,1%) человек. У 3 пациентов (3,1%) реперфузионная терапия не проводилась в связи с поздней госпитализацией.

По данным ЭКГ Q-ИМ определяли в соответствии с критериями Четвертого универсального определения [10].

Q-ИМ регистрировали у 66 (69,5%) включенных в исследование пациентов, неQ-ИМ — у 29 (30,5%).

Комплекс диагностических инструментальных обследований проводили на 7-9 сут. ИМпST и через 24 нед. после ИМпST.

При поступлении пациентов в стационар определяли уровень высокочувствительного тропонина-I на анализаторе Architect I2000 (Abbot, США), на 7-9 сут. определяли мозговой натрийуретический пептид (BNP) в крови на анализаторе Olympus AU480 (Olympus, Япония).

Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковом сканере Vivid GE 95 Healthcare (США) с обработкой изображений на EchoPAC версии 202 (GE Healthcare). Оценивали конечный диастолический объем, конечный систолический объем, проиндексированные с учетом площади поверхности тела, индекс массы миокарда ЛЖ и фракцию выброса по методу Simpson biplan.

Для количественной оценки сократительной способности миокарда ЛЖ регистрировали глобальную продольную деформацию (GLS, %), глобальную цир-

кулярную деформацию (GCS, %), глобальную радиальную деформацию (GRS, %) с использованием методики спекл-трекинг ЭхоКГ.

Рассчитывали показатели миокардиальной работы в автоматическом режиме: GWI (Global Work Index, мм рт.ст. %) — индекс глобальной работы; GCW (Global Constructive Work, мм рт.ст. %) — глобальная конструктивная работа; GWW (Global Wasted Work, мм рт.ст. %) — глобальная потерянная работа; GWE (Global Work Efficiency, %) — эффективность глобальной работы [7].

Пациенты получали всю стандартную терапию согласно Российским рекомендациям по ведению больных с ИМпST [11].

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). При сопоставлении качественных признаков применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса для несвязанных выборок. При правильном распределении количественных показателей для анализа использовали t-тест Стьюдента для связанных и несвязанных выборок, данные представлены в виде $M \pm SD$. При неправильном распределении сравнение групп выполняли с использованием критерия Вилкоксона и критерия Манна-Уитни, соответственно; данные представлены как Me (Q 25%; 75%). При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты

Все обследуемые лица на 7-9 сут. после ИМпST были разделены на две группы в зависимости от наличия зубца Q на ЭКГ: группа "Q-ИМ" — 66 пациентов (69,5%); группа "неQ-ИМ" — 29 (30,5%) человек. Визит на 24 нед. наблюдения в группе "Q-ИМ" не прошли 4 человека (6,1%): 3 пациента (4,5%) из-за низкого комплаенса, 1 больной был госпитализирован в связи с COVID-19 (1,5%); в группе "неQ-ИМ" исследование не завершили 2 (6,9%) человека из-за утраты связи с ними.

Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1. Различия были зафиксированы по уровню высокочувствительного тропонина I — в группе пациентов "Q-ИМ" он был выше. Также обнаружена разница между группами по локализации инфаркт-связанной артерии: у пациентов группы "неQ-ИМ" чаще была поражена передняя нисходящая артерия ($p=0,007$), а в группе "Q-ИМ" — правая коронарная артерия ($p=0,03$). В группе "неQ-ИМ" тактика фармакоинвазивной реваскуляризации применялась гораздо реже, чем в группе сравнения ($p=0,04$).

По уровню BNP на 7-9 сут. группы не различались между собой, однако к 24 нед. наблюдались межгрупповые различия ($p=0,005$). Кроме того, необходимо отметить достоверную динамику BNP у пациентов группы "неQ-ИМ" (рис. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп "неQ-ИМ" и "Q-ИМ"

Показатель	"неQ-ИМ" (n=29)	"Q-ИМ" (n=66)	p
Передний ИМ/задний ИМ, n (%)	21 (72,4)/8 (27,6)	32 (48,5)/34 (51,5)	0,053
Инфаркт-связанная артерия:			
Передняя нисходящая, n (%)	20 (69)	24 (36,4)	0,007
Правая коронарная, n (%)	3 (10,3)	23 (34,8)	0,03
Огибающая, n (%)	4 (13,8)	7 (10,6)	0,9
Другие, n (%)	2 (6,9)	12 (18,2)	0,3
Тромболизис, n (%)	2 (6,9)	19 (28,8)	0,04
Время "боль-ЧКВ", мин	335 (125; 870)	270 (205; 505)	0,4
вЧТн I, пг/мл	7824,55 (2750,3; 32768,8)	26378,4 (5970,23; 58301,8)	0,03
Возраст, лет	57 (52; 60)	58,3±8,4	0,09
Мужчины/женщины, n (%)	25 (86,2)/4 (13,8)	61 (92,4)/5 (7,6)	0,6
Курение, n (%)	22 (75,9)	47 (71,2)	0,8
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	10 (34,5)	15 (22,7)	0,3
Сахарный диабет неинсулинопотребный, n (%)	1 (3,4)	5 (7,6)	0,8
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	28 (96,6)	58 (87,9)	0,3
Отягощенная наследственность, n (%)	9 (31)	15 (22,7)	0,5

Примечание: при правильном распределении данные представлены в виде $M \pm SD$; при неправильном распределении данные представлены как $Me (Q 25\%; 75\%)$.

Сокращения: вЧТн I — высокочувствительный тропонин I, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров в группах "неQ-ИМ" и "Q-ИМ"

Показатель	"неQ-ИМ"	"неQ-ИМ"	"Q-ИМ"	"Q-ИМ"	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
	7-9 сут.	24 нед.	7-9 сут.	24 нед.				
иКДО, мл/м ²	54,7 (44,4; 78,3)	58,7±14,9	59,1±16,4	61±16,4	0,4	0,5	0,9	0,6
иКСО, мл/м ²	23 (18,3; 33,2)	25 (19,2; 31,6)	26 (19,6; 34,8)	27,3 (20,5; 30,8)	0,5	0,4	0,8	0,3
ФВ, %	54,8±9,8	54,6±9,2	53,9±10,0	54,3±8,6	0,7	0,9	0,9	0,8
ИММЛЖ, г/м ²	101 (80,7; 120,6)	108,9±31,99	106 (95,8; 136)	118,9±26	0,15	0,15	0,5	0,5
GLS, %	16,3±4,5	18±4,4	16,82±6,2	16,8±5,9	0,7	0,3	0,01	0,9
GCS, %	15,2±5,3	18,6±6,6	15,9±7	17,9±7	0,7	0,7	0,17	0,4
GRS, %	19,1±12,1	20,7±11,1	20,6±11,9	17,2±12	0,87	0,3	0,8	0,4
GWE, %	94 (89,5; 96)	96 (91; 97)	94 (88; 97)	93 (87; 96)	0,99	0,04	0,01	0,9
GWI, мм рт.ст. %	1508,4±407,5	1653,3±385,8	1476±456,9	1429±444,1	0,7	0,02	0,04	0,6
GCW, мм рт.ст. %	1743±437,1	1852,9±440,9	1683±496,3	1640±477,8	0,9	0,04	0,03	0,6
GWW, мм рт.ст. %	1270,5 (56; 160,5)	72 (44; 114)	94 (48; 178)	100 (53; 166)	0,9	0,07	0,15	0,7

Примечание: различия параметров P₁ — межгрупповые различия на 7-9 сут.; P₂ — межгрупповые различия на сроке исследования 24 нед.; P₃ — динамика в группе "неQ-ИМ", P₄ — динамика в группе "Q-ИМ". Значения представлены в скалярных величинах. При правильном распределении данные представлены в виде $M \pm SD$. При неправильном распределении данные представлены как $Me (Q 25\%; 75\%)$.

Сокращения: иКДО — индекс конечного диастолического объёма, иКСО — индекс конечного систолического объёма, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка, GCS — глобальная циркулярная деформация, GCW — глобальная конструктивная работа, GLS — глобальная продольная деформация, GRS — глобальная радиальная деформация, GWE — эффективность глобальной работы, GWI — индекс глобальной работы, GWW — глобальный показатель потерянной работы.

По данным ЭхоКГ стандартные показатели не выявили статистически значимых различий между группами на 7-9 сут. заболевания (табл. 2). Показатели работы миокарда также не имели достоверных различий на данном этапе исследования.

К 24 нед. наблюдения различий между группами по стандартным ЭхоКГ параметрам и параметрам деформации отмечено не было, но показатели неинвазив-

ной работы миокарда, в частности, GWI, GWE, GCW в группе "Q-ИМ" были существенно ниже, что может свидетельствовать о более обширной зоне некроза и малом количестве клеток жизнеспособного миокарда в перинфарктной зоне в остром периоде ИМ.

Анализ внутригрупповой динамики ЭхоКГ параметров, деформационных характеристик и параметров миокардиальной работы в группе "Q-ИМ" досто-

верных изменений не выявил. В группе "неQ-ИМ" отмечено статистически значимое увеличение значений GLS, GWI, GWE, GCW к сроку наблюдения 24 нед.

Обсуждение

Оценка сократительной функции миокарда является одной из важнейших задач в клинической практике. Сложная биомеханика сердца обуславливает своеобразное скручивающее движение миокарда ЛЖ во время систолы, что во многом обеспечивает эффективную насосную функцию. Это достигается за счет трехслойного строения стенки сердца, где каждый слой имеет отличную от других геометрию миокардиального волокна и формирует специфическую спиральную архитектуру миокарда [12].

При ИМ ключевую роль в снижении скручивания и сокращения ЛЖ играет объем пораженного миокарда, нежели его локализация. При поражении только субэндокардиального слоя параметры деформации и скручивания чаще всего остаются неизменными. Однако по мере увеличения трансмуральности некроза и степени вовлечения среднего и субэпикардиальных слоёв отмечается развитие дисфункции как систолического скручивания, так и диастолического раскручивания [13]. Это, в свою очередь, может сопровождаться стойким и выраженным снижением деформационных характеристик миокарда, особенно у пациентов с Q-ИМ, отражающим больший объём повреждения.

В формировании систолической и диастолической дисфункции наряду с обширностью зоны некроза большое значение имеют участки поврежденного и ишемизированного, но жизнеспособного миокарда [14].

Различают две формы ишемической дисфункции миокарда с потенциально обратимым восстановлением функции поврежденного миокарда: гибернацию и станнирование. Гибернация миокарда, феномен, описанный впервые в работе S. Rahimtoola в 1984г, представляет собой стойкое угнетение функции жизнеспособного миокарда ЛЖ, возникающее вследствие его гипоперфузии, которая может быть частично или полностью восстановлена при уменьшении потребности в кислороде или при увеличении его доставки [15]. Оглушение миокарда ("станнированный миокард") — постишемическая контракильная дисфункция жизнеспособного миокарда, сохраняющаяся после реперфузии. На практике эти два явления не требуют дифференцировки, поскольку наличие сохраненного метаболизма в клетках миокарда и восстановление сократительной способности сердца позволило объединить варианты обратимой дисфункции сердечной мышцы термином "жизнеспособный миокард".

Патогенез данных феноменов до конца не изучен. На сегодняшний день выделяют две основные гипотезы,

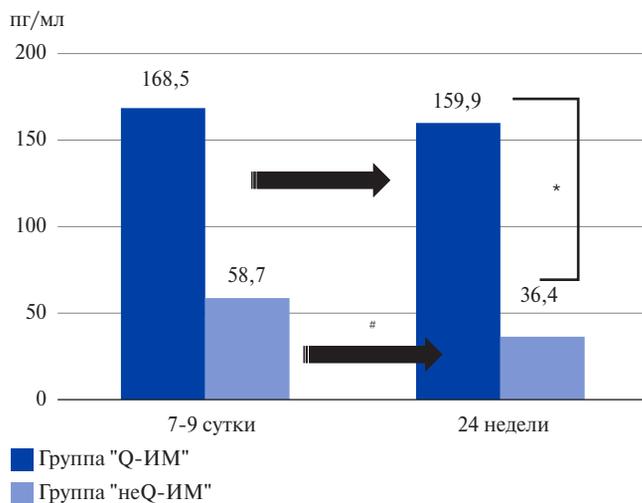


Рис. 1. Динамика уровня BNP в сравниваемых группах.

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверные различия по уровню BNP при межгрупповом сравнении, # — $p < 0,05$, достоверные различия по уровню BNP в динамике.

Сокращение: BNP — мозговой натрийуретический пептид.

ответственные за развитие обратимой дисфункции. Первая из них предполагает повреждение мембран кардиомиоцитов и сократительного аппарата свободными кислородными радикалами, которое происходит в течение первых нескольких минут после реперфузии. Вторая гипотеза ведущую роль отводит изменению потока ионов кальция с последующей внутриклеточной перегрузкой и развитием дисфункции саркоплазматического ретикулума. Что, в свою очередь, приводит к снижению чувствительности миофиламентов к кальцию и разобщению процессов возбуждения-сокращения [16].

Определение жизнеспособности поврежденного миокарда играет весомую роль в формировании прогноза и открывает новые возможности для своевременной терапии как ранних, так и поздних осложнений ИМ. Перспективным направлением в идентификации станнирующего миокарда в повседневной клинической практике представляется оценка неинвазивных параметров миокардиальной работы [17].

В исследовании Lustosa P, et al., проведенном на одной группе пациентов с ИМпST, были получены результаты, свидетельствующие о восстановлении функции миокарда, через 3 мес. после ИМпST. Значения GWI возросли на 34,8%, GCW — на 37,2%, а показатель GWE увеличился с 93% до 95% ($p < 0,001$). Стоит отметить, что в этом исследовании GWW не изменился через 3 мес. наблюдения. Авторы предполагают, что улучшение параметров GWI, GCW и GWE у пациентов с ИМпST может отражать феномен "оглушенного" миокарда, тогда как стабильность показателя GWW с течением времени может свиде-

тельствовать о необратимом повреждении и развитии нежизнеспособной рубцовой ткани [18].

Результаты настоящего исследования выявили значительное улучшение значений GWI, GCW и GWE через 24 нед. после ИМпСТ у пациентов с неQ-ИМ, получавших адекватную терапию. Это дает основания предполагать, что отсутствие патологического зубца Q свидетельствует о большем объеме жизнеспособного миокарда, восстановившего к 24-й нед. свою функциональную состоятельность. Тогда как, у больных с Q-ИМ наличие крупной инфарктной зоны (подтверждаемое достоверно более высоким высокочувствительным тропонином I) и ограниченной области оглушенного миокарда обуславливает отсутствие значимой динамики показателей миокардиальной работы.

Литература/References

- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erikkh AD, et al. The register of acute myocardial infarction. REGION-IM — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologija*. 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский регистр острого инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
- Puymirat E, Schiele F, Steg PG, et al. FAST-MI investigators. Determinants of improved one-year survival in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: insights from the French FAST-MI program over 15 years. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):281-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.023.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):970-1062. doi:10.1016/s0735-1097(00)00889-5.
- Song L, Ma X, Zhao X, et al. Validation of black blood late gadolinium enhancement (LGE) for evaluation of myocardial infarction in patients with or without pathological Q-wave on electrocardiogram (ECG). *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):124-34. doi:10.21037/cdt.2019.12.11.
- Yang H, Pu M, Rodriguez D, et al. Ischemic and viable myocardium in patients with non-Q-wave or Q-wave myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a clinical study using positron emission tomography, echocardiography, and electrocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):592-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.052.
- Kenzhaev ML, Aljavi AL, Kenzhaev SR, et al. Reversible myocardial dysfunction in patients with acute forms of coronary heart disease. *Bulletin of the Emergency*. 2018;(2):100-4. (In Russ.) Кенжаев М.Л., Аляви А.Л., Кенжаев С.Р. и др. Обратимая дисфункция миокарда у больных острыми формами ишемической болезни сердца. *Вестник экстренной медицины*. 2018;(2):100-4.
- Ivanov SI, Alekhin MN. Myocardial Work in Assessment of Left Ventricular Systolic Function. *Kardiologija*. 2020;60(3):80-8. (In Russ.) Иванов С.И., Алехин М.Н. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология*. 2020;60(3):80-8. doi:10.18087/cardio.2020.3.n925.
- Olejnikov VE, Smirnov JuG, Galimskaja VA, et al. New capabilities in assessing the left ventricular contractility by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):79-85. (In Russ.) Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А. и др. Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двумерной speckle tracking эхокардиографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3):79-85. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85.
- Meimoun P, Abdani S, Stracchi V, et al. Usefulness of Noninvasive Myocardial Work to Predict Left Ventricular Recovery and Acute Complications after Acute Anterior Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1180-90. doi:10.1016/j.echo.2020.07.008.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Russian Society of Cardiology. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Zaharova VP, Tremboveckaja EM, Savchuk TV. New aspects of the heart ventricular myocardium structure. *Heart and blood vessels*. 2014;(3):35-43. (In Russ.) Захарова В.П., Трёмбовецкая Е.М., Савчук Т.В. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца. *Сердце и сосуды*. 2014;(3):35-43.
- Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, et al. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):68-78. (In Russ.) Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *РФК*. 2015;11(1):68-78. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-68-78.
- Kloner RA. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e015502. doi:10.1161/JAHA.119.015502.
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989;117(1):211-21. doi:10.1016/0002-8703(89)90685-6.
- Guaricci AI, Bulzic G, Pontone G, et al. Current interpretation of myocardial stunning. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(4):263-71. doi:10.1016/j.tcm.2017.11.005.
- Coisne A, Fourdinier V, Lemesle G, et al. Clinical significance of myocardial work parameters after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Open*. 2022;2(3):oeac037. doi:10.1093/ehjopen/oeac037.
- Lustosa RP, Fortuni F, van der Bijl P, et al. Changes in Global Left Ventricular Myocardial Work Indices and Stunning Detection 3 Months After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2021;(157):15-21. doi:10.1016/j.amjcard.2021.07.012.

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что неинвазивные параметры миокардиальной работы могут оценивать транзиторную ишемическую дисфункцию, выраженную в различной степени у пациентов с Q-ИМ и неQ-ИМ и обусловленную развитием феномена "оглушенного" миокарда. Для подтверждения этой гипотезы потребуются дальнейшие исследования, сравнивающие параметры миокардиальной работы с более точными методами определения инфарктной зоны и участков жизнеспособного миокарда.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-75-01078.

Особенности течения острого инфаркта миокарда и распределения в сердце аналога рецепторов к соматостатину 99mTc-октреотида

Рябов В. В.^{1,2}, Сыркина А. Г.¹, Трусов А. А.¹, Мишкина А. И.¹, Сазонова С. И.¹, Ильюшенкова Ю. Н.¹

Цель. Исследование взаимосвязи между клиническим течением инфаркта миокарда (ИМ) с изменением геометрии левого желудочка (ЛЖ) и интенсивностью накопления аналога рецепторов к соматостатину 99mTc-октреотида в миокарде по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) сердца.

Материал и методы. Выполнено пилотное когортное проспективное исследование с участием 14 пациентов от 37 до 72 лет с первичным передним ИМ с подъемом сегмента ST. Пациентам проводили общеклиническое обследование, 3-кратное определение высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), эхокардиографию в 1-3 сут., ОФЭКТ/КТ сердца с 99mTc-октреотидом на 6-7 сут. от начала ИМ. Статистический анализ осуществлялся с использованием STATISTICA 10.0 (StatSoft, США).

Результаты. У 10 из 14 больных группы наблюдения зафиксировано накопление в зоне повреждения ЛЖ 99mTc-октреотида. Анализ накопления показал разную степень интенсивности; это позволило сформировать две подгруппы с высокой и низкой кумуляцией 99mTc-октреотида (коэффициент сердце/полость ЛЖ соответственно более и менее 1,5).

Клинические характеристики и течение ИМ, сроки госпитализации в подгруппах не отличались. Оклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии (у 5 (62,5%) vs 0 (0%) пациентов, $p=0,016$) чаще встречалась в группе с повышенным накоплением 99mTc-октреотида vs группе с пониженным, соответственно. Лабораторный анализ показал статистически значимое повышение вЧСРБ при поступлении у пациентов с повышенной кумуляцией 99mTc-октреотида vs пониженной — 31,6 мг/л (10,45-42,05) vs 6,5 мг/л (3,2-11,8), $p=0,043$, соответственно.

На инструментальном уровне установлено статистически значимое увеличение конечно-диастолического, конечно-систолического объемов ЛЖ; увеличение индекса сферификации ЛЖ и индекса нарушения локальной сократимости наряду со снижением фракции выброса ЛЖ в подгруппе с выраженным накоплением 99mTc-октреотида vs пониженным (47,5% (45,5-51,5) vs 57,5% (54-59), $p=0,020$) в зоне повреждения, соответственно. Дополнительно обнаружена предиктивная зависимость нарастания конечно-диастолического объема ЛЖ от выраженности накопления 99mTc-октреотида ($R^2=0,601$, F-ratio=16,562, $p=0,002$).

Заключение. Повышение вЧСРБ и ранняя инициация ремоделирования ЛЖ после первичного переднего ИМ с подъемом сегмента ST сопровождается выраженным накоплением 99mTc-октреотида в зоне повреждения, обнаруживаемым с помощью ОФЭКТ/КТ сердца, в результате системного и локального, по нашему мнению, макрофаг-опосредованного постинфарктного воспаления.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, макрофаги, воспаление, ремоделирование, октреотид.

Отношения и деятельность. Грант РНФ, проект № 22-25-00234.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБНУ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., и.о. зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Сыркина А. Г.* — к.м.н., с.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5581-5387, Трусов А. А. — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4051-3196, Мишкина А. И. — к.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Сазонова С. И. — д.м.н., руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Ильюшенкова Ю. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-8649-3648.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sag@cardio-tomsk.ru

вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ИС — диастолический индекс сферичности, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, РФП — радиофармпрепарат, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, 99mTc-октреотид — 99mTc-HYNIC-[D-Phe1, Tyr3-октреотид] трифторацетат.

Рукопись получена 10.07.2023

Рецензия получена 15.08.2023

Принята к публикации 18.09.2023



Для цитирования: Рябов В. В., Сыркина А. Г., Трусов А. А., Мишкина А. И., Сазонова С. И., Ильюшенкова Ю. Н. Особенности течения острого инфаркта миокарда и распределения в сердце аналога рецепторов к соматостатину 99mTc-октреотида. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5519. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5519. EDN EWWOMI

Peculiarities of acute myocardial infarction course and distribution of the somatostatin receptor analogue 99mTc-octreotide in the heart

Ryabov V. V.^{1,2}, Syrkina A. G.¹, Trusov A. A.¹, Mishkina A. I.¹, Sazonova S. I.¹, Ilyushenkova Yu. N.¹

Aim. To study the relationship between the clinical course of myocardial infarction (MI) with changes in left ventricular (LV) geometry and myocardial accumulation of the somatostatin analogue 99mTc-octreotide according to cardiac single-photon emission computed tomography (SPECT).

Material and methods. This pilot, cohort, prospective study included 14 patients aged 37 to 72 years with primary anterior ST-segment elevation MI. Patients underwent a general clinical examination, 3-fold determination of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), echocardiography on days 1-3, cardiac SPECT with

99mTc-octreotide on days 6-7 from MI onset. Statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0, StatSoft, USA.

Results. In 10 of 14 patients, 99mTc-octreotide accumulation in LV involvement area was recorded. The accumulation analysis showed varying intensity. This made it possible to form two subgroups with high and low accumulation of 99mTc-octreotide (heart-to-cavity LV ratio more and less than 1,5, respectively).

Clinical characteristics and MI course, length of hospital stay did not differ between the subgroups. Occlusion of the infarct-related coronary artery (in 5 (62,5%)

vs 0 (0%) patients, $p=0,016$) was more common in the group with increased versus decreased accumulation of ^{99m}Tc -octreotide, respectively.

Laboratory analysis showed a significant increase in hsCRP upon admission in patients with increased vs decreased accumulation of ^{99m}Tc -octreotide — 31,6 mg/l (10,45-42,05) vs 6,5 mg/l (3,2-11,8), $p=0,043$, respectively.

A significant increase in end-diastolic and end-systolic LV volumes was established. There were an increase in LV sphericity index and local contractility disruption index along with a decrease in LV ejection fraction in the subgroup with high vs reduced accumulation of ^{99m}Tc -octreotide (47,5% (45,5-51,5) vs 57,5% (54-59), $p=0,020$) in the damage zone, respectively. In addition, a predictive relationship between the increase in LV end-diastolic volume and the severity of ^{99m}Tc -octreotide accumulation was found ($R^2=0,601$, F-ratio=16,562, $p=0,002$).

Conclusion. An increase in hsCRP and early initiation of LV remodeling after primary anterior ST-segment elevation MI is accompanied by a pronounced accumulation of ^{99m}Tc -octreotide in the damage zone, detected using cardiac SPECT, as a result of systemic and local, in our opinion, macrophage-mediated post-infarction inflammation.

Keywords: myocardial infarction, macrophages, inflammation, remodeling, octreotide.

Relationships and Activities. Grant from the Russian Science Foundation, project № 22-25-00234.

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

Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Syrkina A.G.* ORCID: 0000-0001-5581-5387, Trusov A.A. ORCID: 0000-0003-4051-3196, Mishkina A.I. ORCID: 0000-0001-9453-1635, Sazonova S.I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Ilyushenkova Yu. N. ORCID: 0000-0002-8649-3648.

*Corresponding author: sag@cardio-tomsk.ru

Received: 10.07.2023 **Revision Received:** 15.08.2023 **Accepted:** 18.09.2023

For citation: Ryabov V.V., Syrkina A.G., Trusov A.A., Mishkina A.I., Sazonova S.I., Ilyushenkova Yu.N. Peculiarities of acute myocardial infarction course and distribution of the somatostatin receptor analogue ^{99m}Tc -octreotide in the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5519. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5519. EDN EWOMI

Ключевые моменты

- Существует взаимосвязь между инициацией постинфарктного ремоделирования левого желудочка и выраженным локальным накоплением аналога рецепторов к соматостатину ^{99m}Tc -октреотида в зоне повреждения, обнаруживаемым с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца.
- Мы считаем, что интенсивность накопления ^{99m}Tc -октреотида в миокарде пропорциональна количеству активированных макрофагов в зоне инфаркта миокарда и выраженности локального асептического воспаления.

Key messages

- There is a relationship between the initiation of post-infarction left ventricular remodeling and pronounced local accumulation of the somatostatin receptor analogue ^{99m}Tc -octreotide in the damage area, detected using cardiac single-photon emission computed tomography.
- We believe that the intensity of myocardial accumulation of ^{99m}Tc -octreotide is directly proportional to the number of activated macrophages in myocardial infarction area and the severity of local aseptic inflammation.

Несмотря на совершенствование подходов к реперфузионной терапии, у части пациентов, изначально без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), после инфаркта миокарда (ИМ) под влиянием ряда факторов запускается ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [1].

Согласно современным представлениям о патогенезе ИМ большое значение в регуляции процессов репарации и постинфарктного ремоделирования сердца придается пулу макрофагов, активно рекрутируемых в зону повреждения в 1-ю нед. [2, 3]. При этом оптимальное заживление поврежденного миокарда происходит в случае скоординированного и сбалансированного иммунного ответа. Когда воспалительная реакция избыточна или остается незавершенной, когда пластичность макрофагов приобретает патологическую направленность, возможен запуск неблагоприятного ремоделирования ЛЖ с развитием в дальнейшем ХСН [4, 5].

В эксперименте показано, что активированные макрофаги экспрессируют рецепторы к со-

матостатину [6]. На предположении "визуализация активированных макрофагов соответствует зоне постинфарктного асептического воспаления" основано использование аналога соматостатина, меченого радиоизотопом, ^{99m}Tc -NYNIC-[D-Phe1, Tyr3-октреотид] трифторацетата (^{99m}Tc -октреотида).

Данный радиофармпрепарат (РФП) взаимодействует с соматостатиновыми рецепторами 2 типа мононуклеарных фагоцитов, однако не проявляя селективности в отношении M1 и M2 макрофагов [7].

Ранее мы уже показали, что ^{99m}Tc -октреотид способен накапливаться в зоне ИМ в первые 5 сут. [8, 9]. Существуют единичные клинические работы, когда сходные результаты были получены авторами в качестве случайной находки [10] либо целенаправленного испытания [11].

Попытки трансляции в клиническую практику способов влияния на воспалительное звено после ИМ предпринимаются. Так, в исследовании CANTOS продемонстрировано сокращение числа госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с пред-

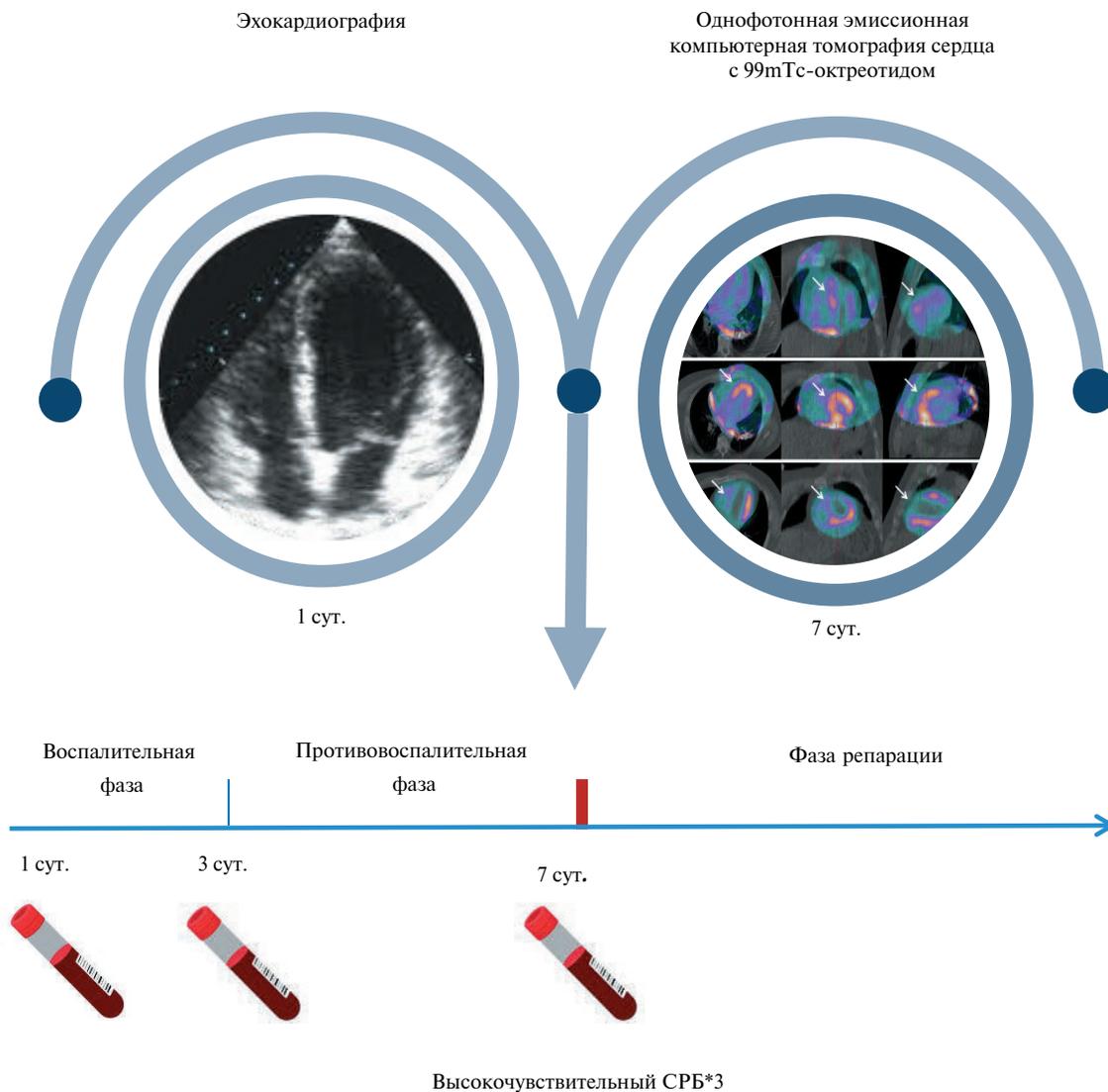


Рис. 1. Исследовательская timeline в зависимости от фазы ИМ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

шествующим ИМ, принимавших канакинумаб [12]. В пилотном исследовании VCU-ART было показано снижение числа новых случаев сердечной недостаточности у больных после ИМ при использовании анакинры [13].

Персонализированный подход диктует потребность в клинически значимом диагностическом методе, позволяющем оценивать патологическую и физиологическую направленность воспалительной реакции в области ишемического повреждения миокарда. Попытки визуализации зоны восстановительной регенерации миокарда с точки зрения наличия в ней дезадаптивного воспалительного компонента предпринимаются регулярно [14].

Мы предполагаем, что процессы, выражающиеся в наличии и интенсивности накопления ^{99m}Tc-

октреотида в миокарде, усугубляя ремоделирование ЛЖ, находят отражение в клиническом течении острого ИМ; через изменение внутрисердечной гемодинамики влияют на системное кровообращение, негативно модифицируя течение ИМ и прогноз.

В случае обнаружения взаимосвязи между накоплением РФП в постинфарктном миокарде и неблагоприятным ремоделированием сердца, предлагаемый подход получит развитие в исследованиях, направленных на разработку персонализированных показаний для противовоспалительной терапии у этих больных.

Цель: исследование взаимосвязи между клиническим течением ИМ с изменением геометрии ЛЖ и интенсивностью накопления аналога рецепторов к соматостатину ^{99m}Tc-октреотида в миокарде по

данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) сердца.

Материал и методы

В исследование включено 14 пациентов с первичным передним ИМ с подъемом ST, госпитализированных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2020 по 2022гг.

Дизайн исследования — пилотное, когортное, проспективное.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике (протоколы № 198 27.05.2020г, № 226 от 24.02.2022г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

У пациентов фиксировались клинико-демографические характеристики, данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторные и инструментальные показатели, проводилась оценка лечебных мероприятий.

Материалы в виде качественных и количественных показателей сформировали базу данных.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы STATISTICA 10.0, StatSoft, США. Минимальный объем выборки определен методом Power analysis для независимых совокупностей. При выборке 8 человек в подгруппе 1а и 6 человек в подгруппе 1б мощность исследования составит 0,8.

Оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат с помощью анализа таблиц сопряженности. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе (n (%)).

Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова.

При анализе количественных признаков применялся тест Манна-Уитни. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в виде M (Q1-Q3), где M — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q3 — верхний квартиль.

Для определения предикторов использовался однофакторный линейный регрессионный анализ.

Критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Критерии включения: пациенты с первичным передним ИМ с подъемом сегмента ST, госпитализированные до 24 ч от начала ИМ;

Критерии исключения:

1. Перенесенный ранее ИМ;
2. Миокардит, инфекционный эндокардит;
3. Сахарный диабет;
4. Терапия аналогами соматостатина;
5. Онкологическое заболевание;
6. Системное заболевание соединительной ткани;

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика группы наблюдения

Показатели	Группа наблюдения (n=14)
Мужчины, n (%)	10 (71,4)
Возраст, лет	57 (51-63)
Общий холестерин, ммоль/л	5,25 (4,6-6,4)
ЛНП, ммоль/л	3,55 (2,9-4,5)
ЛВП, ммоль/л	1,29 (1,2-1,4)
Триглицериды, ммоль/л	0,88 (0,6-1,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	13 (92,9)
Инсульт, n (%)	1 (7,14)
Ожирение, n (%)	4 (28,6)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	4 (28,6)
Курение, n (%)	11 (78,6)
Отягощенная наследственность, n (%)	4 (28,6)

Сокращения: ЛВП — липопroteиды высокой плотности, ЛНП — липопroteиды низкой плотности.

7. Прием глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров.

Ниже представлена последовательность выполнения основных методик (рис. 1).

Всем пациентам проводилось обследование и лечение согласно стандартам и Национальным клиническим рекомендациям.

Дополнительно исследовался высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) в сыворотке крови в 1, 3 и 7 сут.

Инструментальная диагностика включала в себя выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ) в 1-3 сут., ОФЭКТ/компьютерная томография (КТ) сердца с ^{99m}Tc-октреотидом на 5-6 сут.

Трансторакальная ЭхоКГ

С помощью ультразвуковой системы Philips Affiniti 70 (Нидерланды) осуществлялось измерение структурных и доплерографических параметров сердца по общепринятой методике. Во всех случаях визуализация была удовлетворительной.

Для характеристики геометрической формы ЛЖ использовали конечный диастолический размер, конечный систолический размер, продольный размер ЛЖ в диастолу, поперечный размер ЛЖ в диастолу, диастолический индекс сферичности (ИС) как отношение поперечного размера ЛЖ в диастолу к продольному размеру ЛЖ в диастолу. Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) индексировали к площади поверхности тела.

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценивалась по уравнению Симпсона в В-режиме.

Ремоделирование ЛЖ считалось инициированным, когда КДО и/или КСО, и/или ФВ ЛЖ в В-режиме выходили за пределы референсных значений. Так, у мужчин КДО >144 мл, КСО >56 мл, у женщин КДО >128 мл, КСО >48 мл, ФВ ЛЖ в В-режиме

Таблица 2

Сцинтиграфические показатели группы наблюдения

Номер пациента	99mTc-октреотид, коэффициент сердце/полость ЛЖ через 1 ч	99mTc-октреотид, коэффициент сердце/полость ЛЖ через 3 ч
1	1,46	2,7
2	2,05	2,1
3	1,26	1,4
4	2,3	3,5
5	0,88	1,6
6	1,9	2,5
7	1,17	1,07
8	1,3	1
9	1,8	2,6
10	1,8	2,1
11	1	1
12	1	1
13	1,6	2,5
14	1	1,7

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

<55% у всех, в т.ч. с развитием острой аневризмы ЛЖ, считались признаками инициации ремоделирования ЛЖ [15].

ОФЭКТ/КТ сердца с 99mTc-октреотидом

Запись сцинтиграфических изображений осуществляли на двухдетекторной гибридной ОФЭКТ/КТ системе GE NM/CT850 через 1 и 3 ч после внутривенного введения 400 МБк РФП в томографическом режиме при увеличении 1,0, матрице сканирования 128×128, времени записи — 15 сек на каждую проекцию с последующим выполнением низкодозной рентгеновской КТ.

Для интерпретации результатов гибридного ОФЭКТ/КТ исследования и определения характера и локализации накопления РФП было выполнено совмещение сцинтиграфических и рентгеновских изображений в программном приложении Q Volumetrics MI рабочей станции Xeleris 4.0. Интенсивность аккумуляции 99mTc-октреотида измерялась путем полуавтоматического определения счета импульсов в объемной зоне интереса диаметром 1 см в миокарде ЛЖ и в полости ЛЖ, с последующим расчетом соотношения очаг/полость ЛЖ.

Метод также был валидизирован на сопоставимой группе у 7 больных со стабильной ИБС и без ИМ в анамнезе, и накопления РФП у данных пациентов выявлено не было.

Все этапы работы выполнены при поддержке РФФ, проект № 22-25-00234.

Результаты

В исследование включено 14 пациентов с первичным передним ИМ с подъемом сегмента ST, которые составили группу наблюдения.

Таблица 3

Шкала оценки интенсивности накопления РФП

Накопление в миокарде ЛЖ	Коэффициент сердце/полость ЛЖ через 3 ч
Отсутствует	0-1,0
Низкое	1,1-1,4
Среднее	1,5-1,9
Высокое	≥2,0

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

Основные клиничко-демографические характеристики группы представлены в таблице 1.

У 10 из 14 больных группы наблюдения зафиксировано различной интенсивности накопление 99mTc-октреотида в зоне повреждения. Данные представлены в таблице 2.

Для принятия решения о степени интенсивности накопления 99mTc-октреотида мы использовали шкалу, принятую для тех же целей при сцинтиграфии с 99mTc-пирофосфатом (табл. 3).

Для анализа клинического течения ИМ пациенты были поделены на 2 подгруппы: 1а подгруппа — с выраженным и умеренным накоплением 99mTc-октреотида, 1б подгруппа — с минимальным накоплением или с его отсутствием (коэффициент сердце/полость ЛЖ более и менее 1,5, соответственно).

Клиничко-демографическая характеристика подгрупп представлена в таблице 4.

По исходным параметрам эти подгруппы в большинстве показателей не отличались.

Кроме того, не было межгрупповых различий по частоте осложнений ИМ, его исходам, пациенты были выписаны примерно в одинаковые сроки.

Выявлено статистически значимое увеличение конечного диастолического размера, конечного систолического размера, КДО, КСО, конечного диастолического индекса, конечного систолического индекса ЛЖ у пациентов 1а подгруппы. В этой же подгруппе обнаружено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ в В-режиме, увеличение поперечного и продольного размера ЛЖ, ИС. Острая аневризма ЛЖ с тенденцией к статистически значимому различию чаще встречалась у пациентов с повышенным накоплением 99mTc-октреотида (табл. 5).

Также нами предпринята попытка показать не только связь, но и взаимовлияние ряда признаков друг на друга в аспекте ремоделирования ЛЖ (табл. 6).

Обсуждение

Полученное значимое отличие геометрии ЛЖ в подгруппе с повышенным накоплением 99mTc-октреотида позволяет сложить мнение о начальном процессе ремоделирования ЛЖ у этих пациентов.

Медиана интегрального показателя — ФВ ЛЖ в В-режиме — у пациентов 1а подгруппы вышла за

Таблица 4

Клинические характеристики подгрупп с высоким и низким уровнем накопления 99mTc-октреотида

Показатели	1а подгруппа (n=8)	1б подгруппа (n=6)	p
Мужчины, n (%)	6 (75)	4 (66,7)	0,733
Возраст, лет	57,5 (52-63,5)	55,5 (41-63)	0,573
GRACE шкала госпитальной летальности, %	2 (0,9-2,0)	4 (1-6)	0,414
Killip III	0 (0)	1 (16,7)	0,211
Тромболизис, n (%)	2 (25)	2 (33,3)	0,733
Первичная ЧКВ, n (%)	6 (75)	3 (50)	0,586
Облегченная ЧКВ, n (%)	1 (12,5)	2 (33,3)	0,586
Спасительная ЧКВ, n (%)	1 (12,5)	1 (16,7)	0,586
1-сосудистое поражение, n (%)	2 (25)	2 (33,3)	0,907
2-сосудистое поражение, n (%)	4 (50)	3 (50)	0,907
3-сосудистое поражение, n (%)	2 (25)	1 (16,7)	0,907
Проксимальное поражение ИСКА, n (%)	5 (62,5)	4 (66,7)	0,872
Поражение ИСКА в средней трети, n (%)	3 (37,5)	2 (33,3)	0,872
TIMI 0 до ЧКВ, n (%)	5 (62,5)	1 (16,7)	0,375
TIMI I до ЧКВ, n (%)	1 (12,5)	2 (33,3)	0,375
TIMI II до ЧКВ, n (%)	1 (12,5)	1 (16,7)	0,375
TIMI III до ЧКВ, n (%)	1 (12,5)	2 (33,3)	0,375
TIMI II после ЧКВ, n (%)	1 (12,5)	1 (16,7)	0,825
TIMI III после ЧКВ, n (%)	7 (87,5)	5 (83,3)	0,825
Полная реваскуляризация, n (%)	3 (37,5)	4 (66,7)	0,28
Окклюзия ИСКА до ЧКВ, n (%)	5 (62,5)	0 (0)	0,016
Время от ЭКГ до поступления, мин	39,5 (27,5-62)	35,5 (25-54)	0,491
Время дверь-баллон, мин	75 (68-237,5)	76,5 (66-218)	0,755
Боль-реперфузия, мин	276 (173-343,5)	206,5 (160-234)	0,491
Первая ЭКГ-реперфузия, мин	103,5 (84,5-124,5)	90 (79-125)	0,573
Тропонин I, при поступлении, нг/л	889 (500-1415,6)	758,6 (500-1415,9)	0,724
Тропонин I, пиковое значение, нг/л	14852 (2800-63712)	12935 (500-25000)	0,573
вСРБ при поступлении, мг/л	31,6 (10,45-42,05)	6,5 (3,2-11,8)	0,043

Сокращения: вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

пределы референсных значений, а статистически значимое увеличение ИС — признак начинающейся сферификации ЛЖ.

Главный фактор, запускающий ремоделирование ЛЖ — это размер ИМ.

При фиксации внимания на общеизвестных показателях, влияющих на размер ИМ, получены неожиданные данные — все исследованные нами, из перечисленных в таблице 7, показатели между подгруппами не отличались. Возможно, это связано с небольшой выборкой пациентов.

В то же время при включении в регрессионную модель ряда этих и прицельно рассматриваемых в нашей работе провоспалительных параметров — высокая предсказательная ценность выявлена только у коэффициента накопления 99mTc-октреотида инфарцированным миокардом.

Единственный лабораторный показатель, продемонстрировавший различие в подгруппах — вСРБ — также был значимо выше у больных с выраженным накоплением 99mTc-октреотида, которое мы считаем

маркером локального воспаления; отсюда вывод, что воспалительный процесс сопровождает ИМ на всех уровнях.

Окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), развитие аневризмы ЛЖ и увеличенный размер ИМ преобладали у больных с интенсивным накоплением 99mTc-октреотида в зоне репарации. При этом сложно объяснить, почему ни время ишемии, ни степень микроваскулярной обструкции до и после выполнения стентирования, ни анатомические особенности поражения коронарного русла в целом, и ИСКА в частности, в подгруппах не отличались.

Таким образом, мы связываем инициацию ремоделирования не только с более обширным полисегментарным поражением ЛЖ и более частой встречаемостью акинетичных сегментов по данным ЭхоКГ в 1а подгруппе, но и с предположительно воспалительным процессом, идентифицируемым в зоне ИМ с помощью 99mTc-октреотида.

Ответ на вопрос — почему у этой подгруппы размер ИМ оказался больше, чем у другой, при соп-

Таблица 5

ЭхоКГ показатели левых отделов сердца в 1-3 сут. ИМ

Показатели	1а подгруппа (n=8)	1б подгруппа (n=6)	p
МЖП, мм	12 (11-13,25)	10,5 (10-11)	0,081
ЗС, мм	11,5 (9,8-12,95)	10,5 (10-11)	0,345
КДР, мм	49 (46-52)	44,5 (42-45)	0,029
КСР, мм	34 (30,5-37,5)	29 (25-32)	0,029
Плж, мм	51 (47,5-52,5)	44 (43-46)	0,001
Длж, мм	90,5 (89,5-92,75)	84,5 (79-88)	0,013
ИС	0,56 (0,53-0,57)	0,51 (0,5-0,52)	0,043
КДО, мл	125 (107,5-132,5)	92 (74-99)	0,005
КСО, мл	63 (54-68,5)	38,5 (30-48)	0,003
КДИ, мл/м ²	60,2 (55-65,9)	47,75 (42,6-52,5)	0,005
КСИ, мл/м ²	31,1 (27,75-33,25)	20 (17,5-23,3)	0,003
ФВ (В-режим), %	47,5 (45,5-51,5)	57,5 (54-59)	0,020
ЛП, мм	59,45 (55,3-63,45)	51 (45,1-63,7)	0,573
ПП, мм	48,1 (45,85-54,25)	56,85 (53,3-68)	0,029
Индекс НЛС	1,81 (1,69-2)	1,38 (1,12-1,44)	0,001
Количество гипокинезов, n	2,0 (1-3)	2,5 (2-5)	0,573
Количество акинезов, n	4,0 (3-6,5)	0 (0-2)	0,013
Количество дискинезов, n	0 (0-1,5)	0 (0-0)	0,755
Общее количество сегментов с НЛС, n	8,0 (7-8,5)	4,5 (2-5)	0,008
Острая аневризма левого желудочка, n	4 (50)	0 (0)	0,054

Сокращения: Длж — диастолический продольный размер левого желудочка, ЗС — задняя стенка, ИС — диастолический индекс сферичности, КДИ — конечный диастолический индекс, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСИ — конечный систолический индекс, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, НЛС — нарушение локальной сократимости левого желудочка, Плж — диастолический поперечный размер левого желудочка, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 6

Предикторы раннего увеличения КДО ЛЖ по данным однофакторного линейного регрессионного анализа

Показатели	R ²	F-ratio	p
Время ишемии: первый медицинский контакт-реперфузия	0,077	1,004	0,336
Тропонин I при поступлении	0,006	0,680	0,799
Тропонин I пиковое значение	0,017	0,210	0,655
C-реактивный белок при поступлении	0,108	1,459	0,250
Лейкоциты при поступлении	0,006	0,070	0,795
Степень стеноза инфаркт-связанной артерии	0,062	0,793	0,391
Коэффициент сердце/полость левого желудочка через 3 ч для 99mTc-октреотида	0,601	16,562	0,002

ставимых клинико-демографических показателях, проведенном лечении и т.д., по нашему мнению, кроется в значимом участии в патогенезе большого количества активированных макрофагов [3-5].

Мы считаем, что причины, влияющие на размер ИМ и инициацию ремоделирования ЛЖ, могут быть тесно связаны либо с генетическими особенностями, не изучаемыми в нашей работе, либо с дезадаптивной реакцией иммунной системы, когда активация макрофагов становится патологической.

Таблица 7

Факторы, влияющие на размеры ИМ

Показатели
1. Топика поражения коронарной артерии
2. Наличие микроваскулярной коронарной обструкции
3. Длительность ишемии
4. Сахарный диабет
5. Генетические факторы

Мы обсуждаем новый фенотип ИМ, предрасполагающий к развитию ХСН, реализованный через пластичность макрофагов и воспалительную компоненту.

Заключение

1. Оклюзия ИСКА и повышенный уровень вчСРБ ассоциированы с выраженным накоплением в зоне репарации 99mTc-октреотида.

2. Ранняя инициация ремоделирования ЛЖ после первичного переднего ИМ по данным трансторакальной ЭхоКГ сопровождается выраженным либо умеренным накоплением в зоне репарации 99mTc-октреотида.

Отношения и деятельность. Грант РНФ, проект № 22-25-00234.

Литература/References

- Ryabova TR, Ryabov VV. Left ventricular remodeling in early and late anterior myocardial infarction. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2001;(4):65-9. (In Russ.) Рябова Т.Р., Рябов В.В. Ремоделирование левого желудочка в ранние и поздние сроки переднего инфаркта миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2001;(4):65-9.
- Mentkowski K, Euscher L, Patel A, et al. Inflammation: From Cellular Mechanisms to Immune Cell Education Monocyte recruitment and fate specification after myocardial infarction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(5):C797-C806. doi:10.1152/ajpcell.00330.2020.
- Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, et al. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018;223(4-5):413-21. doi:10.1016/j.imbio.2017.11.006.
- Thackeray JT. PET Assessment of Immune Cell Activity and Therapeutic Monitoring Following Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11886-018-0955-1.
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(17):2050-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.073.
- Armani C, Catalani E, Balbarini F, et al. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J Leukoc Biol*. 2007;81(3):845-55. doi:10.1189/jlb.0606417.
- Gurevich LE, Korsakova NA, Voronkova IA, et al. Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors types 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):378-90. (In Russ.) Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А. и др. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(4):378-90. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390.
- Sazonova S, Ilyushenkova J, Syrkina A, et al. Potential utility of SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tektrotyd for imaging of post-myocardial infarction inflammation. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023. doi:10.1007/s12350-023-03312-5.
- Sazonova S, Syrkina A, Mochula O, et al. Subacute myocardial infarction detected by technetium-99m-labeled somatostatin analog scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3586-9. doi:10.1007/s12350-021-02644-4.
- Bobbio E, Dudás A, Bergström A. Incidental cardiac findings on somatostatin receptor PET/CT: What do they indicate and are they of clinical relevance? *J Nucl Cardiol*. 2022;29(3):1159-65. doi:10.1007/s12350-021-02526-9.
- Lapa C, Reiter T, Li X. Imaging of myocardial inflammation with somatostatin receptor based PET/CT. A comparison to cardiac MRI Comparative Study *Int J Cardiol*. 2015;194:44-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.073.
- Ridker P, Libby P, MacFadyen J, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499-507. doi:10.1093/eurheartj/ehy310.
- Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies). *Am J Cardiol*. 2015;115(3):288-92. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.003.
- Varasteh Z, Braeuer M, Mohanta S, et al. In vivo Visualization of M2 Macrophages in the Myocardium After Myocardial Infarction (MI) Using ⁶⁸Ga-NOTA-Anti-MMR Nb: Targeting Mannose Receptor (MR, CD206) on M2 Macrophages. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:889963. doi:10.3389/fcvm.2022.889963.
- Solomon S, Skali H, Anavekar N, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111:3411-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508093.

Роль психоэмоциональных факторов в оценке прогноза разных типов инфаркта миокарда

Кинаш В. И.^{1,2}, Кашталап В. В.^{3,4}, Воробьев А. С.^{1,2}, Урванцева И. А.^{1,2}, Коваленко Л. В.²

Цель. Изучить особенности психоэмоционального статуса и его клинико-прогностическое значение у пациентов с первым и вторым типами инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Из 1293 пациентов, госпитализированных в БУ "Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии" с диагнозом "острый коронарный синдром", в наблюдательное исследование последовательно включено 277 (21,4%) пациентов с подтвержденным ИМ. У 194 (15,0%) пациентов установлен ИМ 1 типа (ИМ1) и у 83 (6,4%) — ИМ 2 типа (ИМ2). Типы ИМ определялись на основании IV Универсального определения инфаркта миокарда (УОИМ). В госпитальном периоде тип личности Д выявляли российской версией опросника DS-14 (The Type D scale-14), наличие и выраженность тревоги и депрессии оценивались по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Последующее наблюдение проводилось в рамках амбулаторных визитов пациентов, опроса по телефону или электронной почте на протяжении 12 мес. после выписки. Приверженность пациентов медикаментозной терапии оценивалась заполнением опросника Мориски-Грина MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale), а оценка качества жизни (КЖ) — путем заполнения опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study).

Результаты. В госпитальном периоде в группе пациентов с ИМ2 чаще выявляли больных с типом Д по сравнению с ИМ1 (30 (36,1%) vs 55 (28,3%), $p < 0,05$). У больных с ИМ2 были значимо выше субклинический уровень тревоги (34 (41,0%) vs 43 (22,2%), $p = 0,002$), выраженный уровень тревоги (10 (12,1%) vs 12 (6,2%), $p = 0,011$), а также выраженный уровень депрессии (13 (15,7%) vs 14 (7,2%), $p = 0,03$). При этом у пациентов с типом Д, независимо от типа ИМ, были значимо выражены субклинические уровни тревоги и депрессии (63 (74,1%) vs 14 (7,3%) ($p < 0,001$) и 58 (68,2%) vs 25 (13,0%) ($p < 0,001$)). Не было статистически значимых различий в развитии госпитальных осложнений между группами ИМ1 и ИМ2 в зависимости от наличия типа Д. Через 12 мес. наблюдения среди пациентов с дистрессорным типом чаще наблюдались смерть от любых причин (5 (7,2%) vs 5 (1,6%), $p < 0,05$ без типа Д), повторная госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (8 (11,5%) vs 9 (4,8%), $p = 0,04$). Пациенты с типом Д были менее привержены медикаментозной терапии по сравнению с пациентами без типа Д (30 (43,4%) vs 9 (4,8%), $p = 0,001$ соответственно), у них были более низкие показатели КЖ.

Заключение. Тип личности Д, наличие тревоги и депрессии, высокая общая смертность и частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности чаще наблюдались при ИМ2 по сравнению с ИМ1, а также у больных с типом Д независимо от типа ИМ. Низкая приверженность медикаментозной терапии и низкие КЖ, независимо от типа ИМ, также ассоциировались с дистрессорным типом.

Ключевые слова: типы инфаркта миокарда, тип личности Д, тревога, депрессия, качество жизни, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУ ХМАО — Югры Сургутский государственный университет, Сургут; ²БУ ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", Сургут; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁴ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Кинаш В. И.* — врач, рентгенэндоваскулярный хирург; ассистент кафедры кардиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-0209-4878, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Воробьев А. С. — к.м.н., доцент, врач-кардиолог; доцент кафедры кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра медицинского института, ORCID: 0000-0001-7014-2096, Урванцева И. А. — к.м.н., зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт; главный врач, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Коваленко Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, ORCID: 0000-0002-0918-7129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vkinash597@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ИМ1 — инфаркт миокарда 1 типа, ИМ2 — инфаркт миокарда 2 типа, КЖ — качество жизни, MACE — неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Рукопись получена 03.09.2023

Рецензия получена 21.09.2023

Принята к публикации 11.10.2023



Для цитирования: Кинаш В. И., Кашталап В. В., Воробьев А. С., Урванцева И. А., Коваленко Л. В. Роль психоэмоциональных факторов в оценке прогноза разных типов инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5590. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5590. EDN KEFUCF

The role of psycho-emotional factors in assessing the prognosis of different types of myocardial infarction

Kinash V. I.^{1,2}, Kashtalap V. V.^{3,4}, Vorobiev A. S.^{1,2}, Urvantseva I. A.^{1,2}, Kovalenko L. V.²

Aim. To study the features of psycho-emotional status and its clinical and prognostic significance in patients with type 1 and 2 myocardial infarction (MI).

Material and methods. Of the 1293 patients hospitalized at the District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery" with a diagnosis of acute coronary syndrome, 277 (21,4%) patients with confirmed MI were consecutively included in the observational study. There were 194 (15,0%) patients with type 1 MI (MI1) and 83 (6,4%) with type 2 MI (MI2). MI types were determined based on the IV Universal Definition of Myocardial Infarction (UDMI). During the hospital period, type D personality was identified using the Russian version of the Type D scale-14 (DS-14), while the presence and severity of anxiety and depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale

(HADS). Follow-up was conducted through outpatient visits, telephone or email interviews for 12 months after discharge. Patients' adherence to drug therapy was assessed using 8-item Morisky Medication Adherence Scale, and quality of life (QoL) using Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) questionnaire.

Results. During the hospital period, in the group of patients with MI2, patients with type D personality were more often identified compared with MI1 (30 (36,1%) vs 55 (28,3%), $p < 0,05$). Patients with MI2 had a significantly higher subclinical level of anxiety (34 (41,0%) vs 43 (22,2%), $p = 0,002$), expressed level of anxiety (10 (12,1%) vs 12 (6,2%), $p = 0,011$), as well as a significant level of depression (13 (15,7%) vs 14 (7,2%), $p = 0,03$). At the same time, in patients with type D, regardless of MI type, subclinical levels of anxiety and depression were significantly

expressed (63 (74,1%) vs 14 (7,3%) ($p < 0,001$) and 58 (68,2%) vs 25 (13,0%) ($p < 0,001$)). There were no significant differences in in-hospital complications between the MI1 and MI2 groups depending on type D personality. After 12-month follow-up, patients with the distressed personality type had higher rate of all-cause death (5 (7,2%) vs 5 (1,6%), $p < 0,05$ without type D), rehospitalization for decompensated heart failure (8 (11,5%) vs 9 (4,8%), $p = 0,04$). Patients with type D were less adherent to drug therapy compared to patients without type D (30 (43,4%) vs 9 (4,8%) $p = 0,001$, respectively), and they had lower QoL scores.

Conclusion. Type D personality, the presence of anxiety and depression, high all-cause mortality and rehospitalization rate of decompensated heart failure were more often observed in MI2 compared to MI1, as well as in patients with type D, regardless of MI type. Low adherence to drug therapy and poor quality of life, regardless of MI type, were also associated with the type D personality.

Keywords: types of myocardial infarction, type D personality, anxiety, depression, quality of life, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Surgut State University, Surgut; ²Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Kinash V.I.* ORCID: 0000-0002-0209-4878, Kashtalov V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Vorobiev A. S. ORCID: 0000-0001-7014-2096, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129.

*Corresponding author:
vkinash597@gmail.com

Received: 03.09.2023 **Revision Received:** 21.09.2023 **Accepted:** 11.10.2023

For citation: Kinash V.I., Kashtalov V.V., Vorobiev A. S., Urvantseva I. A., Kovalenko L. V. The role of psycho-emotional factors in assessing the prognosis of different types of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5590. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5590. EDN KEFUCF

Ключевые моменты

- Тип личности Д превалирует у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа (ИМ2) по сравнению с инфарктом миокарда 1 типа (ИМ1).
- Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде преобладает у пациентов с ИМ1 по сравнению с ИМ2 и независимо от наличия типа личности Д.
- Частота осложнений и смертность от любых причин в отдаленном периоде (12 мес.) наблюдений выше у пациентов с ИМ2 и типом личности Д.

Key messages

- Type D personality prevails in patients with MI2 compared to MI1.
- The prevalence of adverse cardiovascular events during hospitalization prevails in patients with MI1 compared to MI2 regardless of the presence of type D personality.
- The prevalence of complications and all-cause mortality in the long-term period (12 months) is more often detected in patients with MI2 and personality type D.

Сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда (ИМ), являются ведущей причиной глобальной смертности и оказывают глубокое негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов [1]. Пациенты, перенесшие острый ИМ, относятся к группе высокого риска развития значительных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) [2]. Наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, такие эмоциональные факторы, как тревога, депрессия, тип личности Д, являются значимыми предикторами МАСЕ после ИМ [3, 4]. При этом остаются неизученными особенности психоэмоционального статуса пациентов в зависимости от типа ИМ, а также клинико-прогностическая значимость этих факторов при ИМ.

Цель исследования: изучить особенности психоэмоционального статуса у пациентов с разными типами ИМ, а также определить клинико-прогностическое значение этих показателей.

Материал и методы

Число пациентов с подтвержденным ИМ составило 277 (21,4%) человек, из которых группа ИМ 1 типа

(ИМ1) — 194 (15,0%) человека, а группа ИМ 2 типа (ИМ2) — 83 (6,4%) больных. Ангиографическими критериями ИМ1 было наличие внутрисосудистого тромбоза с окклюзией коронарной артерии на уровне TIMI 0, и/или снижением коронарного кровотока ниже уровня TIMI 3, как результат нарушения целостности атеросклеротической бляшки. ИМ2 диагностировали в случае отсутствия ангиографических признаков коронарного тромбоза и при доказанном наличии пускового фактора (триггера), будь то коронарный спазм, эмболия или спонтанная диссекция коронарной артерии, подтвержденные при помощи внутрисосудистых методов визуализации. В отсутствие значимых стенозов имело значение наличие доказанных зон острой ишемии миокарда при помощи магнитно-резонансной томографии. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом по месту проведения (протокол № 4 от 19.01.2022г). Клинико-анамнестические характеристики пациентов с различными типами ИМ представлены в таблице 1.

Анкетирование проводилось на госпитальном этапе лечения ИМ после стабилизации состояния

Таблица 1

Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов с ИМ1 и ИМ2

Показатели	ИМ1 (n=194)	ИМ2 (n=83)	p
Возраст, M(±SD)	57,03±9,91	62,69±10,23	<0,01
Отсутствие "классической" загрудинной боли, n (%)	7 (3,61)	34 (41,0)	<0,01
Женский пол, n (%)	34 (17,53)	25 (30,1)	0,02
ЧКВ в анамнезе, n (%)	15 (7,73)	16 (19,28)	0,006
Сахарный диабет, n (%)	38 (19,59)	33 (39,76)	<0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (5,67)	15 (18,07)	0,002
Хроническая болезнь почек, n (%)	22 (11,4)	15 (18,8)	<0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (2,06)	11 (14,0)	<0,001
Заболевания периферических артерий, n (%)	21 (10,82)	32 (38,55)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (10,82)	25 (30,12)	<0,001
Подъем сегмента ST, n (%)	140 (76,16)	32 (38,55)	<0,001

Сокращения: ИМ1 — инфаркт миокарда 1 типа, ИМ2 — инфаркт миокарда 2 типа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Распространенность типа Д, госпитальной тревоги и депрессии у пациентов с ИМ1 и ИМ2 и в зависимости от типа Д

Показатели	ИМ1 (n=194)	ИМ2 (n=83)	p
Тип личности Д	55 (28,3%)	30 (36,1%)	<0,05
Отсутствие тревоги	139 (71,7%)	39 (47,0%)	<0,001
Субклинический уровень тревоги	43 (22,2%)	34 (41,0%)	0,002
Выраженный уровень тревоги	12 (6,2%)	10 (12,1%)	0,011
Отсутствие депрессии	115 (59,3%)	49 (59,0%)	0,91
Субклинический уровень депрессии	62 (32,0%)	21 (25,3%)	0,27
Выраженный уровень депрессии	14 (7,2%)	13 (15,7%)	0,03
Показатели	Тип Д (n=85)	Тип "не Д" (n=192)	
Отсутствие тревоги	—	178 (92,7%)	
Субклинический уровень тревоги	63 (74,1%)	14 (7,3%)	<0,001
Выраженный уровень тревоги	22 (25,9%)	—	
Отсутствие депрессии	—	164 (85,4%)	
Субклинический уровень депрессии	58 (68,2%)	25 (13,0%)	<0,001
Выраженный уровень депрессии	27 (31,8%)	—	

Сокращения: ИМ1 — инфаркт миокарда 1 типа, ИМ2 — инфаркт миокарда 2 типа.

пациентов. Тип Д верифицировался российской версией опросника DS-14 по сумме баллов из двух подшкал: "негативная возбудимость" и "социальное ингибирование". Десять и более баллов по каждой из субшкал позволяли верифицировать тип Д. Уровни тревоги и депрессии оценивались по шкале HADS. При значениях от 0 до 7 баллов — тревога или депрессия отсутствовала, от 8 до 10 баллов — диагностировался субклинический уровень тревоги или депрессии, от ≥11 баллов констатировали клинически выраженную тревогу или депрессию. Через 12 мес. обследованы 255 (92,0%) пациентов, 180 (70,5%) — с ИМ1 и 75 (29,4%) — с ИМ2. Пациенты осмотрены на повторном приеме в клинике, либо опрошены по телефону или электронной почте. Потеря выборки составила 22 пациента (7,9%), отклик составил 92,0%. Приверженность пациентов медикаментозной терапии оценивалась путем заполнения опрос-

ника Мориски-Грина (MMAS-8). Высокой считалась приверженность, если испытуемый набирал ≥8 баллов. Средней приверженностью считались значения от 6 до 7. При значениях <6 баллов констатировали низкую приверженность терапии. Для оценки КЖ использовался опросник SF-36, 36 пунктов которого сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Шкалы группируются в два показателя "физический компонент здоровья" и "психологический компонент здоровья". Показатели каждой шкалы (ответы на вопросы) оценивались по балльной системе от 0 до 100. Высокие баллы по любой из шкал интерпретировались как высокое КЖ.

Непрерывные переменные выражались в виде значений среднего (M) и стандартного отклонения

Таблица 3

Осложнения в отдаленном периоде у пациентов с ИМ1 и ИМ2 и в зависимости от типа Д

Показатели	ИМ1 (n=180)	ИМ2 (n=75)	p
Тип Д, n (%)	45 (25)	24 (32)	>0,05
Тип "не Д", n (%)	135 (75)	51 (68)	>0,05
Смерть от любых причин, n (%)	2 (1,1)	8 (10,6)	0,001
Смерть от инфаркта миокарда, n (%)	3 (1,6)	2 (2,6)	>0,05
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	8 (4,4)	5 (6,6)	>0,05
Повторная госпитализация по поводу ХСН, n (%)	8 (4,4)	9 (12,0)	0,03
Показатели	Тип Д (n=69)	Тип "не Д" (n=186)	
Смерть от любых причин, n (%)	5 (7,2)	5 (1,6)	<0,05
Смерть от инфаркта миокарда, n (%)	2 (2,8)	3 (1,4)	>0,05
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	5 (7,2)	8 (4,3)	>0,05
Повторная госпитализация по поводу ХСН, n (%)	8 (11,5)	9 (4,8)	0,04

Сокращения: ИМ1 — инфаркт миокарда 1 типа, ИМ2 — инфаркт миокарда 2 типа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Приверженность медикаментозной терапии у пациентов с ИМ1 и ИМ2 и в зависимости от типа Д

Показатели	ИМ1 (n=180)	ИМ2 (n=75)	p
Шкала MMAS-8: (<6 баллов), n (%)	27 (15)	12 (16)	>0,05
Шкала MMAS-8: (6-7 баллов), n (%)	91 (50,5)	31 (41,3)	>0,05
Шкала MMAS-8: (8 баллов), n (%)	57 (31,6)	22 (29,3)	>0,05
Показатели	Тип Д (n=69)	Тип "не Д" (n=186)	
Шкала MMAS-8: (<6 баллов), n (%)	30 (43,4)	9 (4,8)	0,001
Шкала MMAS-8: (6-7 баллов), n (%)	27 (39,1)	93 (50)	0,007
Шкала MMAS-8: (8 баллов), n (%)	18 (26,1)	61 (32,1)	>0,05

Сокращения: ИМ1 — инфаркт миокарда 1 типа, ИМ2 — инфаркт миокарда 2 типа, MMAS-8 — 8-item Morisky Medication Adherence Scale.

(SD) при нормальном распределении, или медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличном от нормального, и сравнивались с использованием непарного t-критерия или U-критерия Манна-Уитни. При анализе категориальных переменных оценивались значения статистики Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера. Предикторы неблагоприятного исхода выявляли при помощи регрессионного анализа Кокса. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 12.0.

Результаты

В группе ИМ2 чаще выявляли пациентов с типом личности Д по сравнению с ИМ1, что составило 30 (36,1%) vs 55 (28,3%) (p<0,05), соответственно. Оценка уровней тревоги и депрессии показала, что у больных с ИМ2 выше субклинический уровень тревоги — 34 (41,0%) vs 43 (22,2%) (p=0,002), выраженный уровень тревоги — 10 (12,1%) vs 12 (6,2%) (p=0,011), а также выраженный уровень депрессии — 13 (15,7%) vs 14 (7,2%) (p=0,03), по сравнению с ИМ1. Анализ уровня госпитальной тревоги и депрессии в зависимости от наличия типа Д показал, что у пациентов с дистрессорным типом, по сравнению с пациентами без типа Д, более выражены суб-

клинические уровни тревоги и депрессии, что составляет 63 (74,1%) vs 14 (7,3%) (p<0,001) и 58 (68,2%) vs 25 (13,0%) (p<0,001), соответственно (табл. 2).

Госпитальные осложнения в группе ИМ1 и ИМ2 развились у 17 (8,7%) и 3 (3,6%) пациентов, соответственно. Фибрилляция желудочков — у 10 (5,15%) пациентов с ИМ1 и у 1 (1,2%) пациента с ИМ2, острое желудочно-кишечное кровотечение у 3 (1,55%) и 1 (1,2%) пациентов, соответственно. Отек легких развился у 1 (1,2%) пациента с ИМ2, а летальный исход — у 4 (2,06%) пациентов с ИМ1. Среди пациентов с госпитальными осложнениями тип Д был выявлен у 2 (10,0%) больных. У 1 (5,8%) — в группе ИМ1 развилась фибрилляция желудочков, и у 1 (33,3%) больного из группы ИМ2 развилась острая левожелудочковая недостаточность, что не достигало при этом уровня статистической значимости. В группе пациентов с летальным исходом не отмечено типа личности Д.

Через 12 мес. наблюдений количество обследованных пациентов составило 255 (92,0%) человек. Группа ИМ1 — 180 (70,5%) больных, а ИМ2 — 75 (29,4%) человек. Осложнения развились у 53 (20,7%) пациентов, из них — 27 (15,0%) в группе ИМ1 и 26 (34,6%) — в группе ИМ2 (табл. 3). Смерть от любых причин и повторные госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности преоб-

Таблица 5

Оценка КЖ больных с ИМ1 и ИМ2 типа и в зависимости от типа Д

Шкала	ИМ1 (n=180)	ИМ2 (n=75)	p
Физическое функционирование,	85,6 (78,3-92,8)	79,3 (75,8-82,9)	0,607
Рольное функционирование (физическое состояние)	68,4 (57,3-79,5)	64,9 (53,4-74,6)	0,550
Интенсивность боли	91,9 (84,3-99,6)	84,2 (77,8-90,7)	0,644
Общее состояние здоровья	87,0 (81,9-92,1)	82,4 (78,0-86,9)	0,568
Жизненная активность	85,5 (79,2-91,8)	75,3 (68,4-82,3)	0,301
Социальное функционирование	84,6 (78,8-90,4)	81,6 (74,7-88,5)	0,690
Рольное функционирование (эмоциональное состояние)	77,85 (69,7-86,0)	75,1 (64,4-85,8)	0,768
Психическое здоровье	77,9 (72,3-87,5)	74,8 (67,2-82,4)	0,759
Шкала	Тип Д (n=69)	Тип "не Д" (n=186)	
Физическое функционирование	76,05 (68,3-82,8)	81,3 (77,8-84,9)	0,547
Рольное функционирование (физическое состояние)	65,4 (57,3-73,5)	70,5 (66,4-74,6)	0,689
Интенсивность боли	77,9 (71,3-84,6)	84,2 (77,8-90,7)	0,841
Общее состояние здоровья	56,0 (49,9-62,1)	92,4 (78,0-86,9)	<0,001
Жизненная активность	52,05 (44,3-59,8)	84,8 (78,4-91,3)	<0,001
Социальное функционирование	44,6 (38,8-50,4)	91,6 (84,7-98,5)	<0,001
Рольное функционирование (эмоциональное состояние)	67,1 (61,7-72,4)	74,6 (69,4-79,8)	0,468
Психическое здоровье	64,9 (52,3-77,5)	85,8 (77,2-94,4)	<0,001

Сокращения: ИМ1 — инфаркт миокарда 1 типа, ИМ2 — инфаркт миокарда 2 типа.

ладали в группе ИМ2 (8 (10,6%) vs 2 (1,1%) ($p=0,001$) с ИМ1, и 9 (12,0%) vs 8 (4,4%) ($p=0,03$)), а также при наличии типа Д, вне зависимости от типа ИМ, что составило 5 (7,2%) vs 5 (1,6%) ($p<0,05$) без типа Д и 8 (11,5%) vs 9 (4,8%) ($p=0,04$), соответственно. Не было статистически значимых различий в приверженности медикаментозной терапии между двумя группами пациентов с ИМ, но выявлены статистически значимые различия в низкой приверженности медикаментозной терапии у пациентов с дистрессорным типом (табл. 4).

Данные настоящего исследования не выявили статистически значимых различий в группах ИМ1 и ИМ2 по всем показателям КЖ (табл. 5). У пациентов с дистрессорным типом показатели КЖ значительно ниже по таким критериям, как "общее состояние здоровья" 56,0 в группе типа Д vs 92,4 без типа Д ($p<0,001$), "социальное функционирование" 44,6 vs 91,6 ($p<0,001$), "жизненная активность" 52,05 vs 84,8 ($p<0,001$) и "психическое здоровье" 64,9 vs 85,8 ($p<0,001$), соответственно. Остальные критерии КЖ не показали статистически значимых различий между группами.

Обсуждение

Связь между психоэмоциональными факторами у пациентов, перенесших ИМ и повторные МАСЕ, постулирует необходимость скрининга неблагоприятных психоэмоциональных факторов у таких больных для формирования программ вторичной профилактики [5].

Тип Д — это "уязвимый психотип" для возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и усугу-

бляющий фактор, негативно влияющий на исходы после ИМ [4, 6, 7], что, однако, подтверждается не всеми исследованиями [8]. Распространенность дистрессорного типа у пациентов с ишемической болезнью сердца — ~33,5% [9], что согласуется с данным исследованием, где тип Д в общей группе больных с ИМ — составил 30,6%, однако мало данных о распространенности типа Д в зависимости от типа ИМ. Наше исследование демонстрирует распространенность дистрессорного типа в группе ИМ1 — 28,3%, а в группе ИМ2 — 36,1%. Ряд исследований показывают, что тип Д ассоциирован с низкой приверженностью лечению, низким КЖ, развитием депрессивных реакций [10], что потенцирует риск повторных МАСЕ [10]. Согласно нашему исследованию, пациенты с типом Д были наименее привержены медикаментозной терапии по сравнению с пациентами без типа Д, а также с низкими показателями КЖ. Доказано, что тревога и депрессия являются самостоятельными факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ [3]. Данные настоящего исследования показали, что субклинические и выраженные уровни тревоги, выраженный уровень депрессии были значительно выше у пациентов с ИМ2. При этом уровни тревоги и депрессии также были значительно выражены у пациентов с типом Д по сравнению с лицами без типа Д, независимо от типа ИМ. Таким образом, более неблагоприятный психоэмоциональный фенотип чаще встречается у пациентов с ИМ2, что может объяснять более неблагоприятный отдаленный прогноз у таких пациентов. Однако вопрос самостоятельного влияния ИМ2 на отдаленный прогноз у пациентов остается спорным,

поскольку более высокая частота неблагоприятных событий у этих больных может быть связана с негативным влиянием типа Д на приверженность назначенной терапии, с большей распространенностью тревожно-депрессивных реакций и высокой коморбидностью пациентов с ИМ2, что несомненно является предметом дальнейших исследований.

Заключение

Пациенты с дистрессорным типом личности, умеренными и высокими уровнями тревоги и депрессии преобладают среди пациентов с неатеротромботическим типом ИМ. Высокая частота неблагоприятных исходов в отдаленном периоде преобладает у пациентов с типом личности Д, при этом нет статистически значимых различий в неблагоприятных исходах в госпитальный период в зависимости от наличия типа Д между группами ИМ. Низкая приверженность медикаментозной терапии и низкое КЖ преобладают

у пациентов с дистрессорным типом, что указывает на важность междисциплинарного и персонализированного терапевтического подхода к пациентам, перенесшим острую сердечно-сосудистую катастрофу, учитывая психологический профиль каждого пациента. Помимо улучшения КЖ, в четко определенных случаях психологическое вмешательство, иногда в сочетании с психофармакологическим лечением, может привести к продлению периода выживания у пациентов с ишемической болезнью сердца и типом личности Д за счет воздействия на измененные психофизиологические пути. Необходимы дальнейшие более масштабные и проспективные исследования, включающие дополнительные биологические, клинические и анамнестические данные.

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

Литература/References

- Kinash VI, Vorobyev AS, Urvantseva IA, et al. Controversial issues of management of patients with myocardial infarction of the second type. Complex problems of cardiovascular diseases. 2022;11(1):78-89. (In Russ.) Кинаш В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А. и др. Спорные вопросы ведения пациентов с инфарктом миокарда второго типа. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):78-89. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-78-89.
- Coscia T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, et al. Characteristics and Outcomes of Type 2 Myocardial infarction. JAMA Cardiol. 2022;7(4):427-34. doi:10.1001/jamacardio.2022.0043.
- Ying S, Haojie Zh, Bin W, et al. Wang Joint exposure to positive affect, life satisfaction, broad depression, and neuroticism and risk of cardiovascular diseases: A prospective cohort study. Atherosclerosis. 2022;359:44-51. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.007.
- Pogosova NV, Sokolova OY, Yufereva YM, et al. Psychosocial risk factors in patients with the most common cardiovascular diseases - arterial hypertension and coronary heart disease (according to the Russian multicenter study COMET). Kardiologiya. 2019;59(8):54-63. (In Russ.) Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями — артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА). Кардиология. 2019;59(8):54-63. doi:10.18087/cardio.2019.8.n469.
- Pah AM, Bucuras P, Buleu F, et al. The importance of DS-14 and HADS questionnaires in quantifying psychological stress in type 2 diabetes mellitus. Medicina. 2019;55:569. doi:10.3390/medicina55090569.
- Kupper N, Denollet J. TDP as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. Curr Cardiol Rep. 2018;20:104. doi:10.1007/s11886-018-1048-x.
- Bekendam MT, Kop WJ, Barzilay S, et al. The predictive value of positive affect and Type D personality for adverse cardiovascular clinical outcomes in patients with non-obstructive coronary artery disease. J Psychosom Res. 2018;104:108-14. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.11.003.
- Kinash VI, Vorobyev AS, Urvantseva IA, et al. Clinical significance of psychological personality traits in patients with coronary heart disease: focus on personality type D Atherosclerosis and dyslipidemia. 2021;4(45):24-32. (In Russ.) Кинаш В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А. и др. Клиническая значимость психологических особенностей личности у пациентов с ишемической болезнью сердца: фокус на тип личности Д. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;4(45):24-32. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0003.
- Sumin AN, Shcheglova AV. Is the concept of personality type D a component in the formation of a personalized approach or a prognostic factor in the treatment of cardiovascular diseases? Russian Journal of Cardiology. 2020;25(9):3996. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В. Концепция типа личности Д — это компонент в формировании персонализированного подхода или прогностический фактор при лечении сердечно-сосудистых заболеваний? Российский кардиологический журнал. 2020;25(9):3996. doi:10.15829/1560-4071-2020-3996.
- Enatescu VR, Cozma D, Tint D, et al. The Relationship Between Type D Personality and the Complexity of Coronary Artery Disease Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2021;17:809-20. doi:10.2147/NDT.S303644.

Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Домжалов И. Г.^{1,3}, Куксин Н. С.², Котельников В. Н.¹

Цель. Оценка предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови (КАК) и поражения коронарных артерий (КА) для прогнозирования госпитальной летальности (ГЛ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование по данным 4677 электронных историй болезни пациентов с ИМпST (3203 мужчины и 1474 женщины). Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 318 (6,8%) больных, умерших в стационаре, вторую — 4359 (93,2%) — с благоприятным исходом. Степень влияния предикторов на конечную точку определяли методом Шепли.

Результаты. Наилучшие метрики качества имела модель, структура которой помимо 7 факторов КАК включала показатели трехсосудистого поражения коронарного русла, ремоделирования ствола левой КА и ограничения коронарной перфузии после ЧКВ по шкале TIMI <2 (AUC — 0,845, чувствительность — 0,78, специфичность — 0,786). Наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с уровнем гемоглобина, лейкоцитов, иммуновоспалительного индекса и нейтрофилов >75,4%. Менее заметное влияние на ГЛ оказывали индикаторы состояния КА, а минимальное — тромбоцит >0,22%, лимфоциты <13,3% и скорость оседания эритроцитов.

Заключение. Модель многофакторной логистической регрессии на основе комбинации показателей КАК и индикаторов, характеризующих состояние коронарного русла, обладает высокой прогностической точностью, что определяет перспективы ее дальнейшего использования в качестве одного из доступных инструментов рискметрии в клинической практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, летальность, интеллектуальный анализ данных, отбор предикторов, прогнозирование, клинический анализ крови.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток;

³ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Школа медицины, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, Школа медицины, зав. лабораторией анализа больших данных в медицине и здравоохранении; директор института информационных тех-

нологий, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Домжалов И. Г. — аспирант департамента клинической медицины, Школа медицины; врач отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-6722-2535, Куксин Н. С. — магистрант, ORCID: 0009-0005-9106-0117, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины, профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

ГЛ — госпитальная летальность, ДИ — доверительный интервал, ДПКР — двухсосудистое поражение коронарного русла, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КА — коронарная артерия, КАК — клинический анализ крови, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛР — логистическая регрессия, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, ОПКР — однососудистое поражение коронарного русла, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТПКР — трехсосудистое поражение коронарного русла, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — площадь под ROC-кривой, EOS — эозинофилы, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, NEUT — нейтрофилы, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PCT — тромбоцит, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, PLT — тромбоциты, RBC — эритроциты, Sen — чувствительность, SII — иммуновоспалительный индекс, Sp — специфичность, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, WBC — лейкоциты.

Рукопись получена 01.08.2023

Рецензия получена 08.09.2023

Принята к публикации 20.09.2023



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г., Куксин Н. С., Котельников В. Н. Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5549. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5549. EDN UWCBEN

Parameters of complete blood count and coronary lesions in predicting inhospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Domzhalov I. G.^{1,3}, Kuksin N. S.², Kotelnikov V. N.¹

Aim. To evaluate the predictive potential of complete blood count (CBC) and coronary involvement parameters for predicting inhospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. This single-center cohort retrospective study was conducted using data from 4677 electronic medical records of patients with STEMI (3203 men and 1474 women). Two groups of people were identified: group 1 — 318 (6,8%) patients who died in hospital; group 2 — 4359 (93,2%) patients with a favorable outcome. The degree of influence of predictors on the end point was determined by the Shapley method.

Results. The best quality metrics had a model with structure included, in addition to 7 CBC factors, indicators of three-vessel coronary involvement, left coronary artery remodeling and coronary perfusion after PCI with the TIMI score <2 (AUC — 0,845, sensitivity — 0,78, specificity — 0,786). The greatest contribution to the implementation of the end point was associated with the level of hemoglobin, white blood cells, immune-inflammatory index and neutrophils >75,4%. Coronary artery parameters had a less noticeable effect on inhospital mortality, and the minimal effect was plateletcrit >0,22%, lymphocytes <13,3% and erythrocyte sedimentation rate.

Conclusion. This multivariate logistic regression model based on a combination of CBC indicators and indicators characterizing the coronary system has high

predictive accuracy, which determines the prospects for its further use as one of the available risk assessment tools in clinical practice.

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, mortality, data mining, selection of predictors, forecasting, complete blood count.

Relationships and Activities. The work was carried out within the project FZNS-2023-0010 of the State Assignment of the Far Eastern Federal University.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Vladivostok State University, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Domzhalov I. G. ORCID: 0000-0002-6722-2535, Kuksin N. S.

ORCID: 0009-0005-9106-0117, Kotelnikov V. N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Corresponding author: 671235@mail.ru

Received: 01.08.2023 **Revision Received:** 08.09.2023 **Accepted:** 20.09.2023

For citation: Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Domzhalov I. G., Kuksin N. S., Kotelnikov V. N. Parameters of complete blood count and coronary lesions in predicting inhospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5549. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5549. EDN UWCBEN

Ключевые моменты

- Прогностический алгоритм госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства с использованием только предикторов клинического анализа крови (КАК) превосходил по точности модель на основе изолированных показателей поражения коронарного русла (AUC — 0,655 vs 0,836).
- Наибольшей предиктивной ценностью обладала прогностическая модель с комбинацией 7 факторов КАК (лейкоциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов, иммуновоспалительный индекс, нейтрофилы >75,4%, лимфоциты <13,3%, тромбоциты >0,22%), показателя трехсосудистого поражения коронарных артерий, ремоделирования левой коронарной артерии и TIMI <2 (AUC — 0,845).
- Метод аддитивного объяснения Шепли является эффективным инструментом для определения интенсивности влияния предикторов на конечную точку исследования.

Key messages

- A predictive algorithm for inhospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention using only complete blood count (CBC) predictors was superior in accuracy to a model based on isolated coronary indicators (AUC — 0,655 vs 0,836).
- The prognostic model with a combination of 7 CBC factors (leukocytes, hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, immune-inflammatory index, neutrophils >75,4%, lymphocytes <13,3%, plateletcrit >0,22%), three-vessel involvement, left coronary artery remodeling and TIMI <2 had the greatest predictive value (AUC — 0,845).
- Shapley method is an effective tool for determining the intensity of predictors' influence on a study endpoint.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин смертности населения в большинстве стран мира [1]. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) относится к наиболее опасным клиническим вариантам ИБС. Реваскуляризация миокарда посредством чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является приоритетной стратегией восстановления кровотока в инфаркт-связанных (ИСА) коронарных артериях (КА), позволяющей сократить число неблагоприятных исходов у больных с ИМпST. Вместе с тем госпитальная летальность (ГЛ) при плановых ЧКВ составляет 0,5-1%, а при экстренных от 4 до 7%, что указывает на необходимость актуализации техноло-

гий рискометрии [2]. В ряде работ было показано, что к факторам, обладающим предсказательной ценностью для оценки вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, относятся показатели клинического анализа крови (КАК) [3]. Установлены, в частности, корреляции между содержанием в крови лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYM), нейтрофилов (NEUT) и тромбоцитов (PLT) с неблагоприятными исходами ИБС [4]. В работе Dong G, et al. [5] представлены доказательства взаимосвязи отношения PLT к LYM (PLR) с высоким риском ГЛ при остром коронарном синдроме. В других исследованиях отношение NEUT к LYM (NLR) было выделено в качестве предиктора обструктивного поражения КА и обладало приемлемым прогностическим потенциалом для оценки вероятности ГЛ у больных с ИМпST [6]. Иммуновоспалительный индекс (systemic immune inflammation index — SII), рассчитанный как произведение PLT и NLR, имел более высокую предиктивную ценность в отношении прогноза ИМпST после ЧКВ, чем другие факто-

Таблица 1

**Показатели КАК у больных ИМпСТ
после ЧКВ в группах сравнения (Ме, 95% ДИ)**

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	p-value
Возраст, лет	71 [69; 72]	62 [62; 63]	<0,0001
Женский пол	142 (44,65%)	1332 (30,56%)	<0,0001
WBC, 10 ⁹ /л	14,51 [13,62; 15,40]	9,78 [9,67; 9,89]	<0,0001
RBC, 10 ¹² /л	4,21 [4,08; 4,32]	4,54 [4,52; 4,56]	<0,0001
Hb, г/л	130 [126; 133]	141 [140; 141]	<0,0001
PLT, 10 ⁹ /л	228 [220; 244]	221 [219; 223]	0,02
Ht, %	36,3 [35,2; 37]	40,3 [40,1; 40,5]	<0,0001
СОЭ, мм/ч	20 [17; 25]	18 [17; 19]	0,0177
NEUT, 10 ⁹ /л	11,07 [10,11; 11,89]	6,29 [6,19; 6,39]	<0,0001
NEUT, %	81,3 [79,8; 83,3]	66,7 [66,3; 67,3]	<0,0001
LYM, 10 ⁹ /л	1,56 [1,41; 1,7]	1,9 [1,87; 1,93]	<0,0001
LYM, %	10,7 [9,66; 11,74]	19,6 [19,31; 19,89]	<0,0001
MON, 10 ⁹ /л	1,1 [0,99; 1,2]	0,85 [0,83; 0,87]	<0,0001
MON, %	7,7 [7,19; 8,21]	9 [8,91; 9,09]	<0,0001
EOS, 10 ⁹ /л	0,01 [0; 0,02]	0,08 [0,076; 0,084]	<0,0001
EOS, %	0,1 [0,02; 0,22]	0,9 [0,85; 0,95]	<0,0001
MCV, фл	87 [86,02; 87,98]	87,8 [87,59; 88,01]	0,036
MCH, пг	30,5 [30,11; 30,89]	31 [30,92; 31,08]	0,004
MCHC, г/л	344 [334,41; 353,59]	348 [346,07; 349,93]	0,22
RDW-CV, %	14,1 [13,78; 14,42]	13,5 [13,45; 13,55]	<0,0001
RDW-SD, фл	46 [45,16; 46,84]	44,8 [44,65; 44,95]	<0,0001
MPV, фл	9,4 [9,18; 9,62]	9,1 [9,05; 9,15]	0,0003
PDW, 10 ⁹ /л	15,25 [14,85; 15,65]	15,1 [15,02; 15,18]	0,13
PCT, %	0,22 [0,21; 0,23]	0,2 [0,198; 0,202]	0,0012
P-LCR, %	34,65 [33,21; 36,09]	32,6 [32,34; 32,86]	0,001
NLR, усл. ед.	7,51 [6,48; 8,54]	3,21 [3,10; 3,31]	<0,0001
PLR, усл. ед.	149 [131; 167]	115 [112; 117]	<0,0001
SII, усл. ед.	1772 [1408; 2136]	714 [683; 746]	<0,0001

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, WBC — лейкоциты, RBC — эритроциты, Hb — гемоглобин, PLT — тромбоциты, Ht — гематокрит, NEUT — нейтрофилы, LYM — лимфоциты, MON — моноциты, EOS — эозинофилы, MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-CV — относительное значение распределения эритроцитов по объему, RDW-SD — абсолютное значение распределения эритроцитов по объему, MPV — средний объем тромбоцита, PDW — ширина распределения тромбоцитов, PCT — тромбокрит, P-LCR — коэффициент крупных тромбоцитов, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII — иммуно-воспалительный индекс.

ры риска [7]. К важным прогностическим маркерам результативности ЧКВ у больных с ИМпСТ относят распространенность поражения КА. Показано, что почти у 50% больных ИМпСТ регистрируется многососудистое поражение, которое часто сочетается со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и более высокой вероятностью ГЛ по сравнению с однососудистым поражением коронарного русла (ОПКР). Успех ЧКВ определяется восстановлением оптимального кровотока в ИСА, а низкая скорость коронарной перфузии или ее полное отсутствие рассматриваются как предикторы ГЛ [8]. Вместе с тем имеются лишь единичные исследования, в которых для разработки прогностических алгоритмов ГЛ используется комплексный подход, включающий анализ предиктивной ценности пока-

зателей КАК и индикаторов, характеризующих состояние коронарного русла.

Цель исследования состояла в комплексной оценке предиктивного потенциала показателей КАК, индикаторов поражения КА и восстановления коронарного кровотока для прогнозирования ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ.

Материал и методы

Выполнено одноцентровое когортное ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали показатели из 4677 электронных историй болезни пациентов (3203 мужчины и 1474 женщины) с ИМпСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой (МЕ) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [62; 63], поступивших в 2015-2021гг в Региональный сосудистый центр ГБУЗ

Таблица 2

Индикаторы поражения КА и восстановления коронарного кровотока после ЧКВ у больных ИМпST (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value
ОПКР, абс. (%)	100 (31,45%)	2068 (47,41%)	0,51 [0,40; 0,65]	<0,0001
ДПКР, абс. (%)	110 (34,59%)	1554 (35,63%)	0,96 [0,75; 1,21]	0,76
ТПКР, абс. (%)	108 (33,96%)	740 (16,96%)	2,5 [1,97; 3,22]	<0,0001
Поражение ствола ЛКА, абс. (%)	30 (9,43%)	137 (3,14%)	3,2 [2,13; 4,85]	<0,0001
ТІМІ 0, абс. (%)	23 (7,23%)	86 (1,97%)	3,9 [2,41; 6,23]	<0,0001
ТІМІ 1, абс. (%)	45 (14,15%)	274 (6,28%)	2,5 [1,75; 3,45]	<0,0001
ТІМІ 2, абс. (%)	9 (2,83%)	64 (1,47%)	2 [0,96; 3,97]	0,1
ТІМІ 3, абс. (%)	241 (75,79%)	3939 (90,28%)	0,34 [0,26; 0,44]	<0,0001

Сокращения: ДПКР — двухсосудистое поражение коронарного русла, ЛКА — левая коронарная артерия, ОПКР — однососудистое поражение коронарного русла, ТПКР — трехсосудистое поражение коронарного русла, ТІМІ — Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока).

Таблица 3

Локализация инфаркт-связанных КА у больных ИМпST в группах сравнения (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Ствол ЛКА	15 (4,72%)	20 (0,46%)	11 [5,44; 21,19]	<0,0001
ПМЖВ	155 (48,74%)	1839 (42,19%)	1,3 [1,04; 1,64]	0,03
ДВ	4 (1,26%)	72 (1,65%)	0,76 [0,28; 2,09]	0,76
ОВ	48 (15,09%)	434 (9,96%)	1,6 [1,16; 2,22]	0,005
ВТК	7 (2,20%)	57 (1,31%)	1,7 [0,77; 3,76]	0,28
ПКА	81 (25,47%)	1842 (42,26%)	0,47 [0,36; 0,61]	<0,0001
ЗМЖВ	2 (0,63%)	26 (0,60%)	1,1 [0,25; 4,46]	1
ЗБВ	4 (1,26%)	58 (1,33%)	0,94 [0,34; 2,62]	1
ПрА	2 (0,63%)	11 (0,25%)	2,5 [0,55; 11,34]	0,45

Сокращения: ВТК — ветвь тупого края, ДВ — дистальная ветвь, ЗБВ — задняя боковая ветвь, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ЛКА — левая коронарная артерия, ОВ — огибающая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ПрА — промежуточная артерия.

"Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Всем пациентам была выполнена экстренная инвазивная коронарография с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием ИСА на ангиографической системе General Electric Innova 3100. Было выделено 2 группы больных, в первую из которых вошли 318 (6,8%) человек, умерших в период госпитализации в стационаре, во вторую — 4359 (93,2%) — с благоприятным исходом. Причиной смерти у 201 больного было повторное ишемическое событие, у 34 — рецидивирующие желудочковые тахикардии, у 27 — геморрагические осложнения, у 42 — полиорганная недостаточность на фоне тяжелой коморбидности и инфекционных осложнений, у 14 — интраоперационные осложнения ЧКВ.

В первые сутки стационарного лечения анализировали следующие параметры КАК: содержание гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), WBC, NEUT, LYM, моноцитов (MON), эозинофилов (EOS), PLT, скорость оседания RBC (СОЭ), гематокрит (Ht), тромбокрит (PCT), средний объем RBC и PLT, среднее содержание Hb в RBC, среднюю концентрацию

Hb в эритроцитарной массе, абсолютное и относительное значение распределения RBC по объему, ширину распределения PLT. Рассчитывали индексы NLR, PLR, а также SII по формуле $PLT \cdot NLR$ (табл. 1).

Распространенность поражения КА и локализацию ИСА оценивали по результатам коронарографии (табл. 2, 3). Выделяли больных с ОПКР, двухсосудистым (ДПКР) и трехсосудистым (ТПКР) поражением КА, а также пациентов с ремоделированием ствола левой КА (ЛКА). Оценку качества восстановления коронарного кровотока после ЧКВ проводили с использованием шкалы ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction) по данным ангиографической съемки, полученной сразу после имплантации коронарного стента. ТІМІ 3 соответствует оптимальной перфузии КА, ТІМІ 1-2 — ограниченной перфузии (феномен "slow-flow"), ТІМІ 0 — указывает на отсутствие ангиографических признаков восстановления коронарного кровотока (феномен "no-reflow").

Конечная точка исследования была представлена показателем ГЛ больных ИМпST после ЧКВ от всех причин в форме категориального бинарного признака ("отсутствие" или "развитие"). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов

Таблица 4

Весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Коэффициент	p-value
NEUT, %	6,643 [6,639; 6,647]	<0,0001
LYM, %	-5,711 [-5,714; -5,707]	<0,0001
NLR	5,583 [5,580; 5,586]	<0,0001
SII	5,324 [5,323; 5,326]	<0,0001
WBC	4,910 [4,909; 4,911]	<0,0001
EOS, %	-4,407 [-4,409; -4,405]	<0,0001
Возраст	4,185 [4,18; 4,19]	<0,0001
PLR	3,416 [3,414; 3,419]	<0,0001
Hb	-3,082 [-3,084; -3,079]	<0,0001
Ht	-2,846 [-2,847; -2,845]	<0,0001
PCT	2,344 [2,341; 2,346]	<0,0001
СОЭ	2,32 [2,28; 2,36]	<0,0001
MON, %	-2,3 [-2,305; -2,296]	<0,0001

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, NEUT — нейтрофилы, LYM — лимфоциты, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, SII — иммуно-воспалительный индекс, WBC — лейкоциты, EOS — эозинофилы, PLR — отношение тромбоцитов к лимфоцитам, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, PCT — тром-боцит, MON — моноциты.

выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и машинного обучения. Первые из них включали тесты хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторную логистическую регрессию (ЛР). Вторые — метод многофакторной ЛР (МЛР). Показатели были представлены Me и их 95% ДИ, т.к. их распределение не соответствовало нормальному. Статистическая значимость подтверждалась значением p-value <0,05. Разработка моделей МЛР выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемых переменных для исключения проблемы мультиколлинеарности. Качество моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Sp).

Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ГЛ, в группах сравнения был проведен статистический анализ 45 факторов. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных — χ^2 . Отношение шансов (ОШ) и их 95% ДИ рассчитывали точным тестом Фишера. На втором этапе по нормализованным данным с помощью однофакторных ЛР-моделей определяли весовые коэффициенты отдельных показателей, позволяющие дать предварительную оценку степени их влияния на конечную точку исследования. На третьем этапе на основе ЛР выделяли пороговые значения потенциальных предикторов, критериям отбора которых были максимальные значения AUC. На четвертом этапе были разработаны прогностические модели на основе МЛР. Данные для обучения, кросс-валидации и заключительного тестирования были разделены следующим образом: 30% — для заключительного те-

стирования, 70% — для обучения и кросс-валидации, которая проводилась методом стратифицированного Монте-Карло на 50 выборках. Для определения степени влияния отдельных предикторов на конечную точку в лучшей модели МЛР использовали метод аддитивного объяснения Шепли [9]. Анализ данных и разработка моделей выполнялась на языке Python.

Результаты

Межгрупповой анализ демографических и лабораторных показателей демонстрировал, что большинство из них имеют статистически значимые различия (табл. 1). Больные первой группы отличались преобладанием лиц старшего возраста, женского пола, наличием лейкоцитоза, более высоким уровнем СОЭ, NEUT, MON, NLR, PLR, SII и более низкими значениями показателей Ht, EOS и LYM (%). Несмотря на достоверность межгрупповых различий, показатели RBC, Hb, LYM (абс.), абсолютное и относительное значение распределения RBC по объему, средний объем PLT, PCT, коэффициенту крупных PLT, PLR находились в пределах физиологической нормы. Максимальный уровень статистической значимости (p-value <0,0001) фиксировался у большинства показателей КАК, включая индексы NLR, PLR и SII. Менее заметные, но достоверные различия были связаны с параметрами PCT, коэффициентом крупных PLT (p-value =0,001), PLT (p-value =0,02), средним объемом RBC (p-value =0,036), СОЭ (p-value =0,017). Показатели средней концентрации Hb в эритроцитарной массе (p-value =0,22) и ширина распределения PLT (p-value =0,13) не имели линейной ассоциации с ГЛ.

В группе больных с неблагоприятным исходом ИмпСТ регистрировалось сопоставимое количество

Таблица 5

Пороговые значения потенциальных предикторов (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value	AUC
NEUT >75,4%	136 (77,714%)	936 (23,636%)	11,27 [7,83; 16,21]	<0,0001	0,774
EOS <0,3%	127 (72,159%)	981 (24,779%)	7,87 [5,62; 11,07]	<0,0001	0,741
NLR >6,8 усл. ед.	101 (57,714%)	579 (14,647%)	7,95 [5,82; 10,87]	<0,0001	0,739
SII >1290,5 усл. ед.	118 (67,429%)	844 (21,356%)	7,62 [5,51; 10,55]	<0,0001	0,736
LYM <13,3%	143 (65,596%)	1016 (24,289%)	5,94 [4,45; 7,93]	<0,0001	0,73
WBC >12,9 10 ⁹ /л	129 (64,179%)	1137 (26,553%)	4,96 [3,685; 6,664]	<0,0001	0,724
Возраст >65 лет	219 (68,868%)	1623 (37,199%)	3,74 [2,92; 4,77]	<0,0001	0,667
PLR >171,9 усл. ед.	96 (44,037%)	823 (19,689%)	3,21 [2,43; 4,24]	<0,0001	0,628
MON <7%	81 (46,023%)	872 (22,009%)	3,02 [2,23; 4,1]	<0,0001	0,625
Ht <37,7%	161 (65,984%)	1879 (43,566%)	2,51 [1,93; 3,3]	<0,0001	0,619
Hb <135 г/л	123 (61,2%)	1557 (36,4%)	2,76 [2,06; 3,67]	<0,0001	0,624
PCT >0,22%	104 (48,372%)	1417 (34,038%)	1,82 [1,38; 2,39]	<0,0001	0,598
СОЭ >28 мм/ч	68 (38,418%)	1139 (28,305%)	1,58 [1,16; 2,16]	0,0047	0,563
TIMI <2	68 (21,384%)	360 (8,253%)	3,02 [2,265; 4,037]	<0,0001	0,568

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, NEUT — нейтрофилы, EOS — эозинофилы, NLR — отношение нейтрофилов к лимфоцитам, SII — иммуновоспалительный индекс, LYM — лимфоциты, WBC — лейкоциты, PLR — тромбоциты/лимфоциты, MON — моноциты, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока), Ht — гематокрит, Hb — гемоглобин, PCT — тромбокрит.

Таблица 6

Оценка точности прогностических моделей

	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		Auc	Sen	Sp	Auc	Sen	Sp
1	ТПКР, поражение ствола ЛКА, TIMI <2	0,655	0,474	0,743	0,68	0,701	0,408
2	NEUT %, LYM %, SII, WBC, Hb, Ht, СОЭ	0,825	0,737	0,761	0,855	0,778	0,762
3	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII >1290,5 усл. ед., WBC >10,1 10 ⁹ /л, Hb <135 г/л, PCT >0,22%, СОЭ >28 мм/ч	0,824	0,76	0,781	0,847	0,8	0,781
4	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII, WBC, Hb, PCT >0,22%, СОЭ	0,836	0,76	0,78	0,854	0,8	0,782
5	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII, WBC, Hb, PCT >0,22%, СОЭ, поражение ствола ЛКА	0,837	0,76	0,785	0,852	0,80	0,785
6	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII, WBC, Hb, PCT >0,22%, СОЭ, TIMI <2	0,841	0,76	0,783	0,855	0,8	0,782
7	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII, WBC, Hb, PCT >0,22%, СОЭ, ТПКР	0,843	0,78	0,789	0,864	0,8	0,786
8	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII, WBC, Hb, PCT >0,22%, СОЭ, ТПКР, TIMI <2	0,841	0,77	0,786	0,865	0,8	0,789
9	NEUT >75,4%, LYM <13,3%, SII, WBC, Hb, PCT >0,22%, СОЭ, ТПКР, TIMI <2, поражение ствола ЛКА	0,845	0,78	0,786	0,866	0,8	0,786

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТПКР — трехсосудистое поражение коронарного русла, AUC — площадь под ROC-кривой, NEUT — нейтрофилы, LYM — лимфоциты, SII — иммуновоспалительный индекс, WBC — лейкоциты, Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит, PCT — тромбокрит, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока), Sen — чувствительность, Sp — специфичность.

лиц с ОПКР, ДПКР и ТПКР (31,5%, 34,6% и 33,9%, соответственно). У больных с ТПКР риск ГЛ увеличивался в 2,5 раза (ОШ =2,5, p-value <0,0001), а среди 30 (9,43%) пациентов с атеросклеротическим ремоделированием ствола ЛКА он возрастал в 3 раза (табл. 2). В когорте умерших к ИСА чаще всего относились передняя межжелудочковая ветвь (48,7%), правая КА (25,5%) и огибающая ветвь (15,1%) (табл. 3). При этом среди лиц с благоприятным исходом ИМпСТ число случаев с инфаркт-связанным поражением правой КА было в 1,7 раза выше, чем в группе умерших, что исключало дальнейшее использование данного фактора в качестве предиктора ГЛ. Локализация ИСА в области ствола ЛКА имела место только у 4,7% больных первой группы и у 0,46% — во второй. Расчет ОШ продемонстрировал, что при инфаркт-зависимой передней межжелудочковой ветви вероятность ГЛ увеличива-

ется в 1,3 раза, огибающей ветви — в 1,6 раза, а ствола ЛКА — в 11 раз. Локализация ИСА в таких ветвях коронарного русла, как дистальная ветвь, ветвь тупого края, задняя межжелудочковая ветвь, задняя боковая ветвь и промежуточная артерия, не имела достоверной взаимосвязи с риском ГЛ. Оценка восстановления коронарного кровотока после ЧКВ показала, что при TIMI-0 вероятность ГЛ увеличивается почти в 4 раза, а при TIMI-1 — в 2,5 раза. При этом показатель TIMI-2 не был достоверно связан с риском летальности (p-value =0,1), а TIMI-3 ассоциировался с благоприятным исходом ИМпСТ после ЧКВ (табл. 3).

На втором этапе исследования было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 13 факторов (табл. 4). Их наибольшие значения ассоциировались с уров-

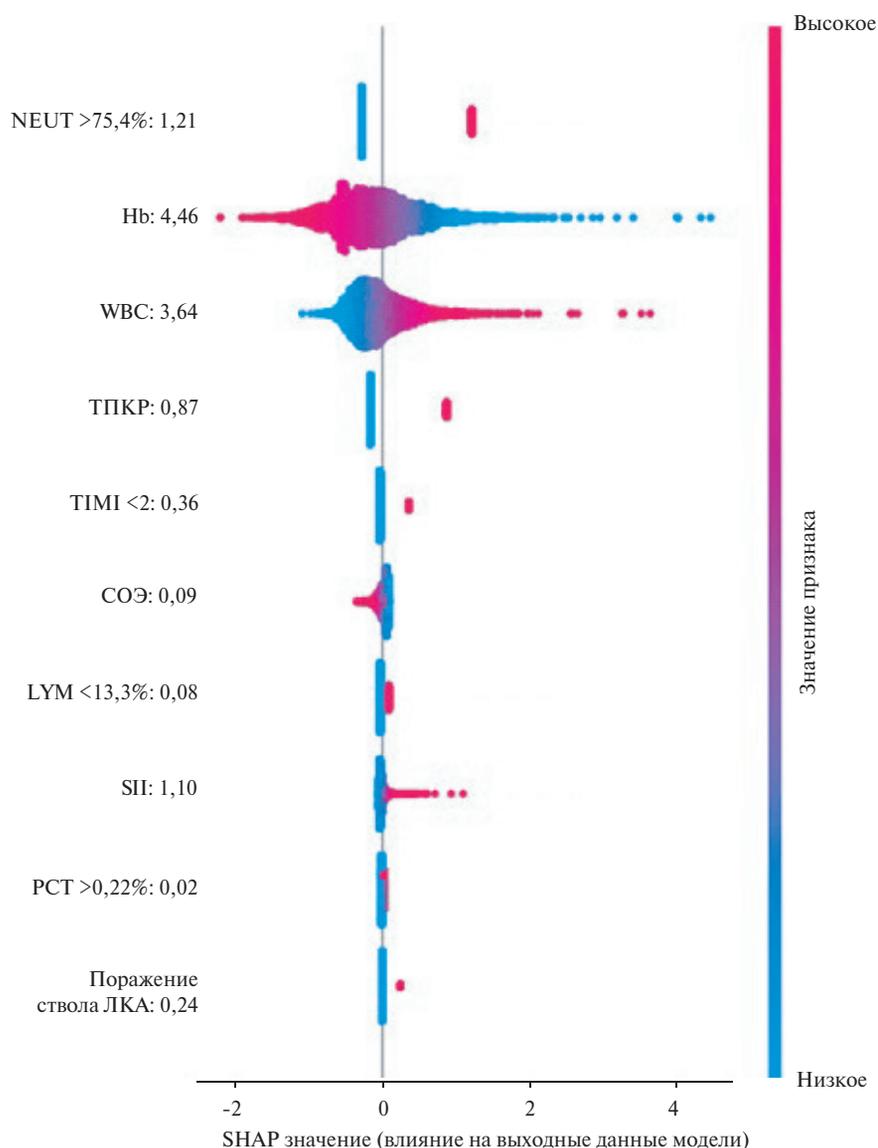


Рис. 1. Оценка влияния отдельных предикторов модели (9) на ГЛ по методу Шепли (SHAP).

Сокращения: ЛКА — левая коронарная артерия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТПКР — трехсосудистое поражение коронарного русла, Hb — гемоглобин, LYM — лимфоциты, NEUT — нейтрофилы, PCT — тромбокрит, SII — иммуновоспалительный индекс, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, WBC — лейкоциты.

нем NEUT (%) (6,6; p-value <0,0001), LYM (%) (-5,7; p-value <0,0001), NLR (5,6; p-value <0,0001) и SII (5,3; p-value <0,0001). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню значимости были показатели WBC (4,9), EOS (%) (-4,4), PLR (3,4), Hb (-3,1), Ht (-2,8), PCT (2,34), СОЭ (2,32), MON (%) (-2,3). В разработанных однофакторных моделях положительные значения весовых коэффициентов большинства показателей указывают на увеличение вероятности ГЛ при наличии этих признаков или повышении их уровня, а отрицательные значения LYM (%), EOS (%), Hb, Ht и MON (%) свидетельствуют о возрастании риска ГЛ при снижении их уровня.

На третьем этапе исследования с помощью однофакторной ЛР среди ранее отобранных показателей

выделяли пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (табл. 5). Результаты анализа позволили выделить критериальную границу возраста больных (>65 лет), превышение которой увеличивало вероятность ГЛ (ОШ =3,7, p-value <0,0001). Прогностически значимые критериальные границы были установлены также для отдельных показателей КАК. Так, у пациентов с уровнем NEUT >75,4% риск ГЛ возрастал более чем в 11 раз (ОШ =11, p-value <0,0001), содержание EOS <0,3% увеличивало вероятность ГЛ в 8 раз (ОШ =7,87, p-value <0,0001), а при уровне LYM <13,3% — в 6 раз (ОШ =5,94, p-value <0,0001).

Повышение WBC >10,1*10⁹/л ассоциировалось с ростом вероятности ГЛ в 2,9 раза, а увеличение

РСТ >0,22% и СОЭ >28 мм/ч в 1,8 и 1,6 раза, соответственно. Снижение MON <7%, Ht <37,7%, Hb <135 г/л было также связано с возрастающим риском ГЛ в 2,3-3 раза. Критериальные значения индексов NLR >6,8 усл. ед. и SII >1290,5 усл. ед. значительно увеличивали их предиктивную ценность в отношении ГЛ (ОШ =7,95 и 7,62, соответственно; p-value <0,0001), что коррелирует с высоким рискометрическим потенциалом NEU и LYM, входящих в структуру этих индикаторов. Уровень PLR >171,9 усл. ед. также демонстрировал возрастающий предиктивный потенциал (ОШ =3,21, p-value <0,0001), значение которого было ниже, чем у SII и NLR, что может объясняться меньшим влиянием PLT на риск ГЛ. Для повышения качества интерпретации данных было выделено пороговое значение индикаторов восстановления коронарного кровотока после ЧКВ, которое при уровне TIMI <2 обладало высокой предиктивной ценностью (ОШ =3, p-value <0,0001).

На четвертом этапе исследования на основе МЛР были разработаны прогностические модели ГЛ с использованием ранее отобранных предикторов (табл. 6). Структура модели (1) была представлена только показателями, характеризующими состояние коронарного русла (ТПКР, поражение ствола ЛКА и TIMI <2). Оценка качества модели указывала на ее недостаточную прогностическую точность (AUC — 0,655, Sen — 0,474, Sp — 0,743). Для построения модели (2) использовались только показатели КАК в непрерывной форме, что позволило существенно увеличить ее точность (AUC — 0,825, Sen — 0,737, Sp — 0,761). Модель (3) включала факторы КАК в категориальной форме и была сопоставима по критериям качества с моделью (2). Структура модели (4) была представлена комбинацией факторов КАК в непрерывной и категориальной формах, что позволило добиться увеличения AUC на тестовых выборках и выборках для валидации. Данную модель рассматривали как базовую с последующим пошаговым включением в ее структуру индикаторов поражения КА и восстановления коронарной перфузии (модели 5-9), что приводило к увеличению или снижению отдельных метрик качества. Максимальный подъем AUC фиксировался в модели (9) при сочетании 10 признаков, где помимо 7 базовых предикторов КАК использовались показатели ТПКР, TIMI <2 и поражение ствола ЛКА.

Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC — 0,845, Sen — 0,78, Sp — 0,786. Прогностические алгоритмы, включающие комбинации других предикторов, в т.ч. указывающих на локализацию ИСА, обладали существенно меньшей предсказательной ценностью.

Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки исследования определяли методом аддитивного объяснения Шепли по данным модели (9) (рис. 1).

Наибольшее влияние на риск ГЛ оказывали показатели Hb (4,46 усл. ед.) и WBC (3,64 усл. ед.). Менее заметный вклад в реализацию конечной точки ассоциировался с NEUT >75,4% (1,21 усл. ед.), SII (1,1 усл. ед.), ТПКР (0,87 усл. ед.), TIMI <2 (0,36 усл. ед.) и поражением ствола ЛКА (0,24 усл. ед.), а наименьший — с LYM <13,3% (0,08 усл. ед.) и РСТ >0,22% (0,02 усл. ед.).

Обсуждение

Показатели КАК являются наиболее доступными лабораторными индикаторами для оценки клинико-функционального статуса больных с различными формами патологий и все чаще используются в прогностических исследованиях [3-6]. В настоящей работе было установлено, что среди показателей КАК наибольшей предиктивной ценностью в отношении риска ГЛ обладали 7 факторов, 3 из которых были в категориальной форме (NEUT >75,4%, LYM <13,3%, РСТ >0,22%) и 4 — в непрерывной (WBC, Hb, СОЭ и SII). Анализ прогностического ресурса показателей локализации ИСА указывал на его низкий уровень, что ограничивало возможность их применения для оценки вероятности ГЛ (табл. 3). Более высокий предиктивный потенциал ассоциировался с параметрами ТПКР, поражения ствола ЛКА и TIMI <2. Однако комбинация этих факторов в модели (1) указывала на ее недостаточную прогностическую способность, что послужило поводом для объединения данных индикаторов с показателями КАК. Известно, что развитие ИБС и ее осложнений обусловлено прогрессирующим атеросклеротическим ремоделированием КА, к патофизиологическим детерминантам которого относится хроническое системное воспаление. NLR рассматривается как индикатор воспалительного ответа и как предиктор неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Увеличение этого соотношения более 3,39 усл. ед. у больных ИМПСТ ассоциировалось с высокой концентрацией тропонина I, наличием ТПКР и показателем смертности от всех причин [10]. В нашей работе при пороговом значении NLR >6,8 усл. ед. вероятность летального исхода возрастала почти в 8 раз (ОШ =7,95, p-value <0,0001), однако включение этого фактора в модели не приводило к улучшению их предсказательной способности, что может объясняться большей предиктивной ценностью изолированных показателей LYM и NEUT. Индекс SII ранее использовался как предиктор ГЛ у больных ИМПСТ после ЧКВ. В нашем исследовании он обладал высокой предсказательной способностью (ОШ =7,62, p-value <0,0001) и был включен в базовую и итоговую модели. В ряде исследований показано, что у больных ИМПСТ лейкоцитоз был взаимосвязан с риском ГЛ, снижением ФВ ЛЖ, вероятностью развития феномена "no-reflow" и фатальным нарушением сердечного ритма [11]. Фактор WBC включен в структуру рискометри-

ческих шкал APACHE II, SAPS II и апробируется в новых прогностических инструментах. В нашей работе WBC являлся важным предиктором базовой и итоговой моделей ГЛ.

Результаты недавно опубликованного метаанализа демонстрировали, что увеличение PLR у больных ИмпСТ после ЧКВ ассоциировано с риском ГЛ от всех причин [5]. В нашем исследовании категориальное значение PLR >171,9 усл. ед. обладало приемлемой предиктивной ценностью, но при комбинации с другими индикаторами провоспалительного ответа его прогностическая значимость снижалась. Ранее было показано, что повышение PCT обусловлено увеличением незрелых форм PLT и взаимосвязано с частотой развития повторного ИмпСТ и высоким риском ГЛ [12]. В нашем исследовании значение PCT >0,22% имело приемлемую предсказательную способность и вошло в базовую и итоговую модели ГЛ.

Увеличение уровня Hb является универсальным механизмом адаптации к гипоксии, в т.ч. обусловленной патологией сердца. В исследовании Zeren G, et al. была представлена прогностическая модель ГЛ у больных ИмпСТ после ЧКВ, в которой Hb являлся лучшим предиктором неблагоприятных исходов [13]. В нашем исследовании показатель Hb <135 г/л демонстрировал высокую предсказательную способность, а его вклад в реализацию конечной точки был наибольшим.

В ряде исследований показано, что у больных ИмпСТ с ТПКР риск ГЛ существенно возрастает, несмотря на выполнение ЧКВ. Так, в исследовании Dimitriu-Leen AC, et al. [14] приведены данные о том, что пациенты с ТПКР и стентированием ИСА имели более высокий риск реперфузионных осложнений и повторного ИмпСТ, чем больные с ОПКР. В настоящей работе включение ТПКР в структуру модели (7) приводило к увеличению ее прогностической способности (AUC — 0,843). Ранее было показано, что при сочетании ТПКР и поражения ствола ЛКА, которое имело место у 52% пациентов с острым коронарным синдромом, частота развития фатальных осложнений резко возрастала [15]. В нашей работе атеросклеротическое ремоделирование ствола ЛКА увеличивало риск ГЛ в 3,2 раза, а включение данного предиктора в модель (5) лишь незначительно увеличивало ее прогностический потенциал по сравнению с базовой моделью (4) (AUC 0,837 vs 0,836). Известно, что восстановление оптимального кровотока в ИСА в кратчайшие сроки ассоциируется с благоприятными исходами ИмпСТ, а коронарная перфузия на уровне TIMI 0-2 является независимым предиктором ГЛ. В исследовании Deng L, et al. [16] на основе МЛР была создана прогностическая модель для оценки риска развития феномена "no-reflow" (AUC — 0,786). Авторы показали, что нарушение коронарного кровотока по TIMI 0-1 тесно коррелировало с увеличением WBC, снижением ФВ

ЛЖ, Hb и риском ГЛ. В нашем исследовании показатель коронарной перфузии после ЧКВ на уровне TIMI <2 обладал высоким предиктивным потенциалом не только в качестве изолированного фактора (ОШ =3, p-value <0,0001), но и при его сочетании с ТПКР и поражением ствола ЛКА в лучшей модели (9) (AUC — 0,845). Результаты ряда исследований указывают на высокую степень взаимосвязи воспалительных индексов КАК и индикаторов поражения коронарного русла. Так, SII >750 усл. ед. ассоциировался с тяжелым атеросклеротическим ремоделированием КА, а NLR — с ГЛ у больных ИмпСТ с высокими баллами по шкале SYNTAX Score [17]. Использование в нашей работе метода Шепли, относящегося к технологиям объяснимого искусственного интеллекта, позволило оценить прогностическую ценность отдельных факторов. Так, в структуре лучшей модели (9) наибольшее влияние на риск ГЛ оказывали уровень Hb, WBC и NEUT >75,4%, а прогностическое значение факторов ТПКР, поражения ЛКА и TIMI <2 было менее заметным.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с необходимостью расширения выборки больных, спектра методов машинного обучения и валидации моделей на данных из других лечебных учреждений.

Заключение

Многоступенчатый анализ предиктивного потенциала показателей КАК и индикаторов поражения КА у больных ИмпСТ после ЧКВ демонстрировал его различный уровень по отношению к риску ГЛ. Прогностическая модель на основе показателей ТПКР, поражения ЛКА и TIMI <2 значительно уступала по точности алгоритму с предикторами КАК. Тестирование предиктивной ценности признаков локализации ИСА не улучшило качество моделей. Локализация ИСА в области ствола ЛКА, несмотря на тесную ассоциацию с ГЛ (ОШ =11, p-value <0,0001), не рассматривалась нами в качестве предиктора из-за малого числа наблюдений (4,7% больных в первой группе и 0,46% — во второй) и известной роли данного признака в танатогенезе ИмпСТ. Необходимо также отметить, что в настоящей работе нами намеренно не анализировался предиктивный потенциал факторов, входящих в классические шкалы-рискометры, прогностическое значение которых в отношении ГЛ доказано в многочисленных исследованиях. Это позволило детализировать оценку показателей КАК, прогностические возможности которых недостаточно изучены и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Литература/References

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Alekyan BG, Ganyukov VI, Manoshkina EM, Ganyukov VI. Revascularization in ST elevation myocardial infarction in the Russian Federation. *Endovascular surgery*. 2019;6(2):89-97. (In Russ.) Алякян Б. Г., Ганюков В. И., Манюшкина Е. М., Ганюков В. И. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019;6(2):89-97. doi:10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97.
3. Tsvianuk MM, Geltser BI, Shakhgelyan KI, et al. Indicators of clinical blood test, lipid spectrum and their ratios in predicting obstructive lesions of the coronary arteries in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5079. (In Russ.) Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельян К. И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079. EDN ADACCL.
4. Chaulin AM, Grigoryeva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. Diagnostic value of a clinical blood test in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В., Дупляков Д. В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
5. Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(3):e13386. doi:10.1111/eji.13386.
6. Ji Z, Liu G, Guo J, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Important Indicator Predicting In-Hospital Death in AMI Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:706852. doi:10.3389/fcvm.2021.706852.
7. Öcal L, Keskin M, Cerşit S, et al. Systemic immune-inflammation index predicts in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2022;33(4):251-60. doi:10.1097/MCA.0000000000001117.
8. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1709-16. doi:10.1093/eurheartj/ehm184.
9. Molnar C. *Interpretable Machine Learning: A Guide for Making Black Box Models Explainable*. Raleigh: Lulu Press, 2020. p. 320. ISBN: 978-0-244-76852-2.
10. Xu N, Tang X-F, Yao Y, Yao X. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in long-term outcomes of left main and/or three-vessel disease in patients with acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91:551-7.
11. van Blokland IV, Groot HE, Hendriks T, et al. Sex differences in leukocyte profile in ST-elevation myocardial infarction patients *Sci Rep*. 2020;10(1):6851. doi:10.1038/s41598-020-63185-3.
12. Petzold T, Zhang Z, Ballesteros I, Saleh I, et al. Neutrophil "plucking" on megakaryocytes drives platelet production and boosts cardiovascular disease. *Immunity*. 2022;55(12):2285-2299.e7. doi:10.1016/j.immuni.2022.10.001.
13. Zeren G, Avcı İİ, Şimşek B, et al. Post percutaneous coronary intervention hemoglobin levels predict in-hospital mortality in patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(9):623-9. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.07282.
14. Dimitriu-Leen AC, Hermans MPJ, Veltman CE, et al. Prognosis of complete versus incomplete revascularization of patients with STEMI with multivessel coronary artery disease: an observational study. *Open Heart*. 2017;4:e000541. doi:10.1136/openhrt-2016-000541.
15. Barbarash OL, Poilkutina OM, Tavluva EV, Barbarash NA. Damage to the trunk of the left coronary artery: a cardiologist's point of view. *Creative cardiology*. 2015;9(2):5-20. (In Russ.) Барбараш О. Л., Поликутина О. М., Тавлува Е. В., Барбараш Н. А. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога. *Креативная кардиология*. 2015;9(2):5-20. doi:10.15275/kreatkard-2015.02.01.
16. Deng L, Zhao X, Su X, et al. Machine learning to predict no reflow and in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction that underwent primary percutaneous coronary intervention. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22(1):109. doi:10.1186/s12911-022-01853-2.
17. Altun B, Turkon H, Tasolar H, et al. The relationship between high-sensitive troponin T, neutrophil lymphocyte ratio and SYNTAX Score. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(2):108-15. doi:10.3109/00365513-2013-860619.



Сочетание кардиомиопатии такоцубо с миксомой сердца. Клинический случай

Галеева З. М.¹, Галявич А. С.¹, Балеева Л. В.¹, Сабирзянова А. А.¹, Якупова Д. Т.²

Введение. В отечественной литературе мы не встретили описаний сочетания кардиомиопатии такоцубо (КМПТ) и миксомы левого предсердия (ЛП). В работе проанализирован собственный клинический случай. КМПТ диагностируется у 1,0-2,5% пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). Первичные новообразования сердца встречаются в кардиологии с частотой до 0,2%. Наиболее частые из них — миксомы, локализующиеся в ЛП.

Краткое описание. Пациентка поступила в клинику с подозрением на ОКС. В ходе диагностического поиска был исключен и ОКС, и острый миокардит. Случайной находкой при проведении эхокардиографического исследования явилась миксома ЛП.

Обсуждение. У пациентки на фоне стрессовой ситуации возникли симптомы, подобные инфаркту миокарда. Опираясь на данные коронарной ангиографии — нормальные коронарные артерии, быстрое восстановление сократительной способности миокарда, отсутствие характерных изменений в миокарде по данным магнитно-резонансной терапии, был исключен инфаркт миокарда, острый миокардит и установлена КМПТ. Миксома ЛП оказалась неожиданной находкой.

Миксома может способствовать развитию КМПТ, предположительно через центральные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Также имеет значение системное воспаление, вызываемое миксомой и снижающее порог развития КМПТ в ответ на стрессовые факторы.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, миксома, левое предсердие, острый коронарный синдром, миокардит, системное воспаление, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ²ГАУЗ Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань, Россия.

Галеева З. М.* — доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Галявич А. С. — академик АН РТ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Сабирзянова А. А. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-2130-0593, Якупова Д. Т. — врач кардиолог кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0003-2926-933X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): maktub29@mail.ru

АД — артериальное давление, КМПТ — кардиомиопатия такоцубо, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 24.08.2023

Рецензия получена 08.10.2023

Принята к публикации 31.10.2023



Для цитирования: Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В., Сабирзянова А. А., Якупова Д. Т. Сочетание кардиомиопатии такоцубо с миксомой сердца. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5578. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5578. EDN HYNICY

Combination of Takotsubo cardiomyopathy with cardiac myxoma: a case report

Galeeva Z. M.¹, Galyavich A. S.¹, Baleeva L. V.¹, Sabirzyanova A. A.¹, Yakupova D. T.²

Introduction. In the Russian literature, we have not found data on the combination of takotsubo syndrome (TTS) and left atrial (LA) myxoma. The work analyzed our own clinical case. TTS is diagnosed in 1,0-2,5% of patients hospitalized with suspected acute coronary syndrome (ACS). Primary cardiac tumors occur in cardiology with a frequency of up to 0,2%. The most common of them are LA myxoma.

Brief description. The patient was admitted to the clinic with suspected ACS. During the diagnostic search, both ACS and acute myocarditis were ruled out. An incidental finding during an echocardiographic study was LA myxoma.

Discussion. Due to a stressful situation, the patient developed symptoms similar to myocardial infarction. Based on coronary angiography data (normal coronary arteries, rapid restoration of myocardial contractility, no characteristic myocardial changes, myocardial infarction and acute myocarditis were excluded and TTS was established. LA myxoma was an unexpected finding.

Myxoma may contribute to TTS, presumably through central mechanisms regulating the activity of the cardiovascular system. Also important is the systemic inflammation caused by myxoma, which reduces the threshold for the development of Takotsubo cardiomyopathy in response to stress factors.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy, myxoma, left atrium, acute coronary syndrome, myocarditis, systemic inflammation, case report.

Relationships and Activities: none.

¹Kazan State Medical University, Kazan; ²Interregional Clinic and Diagnostic Center, Kazan, Russia.

Galeeva Z. M.* ORCID: 0000-0002-9580-3695, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Sabirzyanova A. A. ORCID: 0000-0002-2130-0593, Yakupova D. T. ORCID: 0000-0003-2926-933X.

*Corresponding author: maktub29@mail.ru

Received: 24.08.2023 **Revision Received:** 08.10.2023 **Accepted:** 31.10.2023

For citation: Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Sabirzyanova A. A., Yakupova D. T. Combination of Takotsubo cardiomyopathy with cardiac myxoma: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5578. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5578. EDN HYNICY

Ключевые моменты

- Развитие клинической картины острого коронарного синдрома у молодой женщины после стрессовой ситуации, необходимости исключения острого коронарного синдрома и миокардита.
- При проведении эхокардиографии обнаружение миксомы левого предсердия.
- Быстрая положительная динамика эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса левого желудочка от 25% до нормы, постепенное исчезновение зон акинезии и гипокинезии, нормализация размеров левой половины сердца).
- Установлен диагноз кардиомиопатии такоцубо и миксомы левого предсердия.

Введение

Кардиомиопатия такоцубо (КМПТ) диагностируется у 1,0-2,5% пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Первичные новообразования сердца встречаются в кардиологии с частотой до 0,2%. Почти 50% всех опухолей сердца составляют миксомы [2-4]. Миксомы сердца чаще встречаются у женщин в возрасте 40-60 лет [2]. Их преимущественная локализация — левое предсердие (ЛП) — в 70% случаев [5].

Мы не встретили в отечественной литературе случаев сочетания КМПТ и миксомы сердца. Приводим собственное наблюдение (табл. 1).

Презентация случая

Пациентка С., 1983 года рождения.

Заболела 29.06.2023 после эмоционального стресса. В 15.00 часов возникли потемнение перед глазами, тупая боль в грудной клетке, холодный пот. В приёмном отделении районной больницы при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено образование в ЛП. На следующий день пациентка была переведена в специализированный стационар. В анамнезе артериальная гипертензия несколько лет, лекарства не принимает.

Жалоба при поступлении: общая слабость. Состояние удовлетворительное, пульс 76 в мин, артериальное давление (АД) 120/60 мм рт.ст., тоны сердца ритмичные приглушенные, слабый систолический шум на верхушке. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания 16 в мин. Печень не пальпируется. Рост 165 см, вес 90 кг. Индекс массы тела 33 кг/м².

Анализ крови при поступлении: см. таблицы 2 и 3.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Отрицательные зубцы Т в III, aVF отведениях.

Key messages

- In a young woman with clinical performance of acute coronary syndrome a stressful situation, acute coronary syndrome and myocarditis were ruled out.
- Echocardiography reveals a left atrial myxoma.
- Rapid improvement of echocardiographic parameters (increase in left ventricular ejection fraction from 25% to normal, gradual disappearance of areas of akinesia and hypokinesia, normalization of left heart dimensions).
- A diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy and left atrial myxoma was made.

ЭхоКГ при поступлении: данные см. в таблице 4. В полости ЛП умеренно подвижное округлое средней эхогенности образование, крепящееся на широком основании в области крыши с переходом на верхнюю часть межпредсердной перегородки, размерами 4,0×2,8 см (рис. 1). Систолическое давление в легочной артерии 43 (N <36 мм рт.ст.). Акинезия миокарда всех апикальных и медиальных сегментов левого желудочка (ЛЖ). Митральная и трикуспидальная регургитации 1-2 степени.

Осмотрена кардиохирургом: экстренное оперативное лечение не показано.

Коронарная ангиография от 30.07.2023: Тип коронарного кровообращения — правый. Правая и левая коронарные артерии проходимы. Кровоток по TIMI-3.

Рентгенография легких: признаки венозного застоя (легочные артерии расширены, нечеткость контуров сосудистой стенки).

Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, почек и надпочечников. Патологических изменений не выявлено.

Общий анализ мочи без патологии.

Дуплексное сканирование вен нижней конечности. Признаков тромбоза не выявлено.

Рентгенография легких 02.07.2023. Признаки венозного застоя исчезли.

ЭКГ от 02.07.2023 (рис. 2). Ритм синусовый, ЧСС 85 уд./мин. Отрицательные зубцы Т в I-III, aVF, V₄-V₆ отведениях. Двухфазные зубцы Т в V₄ отведении.

ЭКГ от 04.07.2023. Синусовый ритм с ЧСС 85 уд./мин. Зубец Т отрицательный низкоамплитудный в отведениях II, III, aVF, V₄-V₆.

Суточное мониторирование АД 05.07.2023. Все средние показатели АД выше нормы. Недостаточная степень ночного снижения АД.

Суточное мониторирование ЭКГ 10.07.2023. Синусовый ритм, средняя ЧСС 63 уд./мин. Единичные суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы.

Таблица 1

Хронология клинических проявлений и инструментальных данных пациентки С.

29.06.2023	Эмоциональный стресс, через несколько часов — помрачение сознания, потемнение перед глазами, боль в грудной клетке, холодный пот. Госпитализация с подозрением на острый коронарный синдром. ЭхоКГ: выявлено образование в ЛП	
30.06.20	Перевод в специализированный стационар. При поступлении жалоба на общую слабость	
	АД: 153/107 мм рт.ст. ЧСС: 99 в уд./мин	
	ЭхоКГ: КДО ЛЖ (норма 56-104 см)	117
	ЭхоКГ: индекс КДО (норма 35-62)	58,5
	ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону (норма >54%)	25
	Акинезия миокарда всех апикальных и медиальных сегментов ЛЖ, значительное снижение его глобальной сократительной функции	
	При ЭхоКГ: образование в ЛП — миксома?	
01.07.23	АД: 130/70 мм рт.ст. ЧСС: 75 уд./мин	
	ЭхоКГ: КДО ЛЖ	104
	ЭхоКГ: индекс КДО	52
	ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону	30
	Акинез всех апикальных, медиальных перегородочных, нижнего и переднего, выраженный гипокинез медиальных боковых сегментов ЛЖ	
02.07.23	АД: 127/70 мм рт.ст. ЧСС: 69 уд./мин	
	ЭхоКГ: КДО ЛЖ	108
	ЭхоКГ: индекс КДО	54
	ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону	40
	Акинез всех апикальных, гипокинез медиальных передне-бокового, передне-перегородочного, нижнего, переднего сегментов ЛЖ	
05.07.23	АД: 122/68 мм рт.ст. ЧСС: 68 уд./мин	
	ЭхоКГ: КДО ЛЖ	81
	ЭхоКГ: индекс КДО	40,5
	ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону	56
	Недостаточный систолический прирост апикальных, ниже-перегородочного, нижнего сегментов ЛЖ	
10.07.2023	АД: 125/70 мм рт.ст. ЧСС: 67 уд./мин	
	При выписке — жалоб нет	
	ЭхоКГ: КДО ЛЖ	92
	ЭхоКГ: индекс КДО	46
	ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону	61
	Сократительная функция ЛЖ удовлетворительная	
	На МРТ: миксома ЛП	В плане оперативное удаление миксомы

Сокращения: АД — артериальное давление, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 2
Общий анализ крови при поступлении

Параметр	Результат	Норма
Скорость оседания эритроцитов	20 мм/ч	2-20 мм/ч
Лейкоциты	17×10 ⁹ /л	4-9×10 ⁹ /л
Гемоглобин	102 г/л	120-140 г/л
Эритроциты	4,18×10 ¹² /л	3,7-4,7×10 ¹² /л
Гематокрит	29,9	36-48
Тромбоциты	339×10 ⁹ /л	180-320×10 ⁹ /л
Цветовой показатель	0,73	0,85-1,05

Таблица 5

Биохимический анализ крови от 10.07.2023

Параметры	Результат	Норма
С-реактивный белок, мг/л	45,2	0-6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	53	7-35
Фибриноген, г/л	6,4	1,8-4
Д-димер, мкг/мл	3,04	0-0,5
Глюкоза, ммоль/л	4,67	3,6-6
Общий холестерин, ммоль/л	4,33	3,6-7,8
Триглицериды, ммоль/л	0,94	0,5-2,1
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,22	0,7-1,6
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,7	1,9-4,5
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	2,79	0,3-4
T4 свободный, пмоль/л	14,8	10-26
T3 свободный, пмоль/л	4,75	2,3-6,3
Прокальцитонин, нг/мл	0,67	0-0,5
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	320	0-125

Таблица 3

Биохимический анализ крови при поступлении

Параметр	Результат	Норма
Билирубин общий, мкмоль/л	38,5	5-17
Глюкоза, ммоль/л	7,18	3,6-6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	89	7-35
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	121	7-31
Креатинин, мкмоль/л	62,8	53-97
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), мл/мин/м ²	107	90-140
Тропонин I, нг/мл	11,4	0-0,5
Д-димер, мкг/мл	3,66	0-0,5
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	765	0-125

Таблица 4

Данные ЭхоКГ при поступлении

Параметры	Результат	Норма
Диастолический размер полости ЛЖ, см	5,4	4,2-5,9
Систолический размер полости ЛЖ, см	4,1	2,1-4,0
Индекс массы миокарда ЛЖ	105,9	по ППТ 49-115
КДО ЛЖ, см ³	117	67-155
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	25	≥54
ЛП: передне-задний размер, см	3,6	3,0-4,0
ЛП: индекс	1,8	1,5-2,3
Объем, мл	82	18-58
Индекс	41	≤34

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса.

ЭхоКГ 10.07.2023: конечный диастолический объем ЛЖ 92 см³, фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону 61%.

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) с контрастированием 10.07.2023. Заключение: объемное образование в полости ЛП. Данных за перенесенный инфаркт миокарда нет (рис. 3).

Общий анализ крови от 10.07.2023: скорость оседания эритроцитов 96 мм/ч, лейкоциты 10,5×10⁹/л.

Биохимический анализ крови от 10.07.2023 см. таблицу 5.

Состояние при выписке удовлетворительное. На ЭКГ в динамике сформировались отрицательные зубцы Т в I, II, III, aVL, aVF, V₄-V₆ отведениях.

По данным ЭхоКГ ФВ увеличилась до 61%, зоны акинезии и гипокинезии не выявляются.

В стационаре были назначены бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Диагноз при выписке: кардиомиопатия стресс-индуцированная (синдром такоцубо). Миксома ЛП 3,9×2,8 см. Гипертоническая болезнь II стадии. Гипертрофия ЛЖ.

Рекомендовано для амбулаторного применения: бисопролол 2,5 мг, эналаприл 5 мг в сутки.

Запланировано оперативное удаление миксомы.

Обсуждение

У пациентки на фоне стрессовой ситуации возникли симптомы, подобные инфаркту миокарда. Неизмененные коронарные артерии по данным коронароангиографии, быстрое восстановление сократительной способности миокарда, отсутствие признаков поражения миокарда по данным МРТ позволили исключить острые заболевания — инфаркт миокарда, острый миокардит — и установить КМПТ. Миксома ЛП оказалась неожиданной находкой.

Миксома может способствовать развитию КМПТ через неврологические механизмы — острой цереброваскулярной эмболии и прогрессирующего вовлечения надсегментарной вегетативной нервной системы в результате распространения опухоли [6, 7]. Существует мнение, что на фоне миксомы возникает дисфункция лимбической системы головного мозга, в результате нарушается деятельность сердечно-

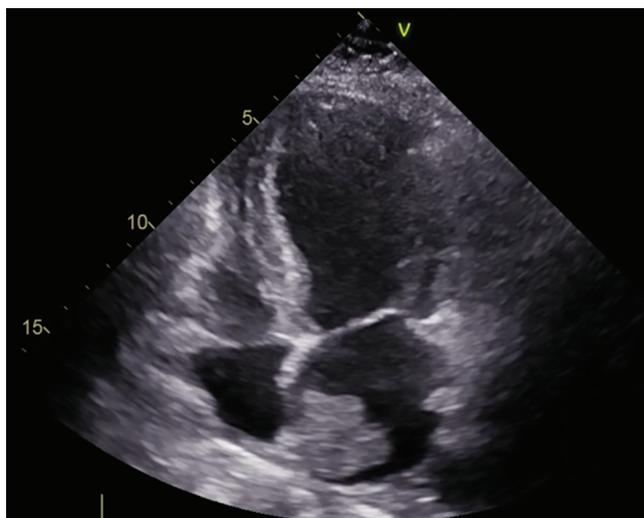


Рис. 1. ЭхоКГ пациентки С.

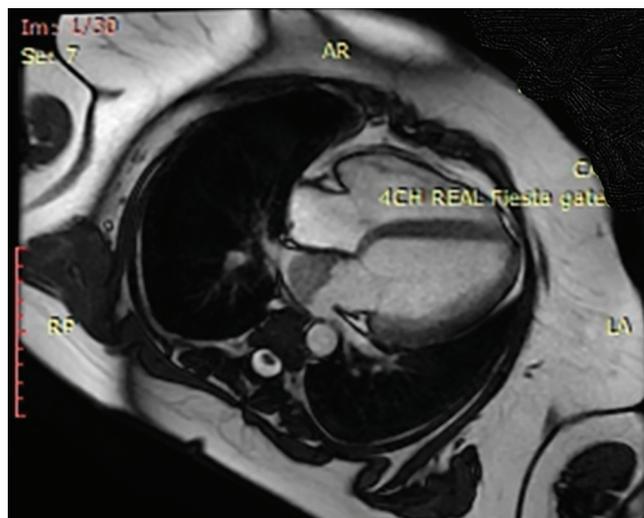


Рис. 3. МРТ сердца пациентки С.

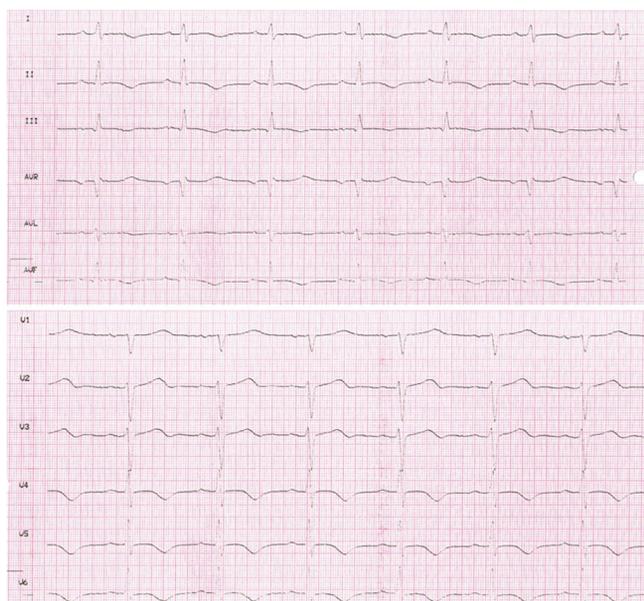


Рис. 2. ЭКГ пациентки С.

сосудистой системы человека в ответ на эмоциональный стресс [7-9].

Кроме того, у пациентов с миксомой сердца усиливается системное воспаление, что снижает порог развития КМПТ в ответ на стрессовые факторы [6]. В приведенном нами случае эмоциональный триггер на фоне сниженного порога из-за воспалительного синдрома, вызванного миксомой, мог привести к развитию КМПТ. Патогенез поражения миокарда при КМПТ связывают с повреждающим воздействием на его ткань во время стресса большого количества катехоламинов: плазменных, поступающих из надпочечников, и местных тканевых за счет высвобождения норадреналина из адренергических терминалей симпатической нервной системы, концентрация которых максимальна именно в апикальных отделах ЛЖ.

Патофизиология синдрома такоубо до конца не изучена. Известно, что на фоне стрессовой ситуации происходит чрезмерное высвобождение катехоламинов из надпочечников с поступлением их в плазму крови и катехоламинов в сердце из адренергических нервных окончаний симпатической нервной системы, концентрация которых максимальна в апикальных отделах ЛЖ. Катехоламины способствуют развитию острой дисфункции миокарда, нарушается микрососудистая перфузия, возникают воспаление миокарда и электрофизиологические расстройства, все это способствует клиническим проявлениям [10, 11]. В углубленном обзоре [12] освещены вопросы эпидемиологии и особенности патогенеза КМПТ.

Заключение

У пациентки С. выявлено необычное сочетание: синдром такоубо и миксома ЛП. Миксома ЛП, возможно, послужила основой для возникновения синдрома такоубо, спровоцированного стрессовой ситуацией.

Прогностические характеристики: возможно повторное возникновение синдрома такоубо при очередной стрессовой ситуации до тех пор, пока не будет устранен хронический воспалительный синдром в связи с миксомой. Также возможно развитие эмболии из опухоли сердца.

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование медицинских данных в научных целях (дата подписания 10.08.2023).

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

Литература/References

1. Wan S-H, Liang J-L. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;5:297-303. doi:10.2147/RRCC.S46021.
2. Sergeeva VA, Tolstov SN, Sychkova ED. Clinical Observation of Asymptomatic Left Atrial Myxoma. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):389-93. (In Russ.) Сергеева В. А., Толстов С. Н., Сычкова Е. Д. Клиническое наблюдение бессимптомной миксомы левого предсердия. *Архивъ внутренней медицины*. 2022;12(5):389-93. doi:10.20514/2226-6704-2022-12-5-389-393.
3. Fomin VV, Kogan EA, Morozova NS, et al. Cardiac myxoma: challenge in diagnostics. Case report. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(4):470-7. (In Russ.) Фомин В. В., Коган Е. А., Морозова Н. С. и др. Миксома сердца: сложности диагностики. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):470-7. doi:10.26442/00403660.2021.4.200685.
4. Okan T, Babliak O, Agarwal K, et al. Asymptomatic Left Atrial Myxoma Treated with Minimally Invasive Surgical Approach. *Cureus*. 2021;13:10-e18432. doi:10.7759/cureus.18432.
5. Dinesh Kumar US, Wali M, Shetty SP, Sujay KR. Left atrial myxoma — a tumor in transit. *Ann Card Anaesth*. 2019;22:4:432-4. doi:10.4103/aca.ACA_232_18.
6. Yalta K, Ozkan U, Yalta T, et al. Cardiac myxoma as a potential trigger of Takotsubo cardiomyopathy: a brief review on mechanistic and clinical perspectives. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021. doi:10.4081/monaldi.2021.1961.
7. Ishibashi N, Nagai M, Dote K, et al. A variant of Takotsubo syndrome concomitant with left atrial myxoma. *Clin Case Rep*. 2022;10:e05529. doi:10.1002/ccr3.5529.
8. Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:174-82. doi:10.1016/j.jash.2010.05.001.
9. Nagai M, Kishi K, Kato S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry*. 2007;22:387-94. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.02.006.
10. Kaktursky LV, Mikhaleva LM, Mishnev OD, et al. Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy). *Pathology archive*. 2021;83(1):5-11. (In Russ.) Кактурский Л. В., Михалева Л. М., Мишнев О. Д. и др. Синдром Такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия). *Архив патологии*. 2021;83(1):5-11. doi:10.17116/patol2021830115.
11. Alexander RL, Rodolfo C, Birke S, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:902-21. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.060.
12. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Review of literature data: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4993. (In Russ.) Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993.

Динамика бивентрикулярной контрактильной функции в зависимости от вариантов поражения левого желудочка у пациентов через 1 год после COVID-19 пневмонии

Широков Н. Е.¹, Ярославская Е. И.¹, Кривоночкин Д. В.¹, Осокина Н. А.¹, Горбатенко Е. А.¹, Коровина И. О.², Мигачева А. В.¹

Цель. Изучить динамику сократительной функции желудочков сердца в зависимости от вариантов поражения левого желудочка (ЛЖ) по данным метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echo, STE).

Материал и методы. Из 380 больных "Проспективного регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию" в исследование включены 85 пациентов с возможностью динамического наблюдения — через 3 мес. (визит 1) и 12 мес. (визит 2) после COVID-19-пневмонии (68,2% мужчин, средний возраст 50,6±10,9 года).

На визите 2 пациенты с "диффузным поражением ЛЖ" по данным STE (визуальное поражение ≥4 сегментов одного уровня ЛЖ) составили группу I (n=27); пациенты с региональным поражением ЛЖ (≥3 сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней, огибающей либо правой коронарных артерий) — группу II (n=39), пациенты без визуального поражения ЛЖ — группу III (n=19).

Результаты. Группы сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям, параметрам эхокардиографии (традиционный анализ) через 3 и 12 мес. после COVID-19-пневмонии, за исключением пола и индекса массы тела. При анализе динамики показателей STE в группе I было обнаружено статистически значимое снижение глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS) (-18,0±2,0% на визите 1 и -16,9±1,4% на визите 2, p=0,025) и LS всех уровней ЛЖ; в группе II — увеличение деформации свободной стенки правого желудочка (right ventricle free wall strain, RV FWS) (-22,8±3,2% и -24,0±2,6%, соответственно, p=0,006); в группе III — увеличение GLS (-19,3±2,3% и -21,2±1,9%, p=0,005), LS базального и среднего уровней ЛЖ, увеличение RV FWS (-23,3±2,9% и -25,0±3,0%, p=0,033). В группе I выявлено достоверное увеличение визуально пораженных сегментов ЛЖ (7,0 [5,0;9,0] и 9,0 [7,0;10,0], p=0,010), в группе III — уменьшение их количества (5,0 [3,0;6,0] и 10,0 [1,0;2,0], p<0,001). По данным логистической регрессии, LS базального уровня ЛЖ на визите 1 (отношение шансов 0,420; 95% доверительный интервал: 0,273-0,644; p<0,001) имел независимую связь с вариантом диффузного поражения ЛЖ на визите 2. При его снижении <15,8% чувствительность и специфичность этой модели в предсказании сохранения диффузного поражения ЛЖ составили 74,1% и 74,1%, соответственно (AUC=0,807; p<0,001).

Заключение. Для пациентов с вариантом диффузного поражения ЛЖ по данным STE характерно угнетение глобальной бивентрикулярной сократительной функции в течение 1 года наблюдения.

Ключевые слова: COVID-19, эхокардиография, продольная деформация, метод отслеживания движения пятен, хроническая воспалительная кардиомиопатия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ГБУЗ Тюменской области Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия.

Широков Н. Е.* — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Ярославская Е. И. — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, в.н.с., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Кривоночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Осокина Н. А. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-3928-8238, Горбатенко Е. А. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3675-1503, Коровина И. О. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-8146-459X, Мигачева А. В. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0793-2703.

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

ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), LS — longitudinal strain (продольная деформация), PASC — post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (пост-острые последствия инфекции SARS-CoV-2), RV FWS — right ventricle free wall strain (деформация свободной стенки правого желудочка), RVS — right ventricle strain (деформация правого желудочка), STE — speckle tracking echo (метод отслеживания движения пятен).

Рукопись получена 06.07.2023

Рецензия получена 10.08.2023

Принята к публикации 19.09.2023



Для цитирования: Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Кривоночкин Д. В., Осокина Н. А., Горбатенко Е. А., Коровина И. О., Мигачева А. В. Динамика бивентрикулярной контрактильной функции в зависимости от вариантов поражения левого желудочка у пациентов через 1 год после COVID-19 пневмонии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5513. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5513. EDN WUMIZV

Changes of biventricular contractile function depending on the types of left ventricular involvement in patients 1 year after COVID-19 pneumonia

Shirokov N. E.¹, Yaroslavskaya E. I.¹, Krivonochkin D. V.¹, Osokina N. A.¹, Gorbatenko E. A.¹, Korovina I. O.², Migacheva A. V.¹

Aim. To study the changes of biventricular contractile function depending on the types of left ventricular involvement according to the speckle tracking echocardiography (STE).

Material and methods. Of the 380 patients from the Prospective Registry of People Survived COVID-19 Pneumonia, the study included 85 patients, which can be followed-up — 3 months (visit 1) and 12 months (visit 2) after COVID-19 pneumonia (men — 68,2%; mean age — 50,6±10,9 years).

At visit 2, patients with diffuse left ventricle (LV) involvement according to STE (visual involvement of ≥4 segments of the same LV level) comprised group I (n=27), patients with regional LV involvement (≥3 segments corresponding to anterior, circumflex or right coronary arteries) — group II (n=39), patients without visual LV involvement — group III (n=19).

Results. The groups were comparable in main clinical, functional and echocardiographic (conventional) parameters 3 and 12 months after COVID-19

pneumonia, with the exception of sex and body mass index. STE in group I showed a significant decrease in global longitudinal strain (GLS) ($-18,0 \pm 2,0\%$ at visit 1 and $-16,9 \pm 1,4\%$ at visit 2, $p=0,025$) and LS of all LV levels; in group II — an increase in right ventricular free wall strain (RV FWS) ($-22,8 \pm 3,2\%$ and $-24,0 \pm 2,6\%$, respectively, $p=0,006$); in group III — an increase in GLS ($-19,3 \pm 2,3\%$ and $-21,2 \pm 1,9\%$, $p=0,005$), LS of basal and medium LV levels, RV FWS ($-23,3 \pm 2,9\%$ and $-25,0 \pm 3,0\%$, $p=0,033$). In group I, a significant increase in affected LV segments was revealed (7,0 [5,0;9,0] and 9,0 [7,0;10,0], $p=0,010$), while in group III there was a decrease in their number (5,0 [3,0;6,0] and 10,0 [1,0;2,0], $p<0,001$). According to logistic regression, LV basal LS at visit 1 (odds ratio 0,420; 95% confidence interval 0,273-0,644; $p<0,001$) had an independent association with diffuse LV involvement at visit 2. When it decreases, $<15,8\%$ sensitivity and the specificity of this model in predicting diffuse LV involvement was 74,1% and 74,1%, respectively (AUC=0,807; $p<0,001$).

Conclusion. Patients with diffuse LV involvement according to STE are characterized by suppression of global biventricular contractile function during 1-year follow-up.

Keywords: COVID-19, echocardiography, longitudinal strain, speckle tracking echocardiography, chronic inflammatory cardiomyopathy.

Relationships and Activities: none.

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Tyumen region Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia.

Shirokov N. E.* ORCID: 0000-0002-4325-2633, Yaroslavskaya E. I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Osokina N. A. ORCID: 0000-0002-3928-8238, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Korovina I. O. ORCID: 0000-0002-8146-459X, Migacheva A. V. ORCID: 0000-0002-0793-2703.

*Corresponding author:
shirokovne@infarkta.net

Received: 06.07.2023 **Revision Received:** 10.08.2023 **Accepted:** 18.09.2023

For citation: Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Osokina N. A., Gorbatenko E. A., Korovina I. O., Migacheva A. V. Changes of biventricular contractile function depending on the types of left ventricular involvement in patients 1 year after COVID-19 pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5513. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5513. EDN WUMIZV

Ключевые моменты

- Выявлено два варианта поражения левого желудочка (ЛЖ) по данным метода отслеживания движения пятен (STE) при наблюдении за пациентами в течение 1 года после перенесенной COVID-19 пневмонии.
- Диффузное поражение ЛЖ (преимущественно базального уровня) связано с угнетением глобальной сократительной функции обоих желудочков сердца.
- Для восстановления бивентрикулярной контрактальной функции характерен вариант регионального поражения ЛЖ.

Современный метод диагностики — отслеживание движения пятен (speckle tracking echo, STE) — в рамках проведения трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) покоя (экспертный анализ) используется для оценки сократимости миокарда желудочков при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [1-3]. Так, предпринимаются попытки описать поражение миокарда — аномалии, возникающие на фоне инфекции SARS-CoV-2, не соответствующие критериям миокардита [4, 5]. В ряде работ дана характеристика субклинической контрактальной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с указанием на варианты поражения ЛЖ при коротком периоде наблюдения [4, 6].

Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, для оптимизации реабилитации больных используется термин "пост-острые последствия инфекции SARS-CoV-2" (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC) [5]. В контексте изложенного важно обратить внимание

Key messages

- Two variants of left ventricular (LV) involvement were identified using speckle tracking echocardiography (STE) when monitoring patients for 1 year after COVID-19 pneumonia.
- Diffuse LV involvement (mainly at the basal level) is associated with inhibition of biventricular global contractile function.
- Restoration of biventricular contractile function is characterized by regional LV involvement.

на PASC, ассоциированный с сердечно-сосудистым синдромом (PASC-cardiovascular syndrome), т.к. он характеризуется отсутствием объективных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, определенных с помощью стандартных диагностических тестов [5].

Цель: изучить динамику сократительной функции желудочков сердца в зависимости от вариантов поражения ЛЖ по данным метода STE.

Материал и методы

Исследование одномоментное, наблюдательное; соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации; зарегистрировано в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ протокола 159 от 23.07.2020). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Обследование проведено у пациентов (68,2% мужчин, средний возраст $50,6 \pm 10,9$ года) через

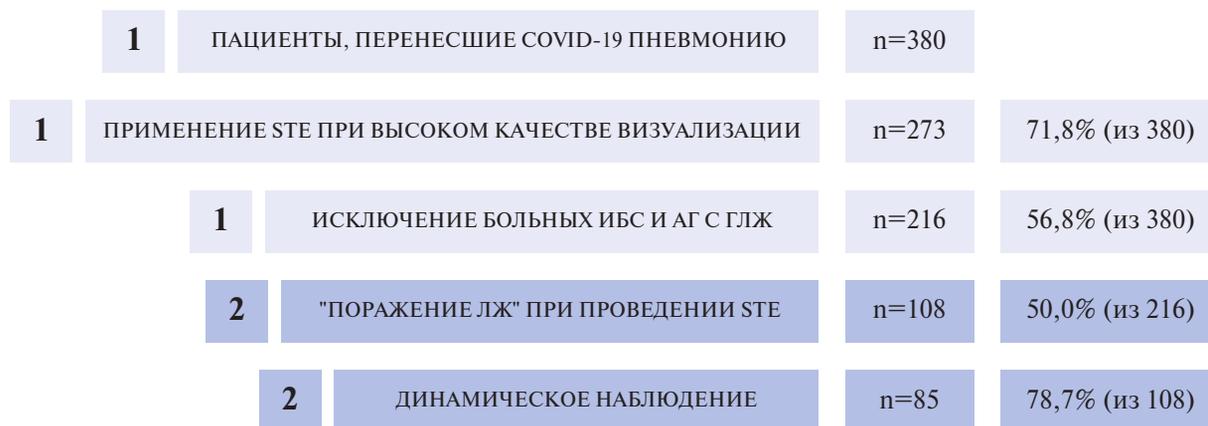


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ИБС — ишемическая болезнь сердца, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, STE — speckle tracking echo (метод отслеживания движения пятен).

Таблица 1
Клиническая характеристика (n=85)

Показатель	Группа I (n=27)	Группа II (n=39)	Группа III (n=19)	p
Возраст, лет	54,0 [44,0;55,0]	51,0 [46,0;59,0]	55,0 [44,0;60,0]	0,582
Пол, муж., %	88,9	66,7	42,1	0,003
ИМТ, кг/м ²	30,5 [29,3;33,0]	29,7 [27,2;31,3]	27,9 [24,8;29,7]	0,030
КТ ОГК во время госпитализации, %	52,0 [32,0;72,0]	60,0 [31,3;69,5]	49,0 [35,0;62,0]	0,902
Сатурация во время госпитализации, %	94,0 [92,0;95,0]	94,5 [92,8;96,0]	94,0 [93,8;96,3]	0,599
Наблюдение в условиях палат реанимации во время госпитализации, %	11,1	7,7	5,6	0,788
АГ, %	77,8	71,8	89,5	0,316
АГ, степень				0,399
I	14,3	21,4	17,6	
II	47,6	53,6	35,3	
III	38,1	25,0	47,1	
СД, %	11,1	12,8	10,5	0,960
ФК ХСН по NYHA				0,243
I	100,0	87,5	100,0	
II	—	12,5	—	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association).

3 мес. (визит 1) и через 12 мес. (визит 2) после перенесенной COVID-19-пневмонии. Из 380 больных "Перспективный регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию" (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622535) метод STE применен при оптимальном качестве визуализации (n=273, 71,8%). Далее были исключены больные ишемической болезнью сердца [7] и артериальной гипертензией в сочета-

нии с увеличением массы миокарда ЛЖ [8] (n=216, 56,8%). Из оставшихся в исследование включены пациенты с поражением ЛЖ по данным STE [5] (n=108, 50,0% из 216) с возможностью динамического наблюдения — 12 мес. (n=85, 78,7% из 108) (рис. 1).

ЭхоКГ была проведена на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid S70, использован матричный датчик M5Sc-D (1,5-4,6 МГц), данные сохраняли в формате DICOM. Оценка продольной деформации (longitudinal strain, LS) осуществлялась при помощи STE в соответствии с действующими рекомендациями [9, 10]. Использовали 17-сегментарную модель ЛЖ для визуальной оценки вариантов его поражения. На визите 2 пациенты с диффузным поражением ЛЖ (≥4 сегментов одного уровня ЛЖ) составили группу I (n=27) [4]; пациенты с региональным поражением ЛЖ (≥3 сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней, огибающей либо правой коронарных артерий) — группу II (n=39) [11]; пациенты без визуального поражения ЛЖ — группу III (n=19) (рис. 2). Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблицах 1-3.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для определения нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. При анализе количественных величин не связанных трех групп при их нормальном распределении использован однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони; результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение). При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использован критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения; результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом в виде 25 и 75 процентилей. Качественные

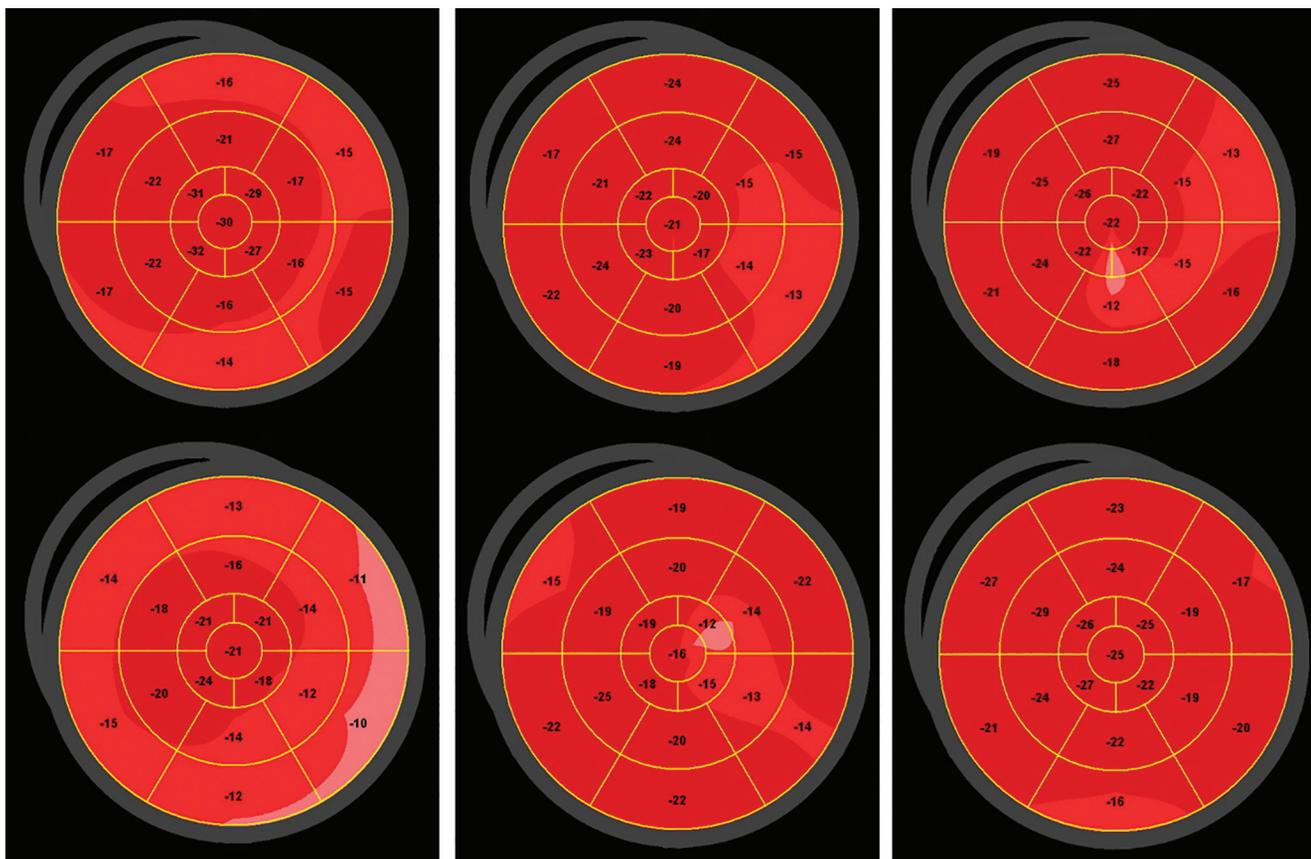


Рис. 2. Варианты поражения ЛЖ по данным STE.

Примечание: **сверху:** визит через 3 мес. после COVID-19 пневмонии. **Снизу:** визит через 12 мес. после COVID-19 пневмонии. **Слева:** вариант диффузного поражения ЛЖ с угнетением глобальной сократимости (снижение GLS с -21,7% до -16,1%). **В центре:** вариант регионального поражения ЛЖ (бассейн ОА) с сохранением глобальной сократимости (снижение GLS с -19,1% до -18,0%). **Справа:** вариант регионального поражения ЛЖ (бассейн ОА) с восстановлением сократимости (увеличение GLS с -19,8% до -22,3%).

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОА — огибающая артерия, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), STE — speckle tracking echo (метод отслеживания движения пятен).

величины сравнивали критерием χ^2 Пирсона. При анализе количественных величин связанных двух групп при их нормальном распределении использован Т-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, использован критерий Уилкоксона. Качественные величины сравнивали критерием Мак-Немара. Для определения выраженности связей проведен корреляционный анализ Спирмена, линейный регрессионный анализ. Для выявления независимой связи использовали логистический регрессионный анализ. При оценке диагностической значимости полученных в регрессии показателей использовался ROC-анализ. За уровень статистической значимости различий переменных принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Группы сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям через 3 мес. после COVID-19-пневмонии, за исключением пола и индекса массы тела (табл. 1).

При анализе традиционных показателей ЭхоКГ на визитах в 3 и 12 мес. между группами не было выявлено статистически значимых различий. При анализе динамики представленных показателей было обнаружено достоверное увеличение систолического давления легочной артерии в группе III (в рамках значений нормы) (табл. 2).

При анализе показателей LS на визите 1 между группами были выявлены статистически значимые различия по количеству визуально пораженных сегментов ЛЖ, варианту "поражения ЛЖ" и LS базального и среднего уровней ЛЖ.

При анализе динамики показателей в группе I было обнаружено достоверное снижение глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, GLS) и LS базального и апикального уровней ЛЖ; в группе II — увеличение деформации правого желудочка (ПЖ) (right ventricle strain, RVS) и деформации свободной стенки ПЖ (right ventricle free wall strain, RV FWS); в группе III — увеличение GLS, LS базального и среднего уровней ЛЖ, увеличение RVS и RV

ЭхоКГ-характеристика (традиционный анализ)

МЖП, мм		Группа I (n=27)	Группа II (n=39)	Группа III (n=19)	P1 (группы I-III)	P2 (динамика группы I)	P3 (динамика группы II)	P4 (динамика группы III)
Морфологический статус								
МЖП, мм	Визит 1	10,0 [10,0;12,0]	10,0 [10,0;11,0]	10,0 [9,0;12,0]	0,370	—	—	—
ЗСЛЖ, мм	Визит 1	10,0 [9,0;10,0]	10,0 [10,0;11,0]	9,0 [9,0;1,0]	0,491	—	—	—
Индекс ММ ЛЖ, г/м ²	Визит 1	80,8 [68,0;85,8]	76,0 [64,5;83,9]	81,2 [69,0;87,7]	0,501	—	—	—
ИОТ >0,42, %	Визит 1	25,9	28,2	21,2	0,843	—	—	—
КДО ЛЖ, мл	Визит 1	87,0 [80,0;109,0]	98,0 [70,0;116,0]	91,0 [77,0;103,0]	0,633	—	—	—
Объем ЛП, мл	Визит 1	44,0 [40,0;55,0]	44,0 [35,0;58,0]	39,0 [36,0;45,0]	0,503	—	—	—
Объем ПП, мл	Визит 1	30,0 [24,0;36,0]	31,0 [22,0;39,0]	30,0 [24,0;34,0]	0,874	—	—	—
Функциональный статус								
ФВ ЛЖ, %	Визит 1	68,9±3,7	68,7±4,0	69,9±3,9	0,660	0,680	0,431	0,586
	Визит 2	69,2±4,0	69,8±4,4	68,9±3,4	0,740			
СДЛА, мм рт.ст.	Визит 1	21,0 [18,0;28,0]	22,0 [17,0;27,0]	22,0 [17,0;24,0]	0,720	0,423	0,107	0,010
	Визит 2	21,0 [19,0;25,0]	23,0 [19,3;27,8]	24,0 [21,0;25,8]	0,274			
TAPSE, мм	Визит 1	23,0 [21,0;24,0]	23,0 [21,0;24,0]	23,0 [22,0;24,0]	0,791	0,657	0,298	0,843
	Визит 2	23,0 [22,0;24,0]	22,0 [21,0;23,0]	24,0 [22,0;24,8]	0,137			

Сокращения: ЗС — задняя стенка, ИОТ — индекс относительной толщины, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ — фракция выброса, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана).

FWS. Кроме того, в группе I выявлено статистически значимое увеличение визуально пораженных сегментов ЛЖ, в группе III — уменьшение их количества.

На визите 2 между группами обнаружено достоверное различие по всем представленным параметрам, характеризующих контрактильность ЛЖ (табл. 3). Для группы II угнетение LS сегментов, соответствующих бассейнам кровоснабжения передней коронарной артерии, составило 59,0%, огибающей — 35,9%, правой — 5,1%.

Согласно корреляционному анализу Спирмена, выявлены тесные связи между количеством визуально пораженных сегментов ЛЖ и GLS, LS всех уровней ЛЖ в группе I на обоих визитах. Выявлена умеренная связь RV FWS и LS среднего уровня ЛЖ на визите 2 в группе I (табл. 4).

При проведении ROC-анализа (включение групп I и III) снижение LS базального уровня ЛЖ <-15,8% (визит 1) определяло сохранение варианта диффузного поражения ЛЖ (визит 2), чувствительность и специфичность этого показателя составили 74,1% и 84,2%, соответственно (рис. 3). Площадь под кривой (AUC) составила 0,868; $p < 0,001$. При проведении многофакторной логистической регрессии в исходной совокупности переменных, характеризующих контрактильный статус ЛЖ (GLS, LS базального и среднего уровней ЛЖ), только снижение LS базального уровня ЛЖ <-15,8% на визите 1 (отношение шансов 15,238; 95% доверительный интервал: 3,387-68,553; $p < 0,001$) имело независимую связь с сохранением варианта диффузного поражения ЛЖ на визите 2 (включение групп I и III) (AUC 0,791, $p = 0,001$),

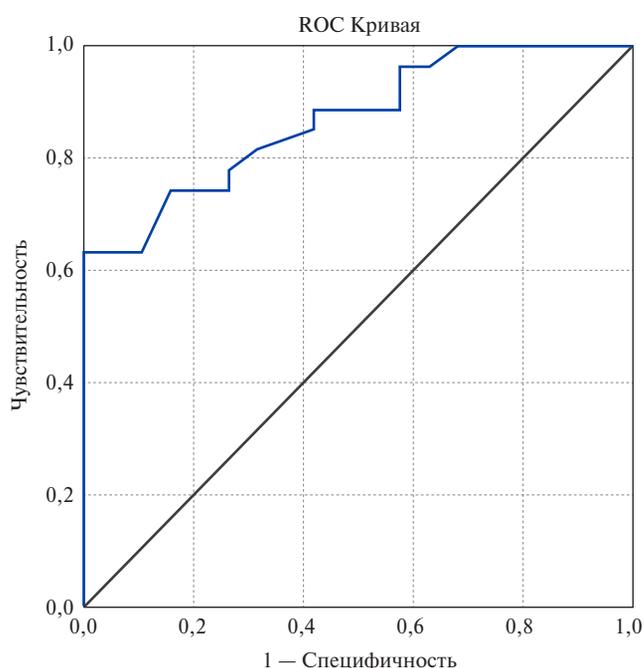


Рис. 3. Модель предсказания сохранения диффузного поражения ЛЖ (визит 2) при использовании LS базального уровня ЛЖ <-15,8% (визит 1).

чувствительность и специфичность модели составили 74,1%, и 84,2%, соответственно.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, при использовании только традиционной ЭхоКГ, выявить динамику изменений сократительной функции обо-

Таблица 3

ЭхоКГ-характеристика (экспертный анализ)

Признак		Группа I (n=27)	Группа II (n=39)	Группа III (n=19)	P1 (группы I-III)	P2 (динамика группы I)	P3 (динамика группы II)	P4 (динамика группы III)
GLS, %	Визит 1	18,0±2,0	18,4±1,8	19,3±2,3	0,094	0,025	0,404	0,005
	Визит 2	16,9±1,4**	18,8±2,3^	21,2±1,9	<0,001			
Снижение GLS <-18,0%, %	Визит 1	51,9	33,3	36,8	0,304	0,092	0,999	0,070
	Визит 2	80,8	33,3	5,3	<0,001			
Количество визуально пораженных сегментов ЛЖ, n	Визит 1	7,0 [5,0;9,0]**	5,0 [4,0;6,0]	5,0 [3,0;6,0]	0,002	0,010	0,581	<0,001
	Визит 2	9,0 [7,0;10,0]**	4,0 [3,0;6,0]^	1,0 [1,0;2,0]	<0,001			
Вариант поражения ЛЖ, диффузное поражение, %	Визит 1	74,1	28,2	15,8	<0,001	—	—	—
	Визит 2	15,0±1,4**	16,4±1,4	17,1±1,2	<0,001	0,035	0,085	0,001
LS, базальный уровень, %	Визит 1	14,3±1,4**	18,8±1,9^	18,9±1,4	<0,001			
	Визит 2	17,5±1,9*	18,3±1,4	19,2±2,0	0,008	0,088	0,181	0,020
LS, средний уровень, %	Визит 1	16,7±1,6**	18,8±1,9^	20,7±2,0	<0,001			
	Визит 2	22,0±3,9	20,8±4,1	22,2±4,9	0,410	0,028	0,553	0,091
LS, апикальный уровень, %	Визит 1	20,1±2,7*	20,7±5,4^	24,2±3,7	0,005			
	Визит 2	20,0 [17,2;21,9]	21,8 [18,6;23,3]	20,5 [19,0;24,7]	0,126	0,062	0,044	0,017
RVS, %	Визит 1	21,5±3,2	22,4±2,7	23,7±3,4	0,087			
	Визит 2	21,7±3,2	22,8±3,2	23,3±2,9	0,293	0,149	0,006	0,033
RV FWS, %	Визит 1	23,4±3,8	24,0±2,6	25,0±3,0	0,275			
	Визит 2	22,7	21,2	5,9	0,325	0,999	0,063	—
RV FWS <-20,0%, %	Визит 1	30,0	9,4	0,0	0,021			
	Визит 2							

Примечание: статистически значимые различия: # — между группами I и II, * — между группами I и III, ^ — между группами II и III.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), LS — longitudinal strain (продольная деформация), RV FWS — right ventricle free wall strain (деформация свободной стенки правого желудочка), RVS — right ventricle strain (деформация правого желудочка).

Таблица 4

Связь показателей бивентрикулярной контрактильной функции в группе I

Визит 1 (3 мес.)								
Признак	Визуально пораженные сегменты ЛЖ, n				RV FWS, %			
	r	p	R ²	p	r	p	R ²	p
GLS	-0,683	<0,001	0,445	<0,001	0,035	0,856	0,049	0,876
LS базального уровня ЛЖ	-0,760	<0,001	0,560	<0,001	0,067	0,767	0,045	0,767
LS среднего уровня ЛЖ	-0,820	<0,001	0,659	<0,001	0,253	0,257	0,017	0,257
LS апикального уровня ЛЖ	-0,411	0,033	0,136	0,033	0,007	0,976	0,050	0,976
Визит 2 (12 мес.)								
Признак	Визуально пораженные сегменты ЛЖ, n				RV FWS, %			
	r	p	R ²	p	r	p	R ²	p
GLS	-0,727	<0,001	0,509	<0,001	0,275	0,255	0,021	0,255
LS базального уровня ЛЖ	-0,662	<0,001	0,415	<0,001	0,338	0,145	0,065	0,145
LS среднего уровня ЛЖ	-0,782	<0,001	0,596	<0,001	0,516	0,020	0,226	0,020
LS апикального уровня ЛЖ	-0,487	0,010	0,509	0,010	0,224	0,343	0,003	0,343

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), LS — longitudinal strain (продольная деформация), RV FWS — right ventricle free wall strain (деформация свободной стенки правого желудочка).

их желудочков после перенесенной COVID-19 пневмонии не представляется возможным. Применение метода STE (рекомендованного для использования в клинической практике [9], но широко не распространенного) для оценки LS миокарда позволяет наиболее точно следить за динамикой контрактильности.

Глобальная сократительная функция ПЖ (описанная по данным STE) вне зависимости от тяжести поражения легких по данным компьютерной томогра-

фии органов грудной клетки при COVID-19 пневмонии восстанавливается в течение 1 года наблюдения. Следует добавить, что в работе представлены региональные особенности динамики LS [12]. Cecchetto A, et al. описывают сохранение субклинической глобальной бивентрикулярной контрактильной дисфункции (GLS <-18,0%, RV FWS <-20,0%) при том же периоде наблюдения у части пациентов, но без учета сегментарного поражения желудочков [13].

Caiado LDC, et al. обнаружили снижение LS базального уровня ЛЖ с сохранением GLS у пациентов, перенесших COVID-19 (через ~4 мес. после заболевания), в сравнении со здоровыми пациентами [6]. По нашим данным, для варианта диффузного поражения ЛЖ характерно угнетение сократимости базального (преимущественно) и среднего уровней ЛЖ, что согласуется с изложенными выше результатами. Выявив такой вариант (через 3 мес. после COVID-19 пневмонии), можно предсказать глобальную контрактильную дисфункцию ЛЖ, которая развивается у большинства пациентов по истечении 1 года наблюдения (рис. 2). Нужно указать, что для таких пациентов также характерно угнетение сократимости ПЖ. Вероятно, бивентрикулярная дисфункция связана с сохраняющейся/ прогрессирующей воспалительной кардиомиопатией (включает признаки воспаления миокарда; снижение контрактильной функции/дилатацию ЛЖ; продолжительность симптомов >1 мес.) [4, 14].

Напротив, для пациентов с полным восстановлением сократимости обоих желудочков характерен вариант регионального поражения ЛЖ через 3 мес.

после COVID-19 пневмонии. Необходимо отметить, что у части пациентов с региональным поражением ЛЖ динамика восстановления функционального статуса ЛЖ не наблюдается (рис. 2).

Согласно данным Благовой О. В. и др., особенностями постковидного миокардита являлся в числе прочих эндотелиит с признаками микрососудистого тромбоза [15]. Вероятно, связь вариантов поражения ЛЖ с динамикой сократимости желудочков может объясняться распространенностью указанного состояния по мере вовлеченности бассейнов коронарного кровоснабжения ЛЖ.

Заключение

Для пациентов с вариантом диффузного поражения ЛЖ по данным STE характерно угнетение глобальной бивентрикулярной сократительной функции в течение 1 года наблюдения.

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

Литература/References

- Komissarova SM, Zakharova EYu, Sevruk TV, et al. Predictive value of the global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):7-12. (In Russ.) Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Севрук Т.В. и др. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-7-12.
- Matveeva MG, Alekhin MN. The significance of global longitudinal strain of left ventricular in the classification of stages of aortic stenosis based on the extravascular cardiac damage. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(3):187-91. (In Russ.) Матвеева М.Г., Алевин М.Н. Значение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка в классификации стадий аортального стеноза в зависимости от степени внеклапанного поражения сердца. *Клиническая медицина*. 2021;99(3):187-91. doi:10.30629/0023-2149-2021-99-3-187-19.
- Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Comparative analysis of left ventricular strain parameters in patients with heart failure of ischemic and non-ischemic genesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5085. (In Russ.) Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Бойцов С.А. и др. Сравнительный анализ показателей деформации миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5085. doi:10.15829/1560-4071-2022-5085.
- Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Relationship between latent left ventricular contractile dysfunction and signs of immune inflammation in patients with COVID-19 pneumonia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3434. (In Russ.) Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Кривоночкин Д.В. и др. Связь вариантов скрытой контрактильной дисфункции левого желудочка и признаков иммунного воспаления у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3434. doi:10.15829/1728-8800-2023-3434.
- Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-56. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.003.
- Caiado LDC, Azevedo NC, Azevedo RRC, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using left ventricular longitudinal strain. *Journal of Echocardiography*. 2021;(14):1-6. doi:10.1007/s12574-021-00555-4.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600. doi:10.1093/ehjci/jej042.
- Zuo HJ, Yang XT, Liu QG, et al. Global Longitudinal Strain at Rest for Detection of Coronary Artery Disease in Patients without Diabetes Mellitus. *Curr Med Sci*. 2018;38(3):413-21. doi:10.1007/s11596-018-1894-1.
- Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, et al. Dynamics of global and segmental strain as a marker of right ventricular contractility recovery in patients after COVID-19 pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5212. (In Russ.) Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Кривоночкин Д.В. и др. Динамика глобальной и сегментарной деформации как маркер восстановления сократимости правого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5212. doi:10.15829/1560-4071-2023-5212.
- Cecchetto A, Torreggiani G, Guarnieri G, et al. Subclinical Myocardial Injury in Patients Recovered from COVID-19 Pneumonia: Predictors and Longitudinal Assessment. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(4):179. doi:10.3390/jcdd10040179.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
- Blagova OV, Ainetdinova DK, Kogan EA, et al. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):4827. (In Russ.) Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Коган Е.А. и др. Инфекционный и небактериальный тромбознокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827.

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной при тромбозе глубоких вен нижних конечностей

Акрамова Э. Г., Капустина Е. П.

Цель. Оценить возможности ультразвуковой эластографии сдвиговой волной для определения возраста тромба глубоких вен нижних конечностей, эффективности терапии прямыми антикоагулянтами и выбора тактики ведения пациента.

Материал и методы. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей, дополненное эластографией сдвиговой волной с определением среднего, минимального и максимального модуля Юнга, провели 98 пациентам с острым, подострым и хроническим тромбозом подвздошной и бедренной вен в 1, 3 и 6 сутки госпитализации. По величине коэффициента детерминации линии тренда (R^2) медиан модуля Юнга венозного тромба на разных стадиях тромбоза оценивали статическую значимость изменений данного показателя. Показатели диагностической информативности модуля Юнга рассчитывали, сопоставляя с данными гистологии 17 тромбов, удаленных при оперативном вмешательстве.

Результаты. По мере повышения возраста тромба как подвздошной, так и бедренной вены медиана максимального, среднего и минимального модуля Юнга на всех стадиях тромбоза устойчиво повышалась ($R^2=0,99$). Медиана среднего модуля Юнга на острой стадии определилась <17 кПа; на подострой стадии — в диапазоне 17-32 кПа и хронической — >32 кПа. По данным эластографии сдвиговой волной у пациентов с острой и подострой стадией тромбоза к 6 дню антикоагулянтной терапии жесткость тромба увеличивалась ($R^2=0,91-0,96$), тогда как в группе с хроническим тромбозом наблюдали лишь тенденцию ее снижения. Диагностическая информативность исследования тромба ультразвуковой эластографией сдвиговой волной относительно результата его гистологического исследования оказалась достаточной для использования в клинической практике. При остром тромбозе бедренной вены показанием для радикального лечения составили значения среднего модуля Юнга $\leq 8,1$ кПа, минимального модуля Юнга $\leq 1,7$ кПа (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательные ценности варьировали в области 64,3-88,9%); при подостром — соответственно $\leq 23,0$ кПа и $\leq 11,3$ кПа (55,6-100%).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что диагностическая информативность показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной является достаточной для определения стадии тромбоза глубоких вен нижних конечностей в клинической практике.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, дуплексное сканирование вен нижних конечностей, эластография сдвиговой волной.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

Акрамова Э. Г.* — д.м.н., доцент, врач отделений ультразвуковой и функциональной диагностики, Медико-санитарная часть, профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0000-0002-1900-7726, Капустина Е. П. — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики, Медико-санитарная часть; ассистент кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ORCID: 0009-0001-1053-7309.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akendge@rambler.ru

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 21.07.2023

Рецензия получена 16.10.2023

Принята к публикации 14.11.2023



Для цитирования: Акрамова Э. Г., Капустина Е. П. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5537. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5537. EDN AWHTBC

Shear wave elastography for lower extremity deep vein thrombosis

Akramova E. G., Kapustina E. P.

Aim. To evaluate the potential of shear wave elastography to determine the duration of lower extremity deep vein thrombosis, the effectiveness of direct anticoagulation and patient management strategy.

Material and methods. Duplex lower extremity vein scanning, supplemented by shear wave elastography with determination of the average, minimum and maximum Young's modulus, was performed in 98 patients with acute, subacute and chronic thrombosis of the iliac and femoral veins on days 1, 3 and 6 of hospitalization. Based on the coefficient of determination (R^2) of the median Young's modulus of a venous thrombus at different stages of thrombosis, the significance of its changes was assessed. Diagnostic information content of Young's modulus was calculated by comparing with the histological data of 17 blood clots removed during surgery.

Results. As the age of both iliac and femoral vein thrombus increased, the median of the maximum, average and minimum Young's modulus at all stages of thrombosis steadily increased ($R^2=0,99$). The median of the average Young's modulus at the acute stage was determined to be <17 kPa; at the subacute stage — in the range of 17-32 kPa and chronic — >32 kPa. According to shear wave elastography, in patients with acute and subacute stages of thrombosis, by the 6th day of

anticoagulant therapy, the thrombus stiffness increased ($R^2=0,91-0,96$), while in the chronic thrombosis group only a tendency to decrease was observed. The diagnostic information value of studying a thrombus using shear wave elastography relative to its histological examination turned out to be sufficient for use in clinical practice. In acute femoral vein thrombosis, the indication for radical treatment was the average Young's modulus $\leq 8,1$ kPa, the minimum Young's modulus $\leq 1,7$ kPa (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values varied in the range of 64,3-88,9%); in subacute — $\leq 23,0$ kPa and $\leq 11,3$ kPa, respectively (55,6-100%).

Conclusion. The results indicate that the diagnostic information value of shear wave elastography indicators is sufficient to determine the stage of lower extremity deep vein thrombosis in clinical practice.

Keywords: deep vein thrombosis, lower extremities vein duplex scanning, shear wave elastography.

Relationships and Activities: none.

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

Akramova E. G.* ORCID: 0000-0002-1900-7726, Kapustina E. P. ORCID: 0009-0001-1053-7309.

*Corresponding author: akendge@rambler.ru

Received: 21.07.2023 Revision Received: 16.10.2023 Accepted: 14.11.2023

For citation: Akramova E. G., Kapustina E. P. Shear wave elastography for lower extremity deep vein thrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5537. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5537. EDN AWHBTC

Ключевые моменты

- Использование эластографии сдвиговой волной расширяет возможности дуплексного сканирования вен нижних конечностей по оценке возраста тромба, объективизируя стадию тромбоза и выбор тактики ведения пациента.
- Диагностическая информативность модуля Юнга определилась достаточной для клинических исследований и позволяет рекомендовать для внедрения в широкую практику.

Key messages

- The use of shear wave elastography expands the potential of lower extremities vein duplex scanning to assess the thrombus age, the stage of thrombosis and the choice of patient management tactics.
- The diagnostic information content of the Young's modulus was determined to be sufficient for clinical studies and allows it to be recommended for implementation in widespread practice.

Рутинным методом диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является ультразвуковое дуплексное сканирование, оценивающее эхогенность, подвижность, протяженность и реканализацию тромба, но не позволяющее надежно дифференцировать возраст тромба, вынуждая ориентироваться на клиничко-анамнестические данные, характеризующиеся большой субъективностью. Возраст тромба играет решающую роль при выборе лечения ТГВ: применение антикоагулянтов, катетер-направленный тромболитис, механическая тромбэктомия и т.д. [1].

Современные ультразвуковые сканеры оснащены программой эластографии, позволяющей дать качественную и количественную характеристику жесткости тканей, что широко используют в клинической практике при дифференциальной диагностике патологий печени, щитовидной и предстательной желез [2, 3]. Подавляющее число публикаций по оценке плотности венозных тромбов является экспериментальными с использованием метода компрессионной эластографии, результаты которой во многом зависят от опыта и квалификации исследователя [4-6]. Заключение Всемирной федерации ультразвуковой диагностики в медицине и биологии о клиническом использовании ультразвуковой эластографии свидетельствует о большей воспроизводимости и меньшей субъективности (в силу технических особенностей проведения исследования) варианта эластографии сдвиговой волной [7]. Однако с момента первой публикации о применении эластографии сдвиговой волной у двух пациентов с ТГВ в 2003г до марта 2023г появились лишь единичные клинические исследования по его использованию в условиях стационара [8].

Цель исследования: оценить возможности ультразвуковой эластографии сдвиговой волной для определения возраста тромба глубоких вен нижних конечностей, эффективности терапии прямыми антикоагулянтами и выбора тактики ведения пациента.

Материал и методы

В анализ включены результаты обследования 98 пациентов с тромбозом подвздошной и бедренной вен, госпитализированных в медико-санитарную часть ФГАОУ ВО Казанского федерального университета с января 2022г по июнь 2023г. Острой стадией ТГВ считали появление симптомов за <2 нед. до обращения за медицинской помощью, подострой — на протяжении от 2 нед. до 3 мес. и хронической — >3 мес. [9]. Статистически значимые различия распространенности клиничко-анамнестических характеристик между группами с тромбозом подвздошной и бедренной вен отсутствовали (табл. 1).

С первого дня госпитализации в качестве начальной антикоагулянтной терапии пациенты получали нефракционированный гепарин по 5000 ЕД подкожно каждые 6 ч. В отсутствии роста активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5-2 раза от исходного уровня кратность введения увеличивали до 6 раз в сут. Лицам с тромбозом подвздошного сегмента и при тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) назначали внутривенную инфузию первичным болюсом 5000 ЕД и последующую 1250 ЕД/ч до достижения величины АЧТВ в 1,5-2 раза выше исходных значений. На 6-е сут. при отсутствии ультразвуковых признаков прогрессирования тромбоза пациентов переводили на пероральные антикоагулянты в стандартных дозах [10].

Таблица 1

Распространенность клинико-anamnestических характеристик среди пациентов с тромбозом подвздошной и бедренной вен, абс./%

Клинико-anamnestические характеристики	Подвздошная вена, n=40	Бедренная вена, n=58
Пол:		
— мужчины	21/52,5	31/53,4
— женщины	19/47,5	27/46,6
Возраст:		
— <40 лет	10/25,0	7/12,1
— 41-60 лет	5/12,5	21/36,2
— >60 лет	25/62,5	30/51,7
Сроки появления симптомов тромбоза:		
— <2 нед.	22/55,0	31/53,5
— 2 нед. — 3 мес.	13/32,5	17/29,3
— >3 мес.	5/12,5	10/17,2
Сопутствующая патология:	21/52,5	23/39,6
— инсульт и/или паралич нижних конечностей	3/7,5	2/3,4
— злокачественные новообразования, химиотерапия	4/10,0	3/5,2
— пневмония	0	2/3,4
— применение эстроген-гестагенных препаратов	2/5,0	1/1,7
— венозный тромбоз и/или ТЭЛА в анамнезе	2/5,0	3/5,2
— постельный режим >3 сут.	3/7,5	2/3,4
— беременность и ближайший (до 6 нед.) послеродовой период	3/7,5	2/3,4
— перенесенная COVID-19 в течение 1 мес.	2/5,0	3/5,2
— ранний послеоперационный период (до 4 нед.)	2/5,0	3/5,2
— травма	0	2/3,4

Сокращение: ТЭЛА — тромбозомболия легочной артерии.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей проводили на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) конвексным (1-6 МГц) и линейным (2-10 МГц) датчиками в первый, третий и шестой день госпитализации. Оценивали проксимальный уровень тромба, его экзогенность, степень стеноза просвета вены и длину флотирующей части [11]. Эластографию сдвиговой волной применяли для количественной оценки жесткости проксимального сегмента венозного тромба после стандартного ультразвукового исследования. Датчик фиксировали без компрессии и движения после визуализации в продольной плоскости просвета вены, содержащей тромб. Используя программу эластографии сдвиговой волной, выводили изображение в прямоугольной области, называемой Q-box, включающее сосудистую стенку, просвет тромбированной вены и паравазальные ткани. Для снижения подвижности флотирующего тромба эластографию проводили на фоне задержки дыхания. По результатам измерения жесткости в трех контрольных точках, последовательно устанавливаемых вручную на тромб, с окнами измерения одинакового диаметра, на расстоянии 1-2 мм от стенки сосуда программа в полуавтоматическом режиме рассчитывала среднее (E mean), минимальное (E min) и максимальное значения (E max) модуля Юнга в единицах килопаскаль (кПа).

Гистологическое исследование 17 тромбов, полученных в ходе оперативного вмешательства, прове-

ли с окрашиванием эозинофилом и гематоксилином. При наличии в микропрепарате негемолизированных тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов тромбоз относили к острой стадии; при выявлении "глыбок" и лизиса форменных элементов крови — к подострой; коллагеновых волокон и капилляров с пролиферацией интимы — к хронической [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием надстройки для Microsoft Excel AtteStat: версия 12.0.5 (И. П. Гайдышев, Россия). Вид распределения рядов определяли по критерию Колмогорова-Смирнова, статистическую значимость различий — непараметрическим методом по критерию Манна-Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли $p < 0,05$. Значения модуля Юнга представлены медианой с 25% и 75% квартилями: Me [Q1; Q3]. Динамику показателей оценивали по коэффициенту детерминации линии тренда (R^2): чем больше его значение, тем выше соответствие фактического ряда и тренда; при значении $R^2 < 0,6$ точность прогноза снижается. Показатели диагностической информативности (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата) медиан модуля Юнга рассчитывали, сопоставляя с данными гистологии 17 тромбов, удаленных при оперативном вмешательстве.

Работа одобрена локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Казанский (Приволжский) фе-

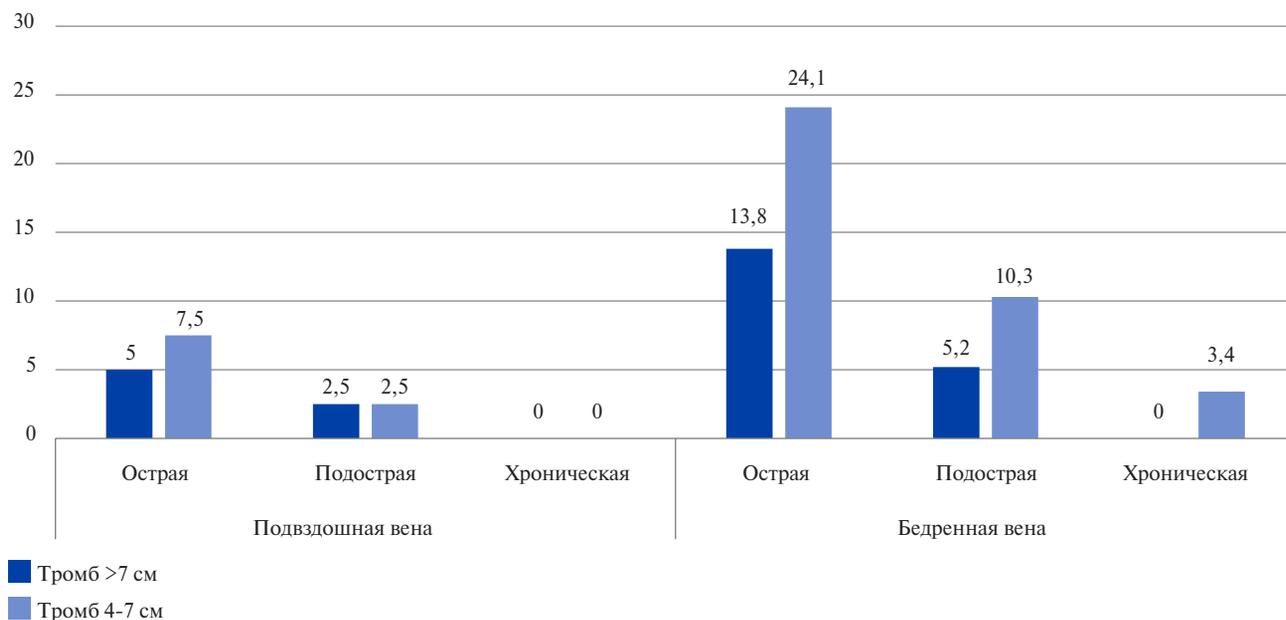


Рис. 1. Частота визуализации флотирующего тромба при тромбозе подвздошной (n=40) и бедренной (n=58) вен разной стадии, %.

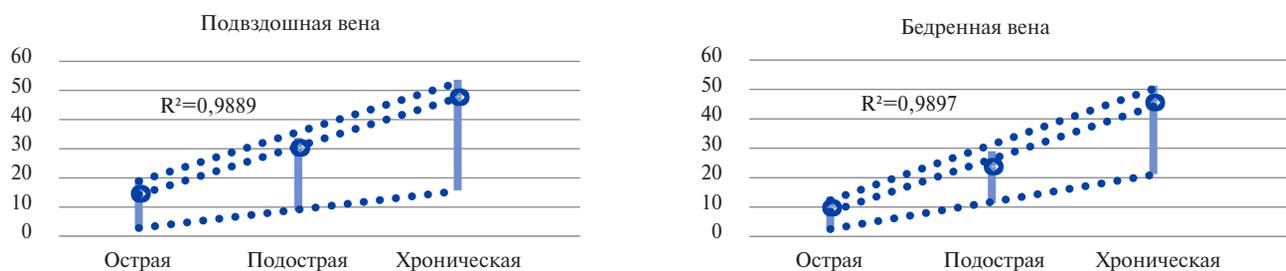


Рис. 2. Медиана максимального, среднего и минимального модуля Юнга тромба в подвздошной и бедренной венах на разных стадиях, кПа.

деральный университет" 24.10.2023 (протокол № 43). Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие.

Результаты

По результатам дуплексного сканирования вен нижних конечностей 98 пациентов уровень тромботической окклюзии в 40,8% случаев регистрировали в подвздошной вене и 59,2% в бедренной.

ТЭЛА, подтвержденная рентгеновской компьютерной томографией, диагностирована у 41,4% обследованных с тромбозом бедренной вены и у 25% подвздошной вены, при большей частоте флотирующего тромба в бедренной вене (56,8%), чем в подвздошной (17,5%), $p=0,0002$ (рис. 1). Наиболее часто ТЭЛА и/или флотирующий тромб наблюдали при тромбозе бедренной вены (в 79,3% случаев) нежели подвздошной (в 42,5% случаев) — $p=0,0004$.

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной венозных тромбов установила, что по мере перехода от острой до хронической стадии ТГВ значения ме-

диан максимального, среднего и минимального модуля Юнга возрастали (рис. 2).

Показатели модуля Юнга между группами пациентов с подострой и хронической стадиями тромбоза подвздошной и бедренной вен статистически значимо не различались (табл. 2). На острой стадии окклюзии бедренной вены значения модуля Юнга были значимо ниже, чем при аналогичном поражении подвздошной вены ($p=0,002-0,03$).

На фоне терапии прямыми антикоагулянтами медиана среднего модуля Юнга в группе с острой стадией тромбоза подвздошной вены возрастала от 1-го к 6-му дню госпитализации до 18,3 кПа [15,0; 21,0], $p=0,02$ и бедренной — до 15,7 кПа [12,0; 17,7], $p=0,003$; в группе с подострой стадией до 36,4 кПа [31,5; 38,0], $p=0,01$ и 30,3 кПа [20,5; 31,5], $p=0,05$, соответственно (коэффициенты детерминации линий тренда медиан варьировали в области равной 0,91-0,96). В группе с хронической стадией наблюдали лишь тенденцию снижения данного показателя: при тромбозе подвздошной вены до 42,3 кПа [26,2; 34,5], бедренной — до 40,5 кПа [31,9; 44,3].

Таблица 2

Медиана (Ме) и квартили [Q1; Q3] максимального, минимального и среднего значения модуля Юнга (кПа) венозного тромба в первый день госпитализации, кПа

Показатели модуля Юнга	Острая стадия, n=53	Подострая стадия, n=30	Хроническая стадия, n=15
Подвздошная вена			
Mean	14,5 [12,2; 17,3]	30,3 [23,2; 32,6]	47,7 [32,7; 46,0]
Min	3,0 [2,1; 5,7]	8,7 [4,0; 12,0]	15,7 [10,0; 15,3]
Max	19,9 [14,7; 26]	33,7 [31; 39]	53,7 [44,3; 52,7]
Бедренная вена			
Mean	9,7 [7,6; 13,6]*	23,7 [15,3; 33,2]	45,5 [38,3; 54,7]
Min	2,7 [0,7; 3,7]*	11,3 [4,5; 16,2]	21,2 [20,0; 23,7]
Max	13,4 [11,3; 16,7]*	29,0 [23,3; 40,2]	51,3 [47; 66,3]

Примечание: * — статистически значимое различие между показателями подвздошной и бедренной вены.

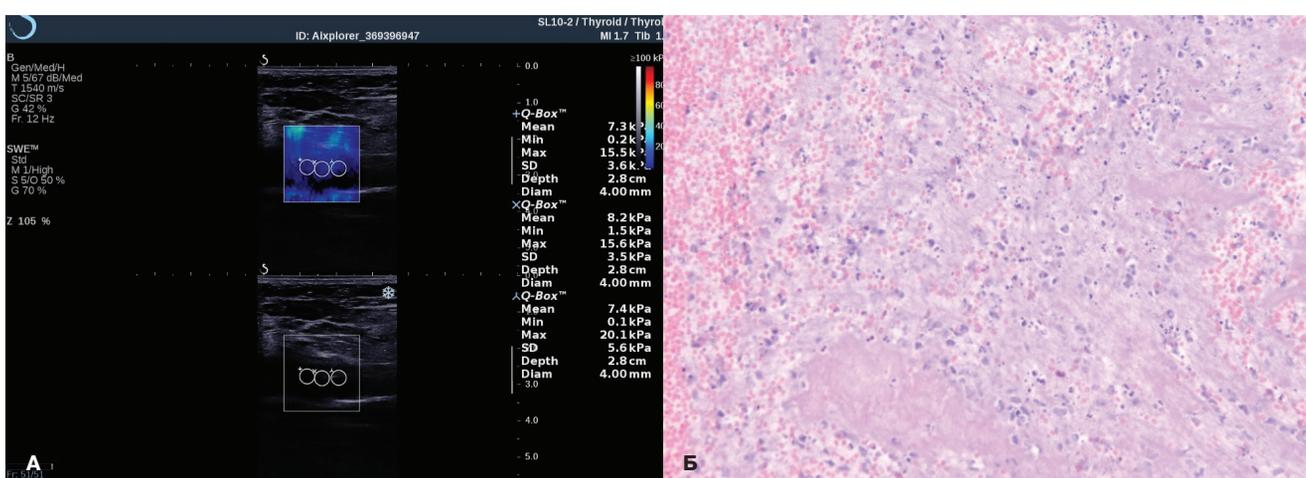


Рис. 3. Флотирующий тромб в поверхностной бедренной вене на острой стадии: **А** — изображение эластографии сдвиговой волной, **Б** — микропрепарат венозного тромба.

Неэффективная антикоагулянтная терапия у 14 пациентов в острой стадии тромбоза и у 15 лиц с подострой определила необходимость оперативного вмешательства. Гистологическое исследование удаленного тромба выполнили в 17 случаях: 15 — из бедренной вены и 2 — из подвздошной.

В восьми микропрепаратах тромбов, извлеченных из бедренной вены, присутствовали негемолизированные тромбоциты, эритроциты и лейкоциты, характерные для острой стадии тромбоза (рис. 3). Дооперационное дуплексное сканирование бедренной вены с использованием эластографии сдвиговой волной установило медианы среднего, минимального и максимального модуля Юнга тромба равными 7,8 кПа [7,1; 8,1]; 1,2 кПа [0,9; 1,7] и 14,4 кПа [11,7; 16,7], соответственно.

В семи микропрепаратах тромбов, извлеченных из бедренной вены, присутствовали "глыбки" и лизис форменных элементов крови, что соответствует патологоанатомическим признакам подострой стадии тромбоза (рис. 4). Медианы среднего, минимального и максимального модуля Юнга этих тромбов до опе-

рации соответствовали 23,0 кПа [19,7; 23,0]; 11,3 кПа [8,0; 11,3] и 29,7 кПа [23,0; 29,7].

Сопоставление результатов гистологического исследования тромбов, извлеченных из бедренной вены в ходе операции, и дооперационной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной позволило рассчитать диагностическую информативность модуля Юнга (табл. 3). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при выборе тактики ведения пациента ориентироваться на величину максимального модуля Юнга не следует из-за низкой специфичности (30%) и положительной предсказательной ценности (39,1%) в острой стадии, отрицательной предсказательной ценности (42,9%) в подострой стадии. Достаточной диагностической информативностью на обеих стадиях тромбоза бедренной вены обладали значения среднего и минимального модуля Юнга, отражающие степень жесткости тромба, которая потребует оперативного удаления: при остром тромбозе значения менее 8,1 и 1,7 кПа; при подостром — менее 23,0 и 11,3 кПа, соответственно.

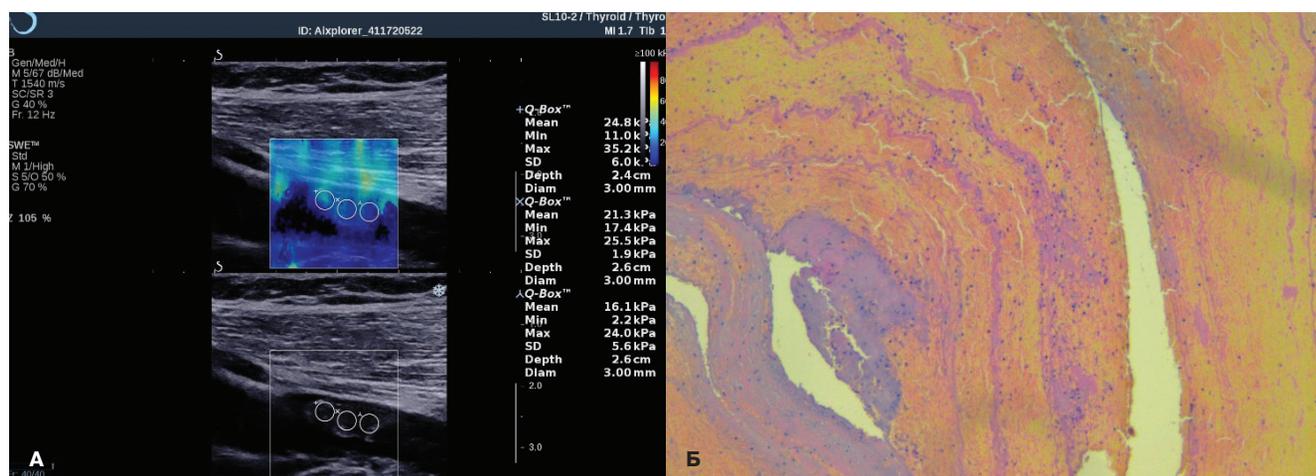


Рис. 4. Неокклюзивный тромб в подвздошной вене на подострой стадии: А — изображение эластографии сдвиговой волной, Б — микропрепарат венозного тромба.

Таблица 3

**Диагностическая информативность показателей модуля Юнга
для оперативного вмешательства в острой и подострой стадиях тромбоза бедренной вены, %**

Модуль Юнга, кПа	Чувствительность	Специфичность	Положительная предсказательная ценность	Отрицательная предсказательная ценность
Острая стадия				
Mean ≤8,1	81,8	80	69,2	88,9
Min ≤1,7	81,8	75	64,3	88,2
Max ≤16,7	81,8	30	39,1	75
Подострая стадия				
Mean <23,0	66,7	100	100	55,6
Min <11,3	66,7	100	100	55,6
Max <29,7	66,7	60	80	42,9

Обсуждение

При установлении длительности формирования венозных тромбов, как правило, исходят из клинико-анамнестических данных, которые в отдельных случаях могут быть искажены из-за перенесенной операции и/или травмы (бессимптомное течение), беременности пациентки (нетипичные симптомы) и других причин [12]. Определение возраста тромба по его экзогенности при дуплексном сканировании вен нижних конечностей и деление его на острую (гипоэхогенный), подострую (гетерогенный) и хроническую (гиперэхогенный) стадии имеют свои ограничения: при одинаковой ультразвуковой экзогенности ткани различаются по жесткости, эластичности, плотности и упругости [7]. Дополнение эластографией сдвиговой волной модифицирует субъективную оценку возраста венозного тромба визуально по экзогенности в объективную за счет полуавтоматической цифровой технологии измерения эластичности. Сдерживающим фактором широкого применения метода эластографии сдвиговой волной при ТГВ нижних конечностей, вероятно, является отсутствие утвержденных количественных параметров тромба разных стадий. Сравнение данных

разных исследователей сложно из-за ориентации на различную длительность отдельных стадий ТГВ. Одни авторы исходят из того, что 0–2 ч — острая стадия, 72 ч — 30 дней — подострая стадия и 30 дней — 6 мес. — хроническая стадия; другие — <2 нед., 2 нед. — 6 мес. и >6 мес., соответственно [5, 8]. В данном исследовании острой стадией считали формирование тромба в течение <2 нед., подострой — от 2 нед. до 3 мес. и хронической — >3 мес. [9]. Исходя из полученных результатов и границ 25% и 75% квартилей, внутри которых находятся 50% наиболее типичных, близких к центральному значений, предлагаем ориентироваться на величину среднего модуля Юнга на острой стадии <17 кПа; подострой — в диапазоне 17–32 кПа и хронической — >32 кПа¹.

Компрессионная эластография у 17 пациентов с ТГВ, проведенная в 2013г, выявила, что в 88% слу-

¹ Патент № 2780928 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/08. Способ ультразвуковой диагностики возраста венозного тромба эластографией сдвиговой волной: № 2022105158; заявл. 26.02.2022; опубл. 04.10.2022 / Е. П. Капустина, Э. Г. Акрамова, Ф. Т. Хамзина, В. А. Луканихин; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский. — EDN AVXGGP.

чаев тромб на фоне антикоагулянтной терапии становился мягким и неоднородным, а в 12% не изменялся [13]. Различие в реакции тромбов объяснили индивидуальным ответом на антикоагулянтную терапию и морфологической структурой тромба. Эластография сдвиговой волной 16 пациентам с ТГВ не обнаружила значимых изменений модуля Юнга под влиянием антикоагулянтных препаратов [14]. В нашем исследовании использование прямых антикоагулянтов у пациентов с ТГВ острой и подострой стадиями повышало значения медиан среднего модуля Юнга, но не влияло у лиц с хронической стадией заболевания.

Ранее сравнение результатов ультразвуковой эластографии и гистологических данных при ТГВ были описаны только в экспериментальных исследованиях и лишь для определения возраста тромба [15]. В данной работе проанализирован гистологический материал, полученный в условиях стационара у лиц с неэффективной антикоагулянтной терапией, позволивший оценить диагностическую информативность ультразвуковой эластографии сдвиговой волной при выборе тактики ведения пациента с ТГВ на разных стадиях.

Согласно официальной статистике Республики Татарстан 2010-2021гг, первичная заболеваемость и распространенность "флебит, тромбофлебит" у взрослого населения ($R^2=0,82$ и $0,78$, соответственно), в т.ч. лиц старше трудоспособного возраста ($R^2=0,84$ и $0,87$) значительно снизились. В то же время показатель состоящих на диспансерном учете

с данной патологией на 100 тыс. взрослого населения ($R^2=0,91$) и лиц старше трудоспособного возраста значимо вырос ($R^2=0,85$): за 2019-2021гг с 89,6 до 92,9 случаев и с 144 до 155,5 случаев на 100 тыс. населения соответствующего возраста. С учетом неуклонного роста численности лиц, находящихся на диспансерном наблюдении, как с социальной, так и экономической точек зрения важным становится активное внедрение количественных параметров оценки динамики состояния глубоких вен нижних конечностей, обладающих большей объективностью.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что диагностическая информативность показателей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной является достаточной для определения возраста тромбов глубоких вен нижних конечностей в клинической практике. Внедрение данной технологии позволит повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов без дополнительных финансовых и кадровых затрат. Для проведения метаанализа по установлению пороговых значений возраста тромбов необходимы дальнейшие исследования специалистов других организаций на приборах разных фирм.

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

Литература/References

- Durmaz F, Gultekin MA. Efficacy of Shear Wave Elastography in the Differentiation of Acute and Subacute Deep Venous Thrombosis. *Ultrasound Q.* 2021;37(2):168-72. doi:10.1097/RUQ.0000000000000563.
- Ferraioli G, Filice C, Castera L, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1161-79. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007.
- Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(1):4-26. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.022.
- Liu X, Li N, Wen C. Effect of pathological heterogeneity on shear wave elasticity imaging in the staging of deep venous thrombosis. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179103. doi:10.1371/journal.pone.0179103.
- Yi X, Wei X, Wang Y, et al. Role of real-time elastography in assessing the stage of thrombus. *Int Angiol.* 2017;36(1):59-63. doi:10.23736/S0392-9590.16.03610-5.
- Mumoli N, Mastroiaco D, Giorgi-Pierfranceschi M, et al. Ultrasound elastography is useful to distinguish acute and chronic deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2482-91. doi:10.1111/jth.14297.
- Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126-47. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009.
- Santini P, Esposito G, Ainora ME, et al. Ultrasound Elastography to Assess Age of Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(12):2075. doi:10.3390/diagnostics13122075.
- Clinical angiology: Manual. ed. Pokrovsky AV. Vol.2. M.: Meditsina Publishers, 2004. p. 888. (In Russ.) Клиническая ангиология: Руководство. под ред. Покровского А. В. Т. 2. М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2004. 888 с. ISBN: 5-225-04857-9.
- Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Flebologiya.* 2023;17(3):152-296. (In Russ.) Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология.* 2023;17(3):152-296. doi:10.17116/flebo202317031152.
- Lishov DE, Boyko LV, Zolotukhin IA, et al. Duplex Ultrasound of Lower Limbs Venous System. Russian Phlebology Association Expert Panel Report. Russian phlebology association expert panel report. *Flebologiya.* 2021;15(4):318-40. (In Russ.) Лишов Д.Е., Бойко Л.В., Золотухин И.А. и др. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Рекомендации экспертов Ассоциации флебологов России. *Флебология.* 2021;15(4):318-40. doi:10.17116/flebo20211504318.
- Pulmonary embolism. Classical diagnostics, latest methods of prevention and treatment: guidelines for doctors. ed. Acad. RAS Kokova LS M.: RAS, 2022. p. 378. (In Russ.) Тромбоз легочной артерии. Классическая диагностика, новейшие методы профилактики и лечения: руководство для врачей. под общей ред. Академика РАН Кокова Л.С. М.: РАН, 2022. 378 с. ISBN: 978-5-907366-78-7.
- Rychkova IV, Demidova AK, Kuznetsova AM, et al. Ultrasound elastography in the algorithm of diagnostics of deep venous thrombosis of lower extremities. *REJR.* 2018;8(2):178-87. (In Russ.) Рычкова И.В., Демидова А.К., Кузнецова А.М. и др. Ультразвуковая эластография в алгоритме диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей. *REJR.* 2018;8(2):178-87. doi:10.21569/2222-7415-2018-8-2-178-187.
- Bosio G, Zenati N, Destremes F, et al. Shear Wave Elastography and Quantitative Ultrasound as Biomarkers to Characterize Deep Vein Thrombosis In Vivo. *J Ultrasound Med.* 2022;41(7):1807-16. doi:10.1002/jum.15863.
- Hoang P, Wallace A, Sugi M, et al. Elastography techniques in the evaluation of deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):S238-S245. doi:10.21037/cdt.2017.10.04.



Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра

Демин В. В.^{1,12}, Бабунашвили А. М.^{2,9}, Кислухин Т. В.³, Костырин Е. Ю.³, Шугушев З. Х.⁴, Ардеев В. Н.⁵, Меркулов Е. В.⁶, Матчин Ю. Г.⁶, Губаренко Е. Ю.⁷, Кочергин Н. А.⁸, Семитко С. П.⁹, Ануфриев А. А.¹⁰, Тер-Акопян А. В.¹¹, Тепляков Д. В.¹³, Зауралов О. Е.⁵, Арутюнян Г. К.⁶, Атанесян Р. Ф.⁶, Асадов Д. А.⁹, Игнатов В. А.¹⁴, Азаров А. В.^{9,15}

Цель. Анализ применения в клинической практике способов внутрисосудистой оценки коронарной физиологии на основе двухлетних данных Российского регистра по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии.

Материал и методы. С 2021 г в Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии (РеВИЗ) внесены данные 7967 исследований у 3932 пациентов, из которых 3086 (38,7%) составили исследования внутрисосудистой физиологии. В 2021 г в регистре участвовали 13 отделений из 9 городов, в 2022 г — 20 отделений из 11 городов. При хронической ишемической болезни сердца выполнено 2484 (80,5%) исследования, при остром коронарном синдроме (ОКС) — 598 (19,4%).

Результаты. В 2022 г в регистр включено в 1,9 раза больше внутрисосудистых функциональных исследований по сравнению с 2021 г. Вклад различных клиник был неравномерным, 75,7% исследований выполнено в трех отделениях. Использование негиперемических индексов преобладало над гиперемическими (58%), причем при ОКС они применялись втрое чаще. Исследованию подвергались все коронарные артерии, чаще всего — передняя нисходящая артерия. В качестве первичной диагностики выполнено 1968 (63,8%) исследований, с целью динамического контроля — 122 (3,9%), на оперативном этапе — 996 (32,3%). В 85,5% (2638) наблюдений функциональная оценка гемодинамической значимости стеноза непосредственно повлияла на тактику лечения.

Заключение. Данные РеВИЗ свидетельствуют о существенной роли функциональных методов среди способов внутрисосудистой диагностики в практике отечественных клиник, участвующих в регистре. Регистр продемонстрировал их использование в качестве первичной диагностики в 2 раза чаще, чем при стентировании коронарных артерий. Некоторые показания к активному применению методов внутрисосудистой физиологии — при ОКС, поражении ствола левой коронарной артерии — на сегодняшний момент являются дискутабельными и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: фракционный резерв кровотока, моментальный резерв кровотока, внутрисосудистые методы физиологии, внутрисосудистые методы визуализации, стентирование коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Оренбургская областная клиническая больница, Оренбург; ²Центр эндохирологии и литотрипсии, Москва; ³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ⁴ЧУЗ Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина", Москва; ⁵ГБУЗ Ленинградской области Всеволожская клиническая межрайонная больница, Всеволожск; ⁶ФГБУ НИИЦ Кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁷КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ⁸ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁹ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ¹⁰Медицинский центр МЕДАССИСТ, Курск; ¹¹ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ¹²ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург; ¹³Санкт-Петербургское ГБУЗ Городская Покровская больница, Санкт-Петербург; ¹⁴ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск; ¹⁵ГБУЗ Московский Областной Научно-Исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Демин В. В. — д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, профессор кафедры клинической медицины ИПО,

ORCID: 0000-0002-4541-8078, Бабунашвили А. М. — д.м.н., профессор, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, ORCID: 0000-0003-2269-7059, Кислухин Т. В. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2107-7499, Костырин Е. Ю.* — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9793-770X, Шугушев З. Х. — д.м.н., профессор, руководитель Центра сердечно-сосудистой патологии, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-5335-5062, Ардеев В. Н. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2723-0511, Меркулов Е. В. — д.м.н., зав. 1-ым отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, в.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575, Матчин Ю. Г. — д.м.н., зав. 2-ым отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-0200-852X, Губаренко Е. Ю. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: нет, Кочергин Н. А. — к.м.н., зав. лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, ORCID: 0000-0002-1534-264X, Семитко С. П. — д.м.н., директор центра Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, ORCID: 0000-0002-1268-5145, Ануфриев А. А. — зав. отделением рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-9799-2004, Тер-Акопян А. В. — д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-6693-3944, Тепляков Д. В. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: нет, Зауралов О. Е. — к.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8898-9965, Арутюнян Г. К. — к.м.н., н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, 1-ое отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8600-3189, Атанесян Р. Ф. — к.м.н., врач 2-го отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3522-9537, Асадов Д. А. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии, доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, ORCID: 0000-0001-8635-0893, Игнатов В. А. — зав. отделением рентгенохирургических методов, ORCID: 0000-0002-6378-5218, Азаров А. В. — к.м.н., зав. отделом эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушения ритма, в.н.с., доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, ORCID: 0000-0001-7061-337X.

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

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛКА — левая коронарная артерия, МРК — моментальный резерв кровотока, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, РеВИЗ — Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, DFR — Diastolic hyperemia-Free Ratio, DPR — Diastolic Pressure Ratio, RFR — Resting Full-Cycle Ratio.

Рукопись получена 13.09.2023

Рецензия получена 02.12.2023

Принята к публикации 26.12.2023



Для цитирования: Демин В. В., Бабунашвили А. М., Кислукхин Т. В., Костырин Е. Ю., Шугушев З. Х., Ардеев В. Н., Меркулов Е. В., Матчин Ю. Г., Губаренко Е. Ю., Кочергин Н. А., Семитко С. П., Ануфриев А. А., Тер-Акопян А. В., Тепляков Д. В., Зуралов О. Е., Арутюнян Г. К., Атанесян Р. Ф., Асадов Д. А.,

Игнатов В. А., Азаров А. В. Применение методов внутрисосудистой физиологии в клинической практике: двухлетние данные российского регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5622. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5622. EDN YUWLSY

Application of intravascular physiology methods in clinical practice: two-year data from the Russian registry

Demin V. V.^{1,12}, Babunashvili A. M.^{2,9}, Kislukhin T. V.³, Kostyrin E. Yu.³, Shugushev Z. Kh.⁴, Ardeev V. N.⁵, Merkulov E. V.⁶, Matchin Yu. G.⁶, Gubarenko E. Yu.⁷, Kochergin N. A.⁸, Semitko S. P.⁹, Anufriev A. A.¹⁰, Ter-Akopyan A. V.¹¹, Teplyakov D. V.¹³, Zauralov O. E.⁵, Arutyunyan G. K.⁶, Atanesyan R. F.⁶, Asadov D. A.⁹, Ignatov V. A.¹⁴, Azarov A. V.^{9,15}

Aim. To analyze the use in clinical practice of intravascular coronary assessment methods based on two-year data from the Russian Registry on the Use of Intravascular Imaging and Physiology.

Material and methods. Since 2021, the Russian Registry on the Use of Intravascular Imaging and Physiology has included data from 7967 studies in 3932 patients, of which 3086 (38,7%) were studies of intravascular physiology. In 2021, 13 branches from 9 cities participated in the registry, in 2022 — 20 branches from 11 cities. For chronic coronary artery disease, 2484 (80,5%) studies were performed, for acute coronary syndrome (ACS) — 598 (19,4%).

Results. In 2022, the registry included 1,9 times more intravascular functional studies compared to 2021. The contribution of different clinics was uneven — 75,7% of studies were performed in three departments. The use of non-hyperemic indexes prevailed over hyperemic ones (58%), and in ACS they were used three times more often. All coronary arteries were examined, most often the anterior descending artery. As a primary diagnosis, 1968 (63,8%) studies were performed, while for the purpose of dynamic control — 122 (3,9%), at the surgical stage — 996 (32,3%). In 85,5% (n=2638) of observations, the functional assessment of stenosis hemodynamic significance directly influenced the treatment tactics.

Conclusion. The registry data indicate the significant role of functional methods among intravascular diagnostic options in the practice of domestic clinics participating in the registry. The registry demonstrated their use as a primary diagnosis 2 times more often than for coronary artery stenting. Some indications for the active use of intravascular physiology methods (in acute coronary syndrome, left coronary artery involvement) are currently controversial and require further research.

Keywords: fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio, intravascular physiology methods, intravascular imaging methods, coronary artery stenting, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities: none.

¹Orenburg Regional Clinical Hospital, Orenburg; ²Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow; ³Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁴Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Moscow;

⁵Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Vsevolozhsk; ⁶Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁷Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ⁸Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ¹⁰MEDASSIST Medical Center, Kursk; ¹¹Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ¹²Orenburg State Medical University, Orenburg; ¹³City Pokrovskaya Hospital, St. Petersburg; ¹⁴Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk; ¹⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

Demin V.V. ORCID: 0000-0002-4541-8078, Babunashvili A. M. ORCID: 0000-0003-2269-7059, Kislukhin T.V. ORCID: 0000-0003-2107-7499, Kostyrin E. Yu.* ORCID: 0000-0002-9793-770X, Shugushev Z. Kh. ORCID: 0000-0002-5335-5062, Ardeev V.N. ORCID: 0000-0003-2723-0511, Merkulov E.V. ORCID: 0000-0001-8193-8575, Matchin Yu. G. ORCID: 0000-0002-0200-852X, Gubarenko E. Yu. ORCID: none, Kochergin N. A. ORCID: 0000-0002-1534-264X, Semitko S. P. ORCID: 0000-0002-1268-5145, Anufriev A. A. ORCID: 0000-0002-9799-2004, Ter-Akopyan A. V. ORCID: 0000-0001-6693-3944, Teplyakov D. V. ORCID: none, Zauralov O. E. ORCID: 0000-0001-8898-9965, Arutyunyan G. K. ORCID: 0000-0001-8600-3189, Atanesyan R. F. ORCID: 0000-0003-3522-9537, Asadov D. A. ORCID: 0000-0001-8635-0893, Ignatov V. A. ORCID: 0000-0002-6378-5218, Azarov A. V. ORCID: 0000-0001-7061-337X.

*Corresponding author: i@ekostyrin.ru

Received: 13.09.2023 **Revision Received:** 02.12.2023 **Accepted:** 26.12.2023

For citation: Demin V.V., Babunashvili A. M., Kislukhin T.V., Kostyrin E. Yu., Shugushev Z. Kh., Ardeev V.N., Merkulov E.V., Matchin Yu. G., Gubarenko E. Yu., Kochergin N. A., Semitko S. P., Anufriev A. A., Ter-Akopyan A. V., Teplyakov D. V., Zauralov O. E., Arutyunyan G. K., Atanesyan R. F., Asadov D. A., Ignatov V. A., Azarov A. V. Application of intravascular physiology methods in clinical practice: two-year data from the Russian registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5622. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5622. EDN YUWLSY

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний остается наиболее актуальной проблемой здравоохранения. В 2021г в Российской Федерации выполнено 258325 чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), что составляет 74,2% от общего количества произведенных рентгенэндоваскулярных вмешательств [1]. Данные только инвазивной коронарографии не позволяют точно определить, какие стенозы вызывают ишемию и требуют лечения, особенно у пациентов с многососудистым поражением, а также с острым коронарным синдромом (ОКС). Целенаправленная реваскуляризация гемодинамиче-

ски значимых поражений приводит к уменьшению стенокардии и улучшению клинических результатов [2], а стенозы, которые не вызывают ишемию, можно лечить безопасно и эффективно, назначив оптимальную медикаментозную терапию [3]. Появление и развитие методов внутрисосудистой визуализации и физиологии позволило более точно оценивать как характер, так и гемодинамическую значимость поражения. Измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) стало золотым стандартом для определения функциональной значимости пограничного стеноза [4]. Исследование Fractional Flow Reserve

Ключевые моменты

- В 2021г создан первый Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии (РеВИЗ).
- Рутинное использование внутрисосудистой физиологии позволяет более дифференцированно определять показания к чрескожному коронарному вмешательству.
- Целенаправленная реваскуляризация гемодинамически значимых поражений коронарных артерий приводит к уменьшению стенокардии и улучшению клинических результатов.
- Данные РеВИЗ подтверждают возрастающее значение негиперемических индексов (моментальный резерв кровотока) и их преобладание в клинической практике над классическим определением фракционного резерва кровотока.

Key messages

- In 2021, the first Russian registry on the use of intravascular imaging and physiology methods was created.
- Routine use of intravascular physiology allows for more differentiated indications for percutaneous coronary intervention.
- Targeted revascularization of hemodynamically significant coronary artery lesions leads to reduction of angina and improved clinical outcomes.
- The Russian Registry on the Use of Intravascular Imaging and Physiology data confirm the increasing importance of non-hyperemic indexes (instantaneous wave-free ratio) and their predominance in clinical practice over the classical definition of fractional flow reserve.

vs Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) положило начало новому этапу в реваскуляризации миокарда, основанному на физиологии коронарных артерий. Пятилетние результаты многоцентрового рандомизированного исследования FAME, в котором сравнивалось ЧКВ под контролем ФРК и ЧКВ под контролем ангиографии при многососудистом поражении, говорят о долгосрочной безопасности ЧКВ под контролем ФРК [5].

В настоящее время во многих клиниках Российской Федерации накоплен достаточно большой опыт применения методов внутрисосудистой физиологии и визуализации. Тем не менее, несмотря на высокий рекомендательный класс и мощную доказательную базу, доля ЧКВ с применением методов внутрисосудистой физиологии в России крайне мала и составляет 0,8% (2137) от общего числа стентирований коронарных артерий [1]. Одна из причин сложившейся ситуации — малое количество исследований, изучающих возможности внутрисосудистых методов диагностики, и отсутствие аналитических материалов по их применению в России.

Заполнить данный пробел призван Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии — РеВИЗ, задачами которого являются систематизация, научный анализ и клиническая оценка результатов использования данных высокотехнологичных методов в России на основе детализированной статистики [6].

Целью данного исследования является анализ применения в клинической практике способов внутрисосудистой оценки коронарной физиологии на основе двухлетних данных РеВИЗ.

Материал и методы

Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии функционирует с 2021г, первая форма заполнена 20 января 2021г¹. Структура, задачи и возможности регистра описаны ранее [6]. Регистр представляет собой базу данных о выполненных исследованиях, не содержащую персональной информации о пациентах. Содержание опросника совершенствуется и детализируется год от года; в варианте 2022г опросник включал 14 разделов и 184 параметра. За 2021 и 2022гг в регистр внесены данные 7967 исследований у 3932 пациентов. Из всех форм 3086 (38,7%) составили исследования внутрисосудистой физиологии, выполненные с целью определения функциональной значимости стеноза и контроля результатов ЧКВ. Остальную часть составили методы внутрисосудистой визуализации — внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография в различных вариантах.

В 2021г методы исследования коронарной физиологии были представлены в опроснике в двух вариантах — ФРК и моментальный резерв кровотока (МПК), поскольку применение других негиперемических индексов, помимо МПК, было возможно только в одной клинике из участвовавших в регистре. В 2022г различные виды негиперемических индексов — МПК, Diastolic hyperemia-Free Ratio (DFR), Resting Full-Cycle Ratio (RFR), Diastolic Pressure Ratio (DPR) — учитывались отдельно. Помимо регистрации способа оценки функционального резерва кро-

¹ <https://imv-data.ru>.

Таблица 1
Соотношение использованных методов оценки
внутрисосудистой физиологии

Вид исследования	Количество (n=3086)
Негиперемические индексы, n (%)	1794 (58%)
DFR, n (%)	121 (3,9%)
DPR, n (%)	2 (0,06%)
RFR, n (%)	543 (17,6%)
МПК, n (%)	1063 (34,4%)
Ангио-МПК ко-регистрация, n (%)	30 (1%)
Ангио-ВСУЗИ-МПК ко-регистрация, n (%)	35 (1,1%)
Гиперемические индексы, n (%)	1292 (42%)
ФПК, n (%)	1290 (41,8%)
Pd/Pa с гиперемическим агентом, n (%)	2 (0,06%)

Сокращения: ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, МПК — моментальный резерв кровотока, ФПК — фракционный резерв кровотока, DFR — Diastolic hyperemia-Free Ratio, DPR — Diastolic Pressure Ratio, Pd/Pa — distal coronary pressure/aortic pressure ratio, RFR — Resting Full-Cycle Ratio.

вотока, фиксировалось наличие и вид гиперемического агента, а также путь его введения (внутривенно или внутрикоронарно). В тех случаях, когда методы внутрисосудистой физиологии использовались для контроля результатов выполненного эндоваскулярного вмешательства, оптимальным считался результат при значениях МПК (или других негиперемических индексов) $>0,9$, ФПК $>0,85$, субоптимальным или неоптимальным (при оценке в комплексе с ангиографическими данными) — МПК $\leq 0,9$, ФПК $\leq 0,85$.

В 2021г данные для регистра были предоставлены 13 клиниками из 9 городов России; в 2022г — 20 отделениями из 19 клиник и 11 городов (выбыли 3 отделения, включились в регистр 10). Функциональные внутрисосудистые исследования в разном количестве выполнялись во всех 23 клиниках.

Исследования функционального резерва кровотока преобладали при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) — 2484 (80,5%). Вместе с тем большую часть составили исследования при ОКС — 598 (19,4%). Единичные измерения выполнены при сердечно-легочных фистулах — 3, а также при поражении висцеральных (почечных) артерий — 1. Доля исследований у мужчин составила 74,0% (2282). Средний возраст пациентов составил $61,6 \pm 10,6$ лет. Часть исследований — 35 (1,1%) была выполнена в комбинации с внутрисосудистой визуализацией и/или ангиографией (ко-регистрация). В 84,9% (2620) наблюдений у пациента в рамках одной процедуры производилось несколько исследований — или в качестве контрольных, или при изучении разных сосудов. В 72,7% (2243) это были одинаковые по характеру исследования, в 12,2% (842) использовались разные диагностические модальности, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическую когерентную томографию.

Внутрисосудистые функциональные исследования проводились на аппаратах: s5, s5i, Core, Core M2 (Philips/Volcano); iLab, Polaris (Boston Scientific), C7XR, Plumien, Plumien Optis (ABBOTT/St.Jude). Для исследований использовались проводники с датчиками 7 видов от трех производителей.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы Jamovi 2.3.28. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднее значение (SD). Отображение прироста и убыли производилось с помощью анализа динамических рядов.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Локальный комитет по биоэтике при ГБУЗ СОККД им. В. П. Полякова (Самара) рассмотрел цели и план проведения данного исследования и дал о нем свое положительное заключение. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Доля внутрисосудистых функциональных исследований по отношению к общему числу зарегистрированных форм составила в 2021г 40,5%, в 2022 — 37,9%, в среднем за 2 года — 38,7%. Абсолютный прирост общего количества исследований с применением методов внутрисосудистой физиологии в 2022г по отношению к 2021г составил 954 исследования, темп прироста — 89,5%. Вклад трех ведущих клиник (ЦКБ "РЖД-Медицина", ГБУЗ "Самарский ОККД им. В. П. Полякова", ГБУЗ ЛО "Всеволожская КМБ") в общее количество функциональных исследований составил 75,7% (табл. 1).

Среди методов внутрисосудистой физиологии преобладающее значение имели негиперемические индексы, их доля составила 58% — 1794 исследования (табл. 2). Среди негиперемических индексов преобладающим остается появившийся первым МПК, хотя с 2022г стали активно применяться и иные модификации, разработанные другими производителями. В качестве гиперемического агента в 432 исследованиях (33,4%) применялся аденозинтрифосфат с внутривенным введением, в 859 (66,5%) — папаверин с внутрикоронарным введением, и в двух исследованиях — контрастное вещество интракоронарно.

Исследования коронарной физиологии при ОКС составили почти пятую часть от всего объема — 19,4%. Распределение методов внутрисосудистой физиологии в зависимости от патологии коронарных артерий представлено в таблице 3. Обращает на себя внимание, что при хронической ИБС частота применения

Таблица 2

Распределение методов внутрисосудистой физиологии в зависимости от патологии коронарных артерий

	Хроническая ИБС (n=2484)	ОКС (n=598)	Всего (n=3086)
Негиперемические индексы, n (%)	1314 (52,9%)	445 (74,4%)	1729 (56%)
Гиперемические индексы, n (%)	1137 (45,8%)	151 (25,3%)	1288 (41,7%)
Физиология + визуализация, n (%)	33 (1,3%)	2 (0,3%)	65 (2,1%)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром.

Таблица 3

Целевая коронарная артерия, подвергнутая исследованию

Коронарная артерия (n=3162)	n (%)
Ствол левой коронарной артерии	92 (2,9%)
Передняя нисходящая артерия	1696 (53,6%)
Огибающая артерия	535 (16,9%)
Правая коронарная артерия	601 (19%)
Ветвь тупого края	92 (2,9%)
Диагональная ветвь	78 (2,5%)
Промежуточная ветвь	38 (1,2%)
Задняя нисходящая ветвь	19 (0,6%)
Задняя боковая ветвь	8 (0,6%)
Венозный шунт	2 (0,06%)
Маммаро-коронарный шунт	1 (0,03%)

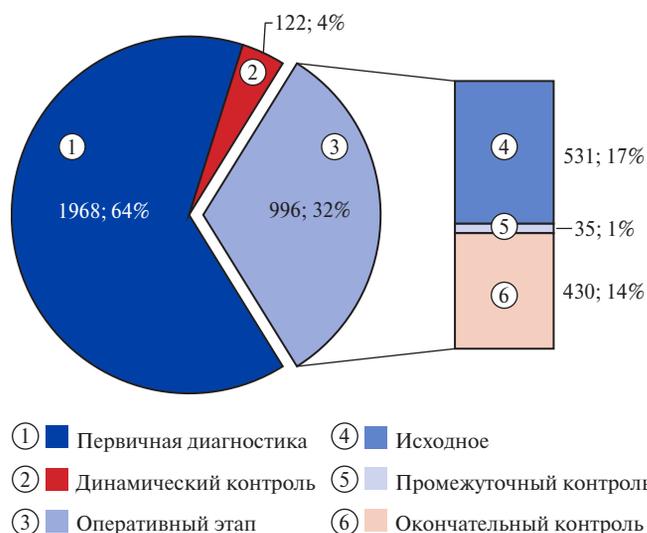


Рис. 1. Цель исследования.

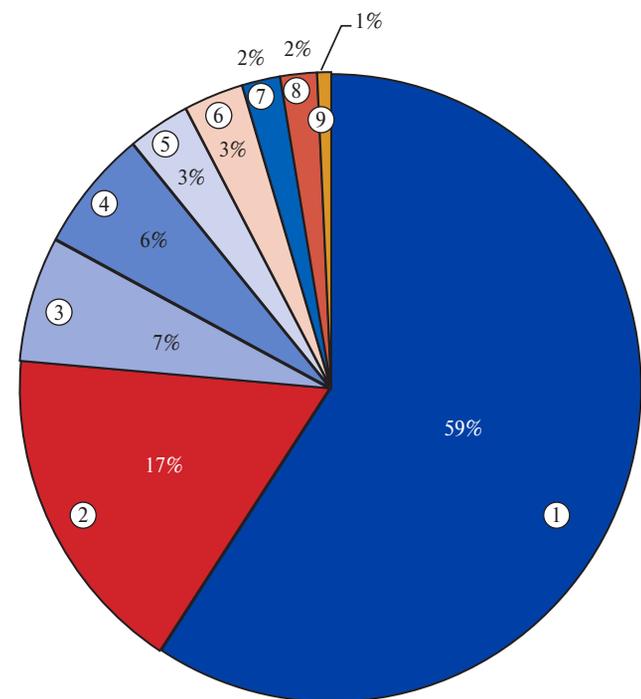
гиперемических и негиперемических индексов была достаточно близкой, в то время как при ОКС негиперемические индексы использовались втрое чаще.

В основном оценка функциональной значимости стеноза проводилась в магистральных эпикардальных артериях — передней нисходящей артерии, огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии, количество выполненных исследований в которых составляет 2832, и существенно реже — в более мелких ветвях. Обращает на себя внимание, что методы функциональной оценки в т.ч. использовались при поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА). При данном типе поражения всего было выполнено 93 (3%) исследования: 57 исследований при изолированном поражении ствола ЛКА, 32 исследования — при комбинации поражения ствол ЛКА-передней нисходящей артерии и 4 исследования при поражении ствола ЛКА-ОА. Данные 58 (63%) исследований позволили отказать в эндоваскулярной операции, по результатам 20 (21,7%) исследований было принято решение о необходимости реваскуляризации миокарда эндоваскулярным методом, остальные были выполнены в качестве контроля результатов операции.

По цели исследования внутрикоронарные функциональные методы образовали две группы: выполнявшиеся на диагностическом этапе или в рамках рентгенхирургической операции (рис. 1). В качестве первичной диагностики, без последующей опера-

ции, было выполнено 1968 исследований (63,8%). Еще 122 процедуры (3,9%) было проведено с целью динамического контроля — для оценки отдаленных результатов вмешательства, программированного контроля в случае отказа от операции при первичной диагностике, или с научной целью. На оперативном этапе выполнено 996 исследований (32,3%). В этой группе преобладали измерения на исходном этапе операции, достаточно много было контрольных исследований и всего 1,1% составили промежуточные, когда по их результатам требовалось дополнительное воздействие. Это в 10 раз меньше, чем при использовании в качестве контроля внутрисосудистой визуализации (11,9%).

При составлении опросника регистра были выделены избранные показания для исследования коронарных артерий. После расширения данного перечня до 16 пунктов он стал носить практически исчерпывающий характер. Наиболее частыми показаниями для применения внутрисосудистых методов физиологии по итогам двух лет являлись: наличие промежуточного или ангиографически неопределённого поражения — 2368 исследований, длинное (>25 мм) поражение — 686, интраоперационный контроль результатов вмешательства — 257, устьевые поражения — 250, ин-стент рестенозы — 124 (рис. 2).



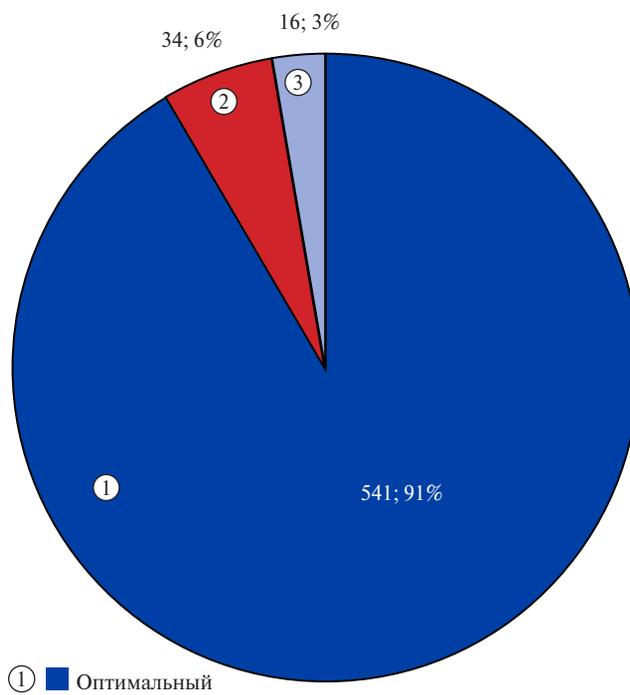
- ① Промежуточные или ангиографически неопределённые поражения
- ② Длинное (>25 мм) поражение
- ③ Интраоперационный контроль результатов вмешательства
- ④ Устьевые поражения
- ⑤ Стенозы типа А-С
- ⑥ Ин-стент рестенозы
- ⑦ Бифуркационные поражения
- ⑧ Ствол ЛКА
- ⑨ Прочее

Рис. 2. Избранные показания для коронарных артерий.

Примечание: прочее — подозрение на нестабильные поражения (тромб, диссекция, разрыв бляшки и т.п.), программированное контрольное исследование, подбор оптимальных размеров инструментов, аорто-коронарный шунт.

Сокращение: ЛКА — левая коронарная артерия.

В 2638 наблюдениях (85,5%) оценка гемодинамической значимости стеноза методом измерения МРК и/или ФРК непосредственно повлияла на тактику лечения (при этом в целом в регистре данные внутрисосудистой физиологии и визуализации оказали влияние на тактику лечения в 70% случаев). Не было неожиданностью, что по результатам 68,7% функциональных исследований пациентам было отказано в эндоваскулярной операции и рекомендована оптимальная медикаментозная терапия или коронарное шунтирование. Решение о выполнении ЧКВ было принято по данным 612 (23,2%) исследований. По результатам ещё 159 (6%) исследований было решено выполнить эндоваскулярную операцию следующим этапом. Неоптимальный результат операции, потре-



- ① Оптимальный
- ② Субоптимальный
- ③ Неоптимальный

Рис. 3. Непосредственный результат эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях.

бовавший дополнительного воздействия вследствие недорасправления и/или малаппозиции стента, и диссекции интимы, зафиксирован в 30 исследованиях (1,1%). Программированное контрольное исследование назначено по данным 26 (1%) исследований. Изменения тактики лечения не было по данным 448 (14,5%) исследований, т.к. они были выполнены в качестве окончательного контроля интервенционного вмешательства и результат ангиопластики считался оптимальным.

Для оценки непосредственного результата коронарного стентирования было выполнено 591 исследование (рис. 3). В 91% наблюдений получен оптимальный результат по данным функциональных методов, в 9% потребовалась дополнительная коррекция в связи с субоптимальным или неоптимальным результатом.

При применении внутрисосудистых методов физиологии осложнений зарегистрировано не было, за исключением единственного случая выраженной гипотензии, потребовавшего медикаментозной терапии. Развитие гипотензии было обусловлено ведением гиперемического агента.

Обсуждение

Данные РеВИЗ свидетельствуют, что внутрисосудистые функциональные исследования составляют значительную часть от общего числа внутрисосудис-

тых методов, используемых в клиниках-участниках регистра, причем, в отличие от внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии, эта доля остается достаточно стабильной в течение всего времени с момента начала работы регистра. Несмотря на относительно небольшое количество участников регистра по отношению к общему количеству отделений в стране, результаты достаточно репрезентативны. В частности, в 2021г 13 участников регистра составляли только 3,3% от всех отделений России, при этом они выполнили 49,9% от всех функциональных внутрисосудистых исследований [1]. Вместе с тем количество выполненных исследований в различных клиниках весьма неравномерно. Несмотря на то, что исследования коронарного резерва выполнялись во всех клиниках, участвовавших в регистре, >75% от общего числа процедур, как упоминалось выше, выполнено всего в трех наиболее активных отделениях.

По данным ряда исследований, реваскуляризация миокарда под контролем МРК не уступала таковой под контролем ФРК в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Напротив, при измерении МРК снижалась продолжительность ЧКВ и неблагоприятные процедурные события, связанные с введением гиперемического агента [2]. По данным исследований DEFINE-FLAIR и МРК-SWEDENEART, ЧКВ под контролем ФРК и ЧКВ под контролем МРК у пациентов с хронической ИБС и ОКС имели сопоставимые результаты [2, 7].

Данные РеВИЗ подтверждают возрастающее значение негиперемических индексов и их преобладание в клинической практике над классическим определением ФРК, особенно наглядно проявившееся при ОКС, соотношение между МРК и ФРК составило 445 (74,4%)/153 (25,3%). Доля измерения негиперемических индексов в регистре РеВИЗ составила 56% (1729), процедурных осложнений, связанных с этим методом, зафиксировано не было. Применение разных индексов зависит от наличия и возможностей аппаратуры, имеющейся в каждом из отделений. Эквивалентность новых индексов ранее внедренному МРК и использование тех же самых пороговых значений ещё требуют дополнительных доказательств, но это, скорее всего, только вопрос времени.

На сегодняшний день крупные исследования, изучающие внутрисосудистые методы физиологии, исключают поражение ствола ЛКА [8]. Почти вся доказательная база принятия решения о стентировании ствола ЛКА основана только на визуальной ангиографической оценке (исследования EXCEL и NOBLE). При этом большая часть исследований продолжает фокусироваться на определении оптимальной методики стентирования и контроля вмешательства на стволе ЛКА с помощью методов вну-

трисосудистой визуализации, а не на том, следует ли вмешиваться в первую очередь [9, 10]. В российский регистр РеВИЗ внесено 93 (3%) исследования внутрисосудистой физиологии при поражении ствола ЛКА. По результатам 58 (63%) исследований было отказано в эндоваскулярной операции, по данным 20 (21,7%) — принято решение о необходимости реваскуляризации миокарда методом ЧКВ, остальные были выполнены в качестве контроля результатов операции.

Констатируя полученные данные, следует отметить, что вопрос использования физиологической оценки поражения в стволе ЛКА нельзя считать решенным. Приведенные цифры в основном получены на основе данных всего двух клиник. Консенсуса в вопросе, могут ли данные ФРК и/или негиперемических индексов служить критерием для выбора тактики лечения ствола ЛКА, и особенно, быть основанием для отказа в операции, нет как в научном сообществе в целом, так и среди участников РеВИЗ.

Применение методов внутрисосудистой физиологии при ОКС является еще одним дискуссионным и не до конца решенным вопросом. Требуется подтверждения как безопасности выбора тактики реваскуляризации при ОКС на основе этих исследований, так и применимость тех же критериев оценки значимости поражения, что и для хронической ИБС. В РеВИЗ было внесено 598 (19,4%) исследований, выполненных при ОКС. Частота измерения индексов покоя (445, 74,4%) была выше практически в 3 раза, чем ФРК (151, 25,3%). И лишь по результатам 158 (26,4%) исследований было принято решение о выполнении эндоваскулярной операции следующим этапом. Таким образом, в полной этапной реваскуляризации миокарда методом ЧКВ нуждался 1 пациент из 4.

Несмотря на то, что для ряда клиник, активно участвующих в регистре, внутрисосудистые функциональные исследования при ОКС являются рутинными, возможно, преждевременно рекомендовать этот опыт для повсеместного применения. Вероятно, группа пациентов, которым было отказано в операции при ОКС на основании функциональных данных, нуждается в тщательном динамическом контроле.

Ангио-МРК и ангио-ВСУЗИ-МРК ко-регистрация — это новые методики исследования, позволяющие наглядно представить связь морфологических изменений и значений резерва кровотока, отражающих функциональную значимость стенозов, на едином изображении [11-13]. Кроме того, возможно выполнение "виртуального стентирования" на целевом участке артерии, и получение прогностического значения МРК после операции, параметры которого сопоставимы с действительными результатами. Также при тройной ко-регистрации можно оценить мор-

фологическое состояние зоны имплантации стента и избежать неполного покрытия атеросклеротической бляшки и недораскрытия стента, которые являются предиктором неблагоприятных отдаленных результатов [14]. В РеВИЗ за 2 года ангио-МРК ко-регистрация была использована 30 раз (1%), ангио-ВСУЗИ-МРК ко-регистрация — 35 (1,1%). Методы применялись в четырех центрах — участниках регистра, из них 46 (70,8%) исследований было выполнено в ГАУЗ "Оренбургская областная клиническая больница им. В. И. Войнова". 63 (97%) исследования применены при стабильной ИБС и лишь 2 (3%) — у пациентов с ОКС. Безусловно, в будущем именно при ОКС такая комплексная оценка может быть наиболее востребованной.

Ограничения исследования. Качественная и количественная оценка данных исследований проводилась в каждом отделении, участвующем в регистре, самостоятельно, что не исключает субъективных оценок результатов и различных тактических подходов.

В текущем дизайне регистра не предусмотрено отслеживание отдаленных результатов, что снижает возможности оценки значения использованных внутрисосудистых методов для клинического исхода. С 2024г предполагается отслеживать как результаты

лечения оперированных больных, так и судьбу пациентов, которым было отказано в операции исходя из данных внутрисосудистой диагностики.

Заключение

Двухлетние данные РеВИЗ свидетельствуют о стабильно значимой роли функциональных методов оценки в практике отечественных клиник. Рутинное использование внутрисосудистой физиологии позволяет более дифференцированно подходить к показаниям к эндоваскулярному лечению, уменьшая количество ненужных стентирований при пограничных поражениях коронарных артерий. РеВИЗ продемонстрировал возрастающую роль функциональных методов при состояниях, когда его окончательная роль еще не определена — ОКС, поражении ствола ЛКА. Отмечается преобладание частоты применения негиперемических индексов над гиперемическими. Весьма перспективными являются методы ко-регистрации, сочетающие в себе оценку функциональной значимости поражения и морфологии атеросклеротической бляшки.

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

Литература/References

- Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation. *Russ J of Endovascular Surgery*. 2022;9,(Special Issue):5-67. (In Russ.) Алякян Б. Г., Григорьян А. М., Стаферов А. В. и др. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022;9,(специальный выпуск):5-67. doi:10.24183/2409-4080-2022-9S-S254.
- Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, et al. Safety of the Deferral of Coronary Revascularization on the Basis of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve Measurements in Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1437-49. doi:10.1016/j.jcin.2018.05.029.
- Gelman A, Carlin JB, Nallamothu BK. Objective Randomised Blinded Investigation With Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina (ORBITA) and coronary stents: A case study in the analysis and reporting of clinical trials. *Am Heart J*. 2019;214:54-9. doi:10.1016/j.ahj.2019.04.011.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Wang TD. Considering ISCHEMIA in the Context of FAME and FAME 2: A Call for the Universal Adoption of Invasive Ischemia-Guided Coronary Intervention Approach in Chronic Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(2):93-6. doi:10.6515/ACS.202003_36(2).20200303A.
- Demin VV, Babunashvili AM, Shugushev ZKh, et al. The Russian Registry of the use of Intravascular Methods of Imaging and Physiology: the First-year Results. *J Diagnostic and Interventional Radiology*. 2022;16(3):27-39. (In Russ.) Демин В. В., Бабунашвили А. М., Шугушев З. Х. и др. Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии: итоги первого года. Диагностическая и интервенционная радиология. 2022;16(3):27-39. doi:10.25512/DIR.2022.16.3.03.
- Göteborg M, Berntorp K, Rylance R, et al. 5-Year Outcomes of PCI Guided by Measurement of Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(10):965-74. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.030.
- Modi BN, van de Hoef TP, Piek JJ, Perera D. Physiological assessment of left main coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2017;13(7):820-7. doi:10.4244/EIJ-D-17-00135.391.
- Hunter GW, Sharma V, Varma C, Connolly D. The EXCEL Trial: The Interventionalists' Perspective. *Eur Cardiol*. 2021;16:e01. doi:10.15420/ecr.2020.32.
- Holm NR, Mäkilä T, Lindsay MM, et al. NOBLE investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395(10219):191-9. doi:10.1016/S0140-6736(19)32972-1.
- Sacha J, Lipski P, Feusette P. Angiographic co-registration of instantaneous wave-free ratio and intravascular ultrasound improves functional assessment of borderline lesions in the coronary artery. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2018;14(1):107-8. doi:10.5114/aic.2018.74366.
- Ono M, Serruys PW, Patel MR, et al. A prospective multicenter validation study for a novel angiography-derived physiological assessment software: Rationale and design of the radiographic imaging validation and evaluation for Angio-MPK (ReVEAL MPK) study. *Am Heart J*. 2021;239:19-26. doi:10.1016/j.ahj.2021.05.004.
- Demin VV, Murzaikina MM, Demin DV, et al. Real Time Co-registration of Intravascular Ultrasound, Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve Date. *J Diagnostic and Interventional Radiology*. 2022;16(4):6-15. (In Russ.) Демин В. В., Мурзайкина М. М., Демин Д. В. и др. Совместная регистрация данных внутрисосудистого ультразвукового сканирования, коронарной ангиографии и функционального резерва кровотока в режиме реального времени. Диагностическая и интервенционная радиология. 2022;16(4):6-15. doi:10.25512/DIR.2022.16.4.01.
- Demin VV, Murzaikina MM, Demin DV, et al. Co-registration of Coronary Angiography, Intravascular Visualization and Physiology Data During Interventions on Coronary Arteries. *J Orenburg Medical Herald*. 2022;X;3(39):22-8. (In Russ.) Демин В. В., Мурзайкина М. М., Демин Д. В. и др. Совместная регистрация данных ангиографии, внутрисосудистой визуализации и физиологии при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях. Оренбургский медицинский вестник. 2022;X;3(39):22-8.

Сложности диагностики и прогнозирования возможных осложнений у пациентов после трансплантации сердца: одноцентровой опыт в Краснодарском крае

Тхатль Л. К.¹, Татаринцева З. Г.¹, Космачева Е. Д.^{1,2}

Цель. Оценить ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца (ТС) в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского

Материал и методы. На базе "ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского" с марта 2010г по март 2023г проведено 230 ТС. Среди пациентов преобладают мужчины 86% (n=198), женщины — 14% (n=32), средний возраст составил 48,3±11,7 года. Причиной ТС в 42,6% (n=98) явилась ишемическая кардиомиопатия, в 40% (n=92) — дилатационная кардиомиопатия, 17,4% прооперированы по поводу другой сердечной патологии (n=40). Реципиентам проводились: иммунологическое исследование, эндомикардиальная биопсия, 2D-speckle-tracking эхокардиография, трансторакальная эхокардиография, коронароангиография, а также ряд исследований с целью ранней диагностики возможных онкологических осложнений.

Результаты. Острое отторжение в течение первых трех лет выявлено у 77 реципиентов (42,5%), из них клеточное отторжение (≥2, 3 степени) верифицировано у 49 пациентов, гуморальное отторжение диагностировано у 28 реципиентов. За весь период наблюдения у 34 реципиентов в посттрансплантационном периоде были выявлены *de novo* антитела к человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA AT), из них у 50% (n=17) пациентов с посттрансплантационными антителами выявлено гуморальное отторжение, клеточное отторжение диагностировано у 35% (n=12). Из 34 пациентов с HLA AT умерло 11 (32%) человек, все они умерли от криза гуморального отторжения. Выживаемость пациентов с антителами, образованными в посттрансплантационном периоде, была ниже (59%), чем у пациентов без антител (66%), p=0,023. Годовая выживаемость всех пациентов после трансплантации в нашем центре составляет 83,1% (в течение первого года после ТС 30 пациентов умерло по причине криза острого отторжения, 9 пациентов — по причине инфекционных осложнений).

Заключение. С момента применения и модификации схем иммуносупрессивной терапии произошел колоссальный прогресс, снизилась частота острого клеточного отторжения трансплантированного миокарда. Однако риск развития гуморального отторжения и отдаленных осложнений остается одной из основных причин потери сердечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация сердца, клеточное отторжение, гуморальное отторжение, антитела к человеческим лейкоцитарным антигенам, болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, выживаемость.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ²ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Тхатль Л. К.* — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0003-0030-3928, Татаринцева З. Г. — к.м.н., зав. Кардиологического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, главный кардиолог Краснодарского края, зам. главного врача по лечебной работе, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-8600-0199.

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

AT — антитела, БКАТС — болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, С — специфичность, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, Ч — чувствительность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, GLPS LV — пиковая продольная систолическая деформация, HLA AT — антитела к человеческим лейкоцитарным антигенам, 2D-STE — 2D-speckle-tracking эхокардиография.

Рукопись получена 07.08.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 31.10.2023



Для цитирования: Тхатль Л. К., Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д. Сложности диагностики и прогнозирования возможных осложнений у пациентов после трансплантации сердца: одноцентровой опыт в Краснодарском крае. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5558. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5558. EDN JCEXVD

Difficulties in diagnosing and predicting possible complications in patients after heart transplantation: single-center experience in the Krasnodar region

Tkhatl L. K.¹, Tatarintseva Z. G.¹, Kosmacheva E. D.^{1,2}

Aim. To evaluate the early and long-term outcomes of heart transplantation (HT) at the Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1.

Material and methods. On the basis of the Research Institute of the S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1 from March 2010 to March 2023, 230 HTs were carried out. Among the patients, men predominated 86% (n=198), women — 14% (n=32). The mean age was 48,3±11,7 years. The reason for HT in 42,6% (n=98) was ischemic cardiomyopathy (ICM), in 40% (n=92) — dilated cardiomyopathy (DCM), while 17,4% were operated on for another cardiac pathology (n=40). All recipients underwent immunological examination, endomyocardial biopsy (EMB), 2D-speckle-tracking echocardiography (2D-STE), transthoracic echocardiography (TTE), coronary angiography (CAG), as well as a number of studies for early diagnosis of possible cancer complications.

Results. Acute rejection during the first three years was detected in 77 recipients (42,5%), of which cellular rejection (grade ≥2, 3) and humoral rejection was verified in 49 and 28 recipients, respectively. During the entire follow-up period, *de novo*

anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies were detected in 34 recipients in the posttransplantation period, of which 50% (n=17) and 35% (n=12) were diagnosed with humoral and cellular rejection, respectively. Of the 34 patients with anti-HLA antibodies, 11 (32%) died. All of them died due to a humoral rejection. The survival rate of patients with antibodies was lower (59%) than in patients without antibodies (66%), p=0,023. The annual survival rate of all patients after transplantation in our center was 83,1% (during the first year after transplantation, 30 and 9 patients died due to an acute rejection and infectious complications, respectively).

Conclusion. Since the introduction and modification of immunosuppressive therapy regimens, tremendous progress has occurred, and the incidence of acute cellular rejection has decreased. However, the risk of humoral rejection and long-term complications remains one of the main reasons for graft failure.

Keywords: heart transplantation, cellular rejection, humoral rejection, anti-human leukocyte antigen antibodies, heart transplant coronary artery disease, survival.

Relationships and Activities: none.

Received: 07.08.2023 Revision Received: 04.10.2023 Accepted: 31.10.2023

¹Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar;²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.**For citation:** Tkhatl L. K., Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D. Difficulties in diagnosing and predicting possible complications in patients after heart transplantation: single-center experience in the Krasnodar region. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5558. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5558. EDN JCEXVD

Tkhatl L. K.* ORCID: 0000-0003-0030-3928, Tatarintseva Z. G. ORCID: 0000-0002-3868-8061, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199.

*Corresponding author: laura_namitokova@mail.ru

Ключевые моменты

- Трансплантация сердца в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения резистентной к терапии хронической сердечной недостаточности.
- Трансплантация сердца в Краснодарском крае проводится с 2010г. За этот период успешно прооперировано более двухсот пациентов.
- Необходимо пожизненное динамическое наблюдение за пациентами для своевременного предотвращения и коррекции возможной дисфункции трансплантата. Реакция отторжения — одна из наиболее частых причин потери пересаженного сердца.

Key messages

- Heart transplantation is currently the most effective treatment for refractory heart failure.
- Heart transplantation has been carried out in the Krasnodar region since 2010. During this period, more than two hundred patients were successfully operated on.
- Lifelong monitoring of patients is necessary for timely prevention and correction of possible graft dysfunction. Rejection is one of the most common causes of heart transplant loss.

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которой постоянно растет, поражая от 0,4 до 2% населения [1]. Данная ситуация связана, с одной стороны, с улучшением лечения инфаркта миокарда и, с другой стороны, со старением населения [2]. Более 50 лет назад, в 1967г Christiaan Neethling Barnard провел первую трансплантацию сердца (ТС) человеку [3]. Сегодня она является основным методом лечения терминальной стадии СН, и это несмотря на современный уровень фармакотерапии, который позволяет продлить и улучшить качество жизни пациентов. Ведущими причинами, ограничивающими выживаемость реципиентов сердца в первые годы после трансплантации, являются острое отторжение пересаженного сердца и инфекционные осложнения, а в отдаленном периоде — болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАТС) и злокачественные новообразования [3].

В данной статье мы сообщаем об опыте ТС в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 г. Краснодара с 27.03.2010 по 01.03.2023гг.

Материал и методы

В ГБУЗ НИИ ККБ № 1 г. Краснодара за 13 лет было проведено 230 ортотопических операций по пересадке сердца. Преобладали мужчины (n=198, 86%) по сравнению с 32 женщинами (14%), средний

возраст составил $48,3 \pm 11,7$ года (диапазон: от 14 до 65 лет). У всех реципиентов имелось необратимое нарушение сердечной функции, ответственное за значительную функциональную инвалидность, и они находились на самых поздних стадиях СН (III или IV функциональный класс в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)), что определяло неблагоприятный краткосрочный прогноз для жизни при отсутствии какой-либо возможности хирургического лечения. В исходных заболеваниях сердца, показанных на рисунке 1, преобладали ишемическая болезнь сердца, осложнившаяся ишемической кардиомиопатией (98 случаев, 42,6%) и идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (92 случая, 40%). 40 пациентов (17,4%) имели врожденный или приобретенный клапанный порок сердца или миокардит.

Проведенная работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования с использованием современных ультразвуковых, молекулярно-генетических, иммунологических, иммуногистохимических и статистических методов исследования. Протокол исследования соответствует стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации. Критерии включения: ТС, отсутствие предсуществующих антител (АТ) к человеческим лейкоцитарным антигенам (HLA). Критерии исключения: наличие предсуществующих HLA АТ. В исследование включены 230 пациентов после ТС.

Наблюдение за реципиентами сердца в посттрансплантационном периоде предусматривает проведение

ряда обязательных исследований, принятых в центре. Всем пациентам кроме стандартных общеклинических методов исследования проводились: эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) совместно с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием, стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ), 2D-speckle-tracking эхокардиография (2D-STE), иммуногенетическое и иммунологическое исследование, коронароангиография, также ежегодные обследования для ранней диагностики возможных злокачественных новообразований: фиброгастроуденоскопия, колоноскопия, компьютерные исследования, а также ряд лабораторных тестов.

Материалом исследования HLA AT служили кровь и сыворотка крови реципиентов и доноров. HLA генотипирование реципиентов проводили в момент постановки в лист ожидания. Исследование посттрансплантационных HLA AT проводили в периоды: 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 мес., а также по требованию, в связи с дисфункцией трансплантата.

В нашем центре ЭМБ после ТС проводилась согласно национальным рекомендациям и графиком, принятым в самом НИИ: первые четыре процедуры (№ 1, 2, 3, 4) — еженедельно; последующие три (№ 5, 6, 7) — через каждые 2-3 нед.; последующие процедуры через каждые 1,5-2 мес. (№ 8-12), последняя плановая ЭМБ проводится в 12 мес. после ТС, далее при подозрении на криз отторжения¹.

Коронароангиография проводится ежегодно, в течение пяти лет после ТС, а далее по требованию. При выявлении васкулопатии трансплантата — каждые 6 мес.¹.

ТТЭхоКГ регулярно проводилась всем реципиентам сердца. Эхокардиография необходима для оценки возможных осложнений, связанных с сердечным трансплантатом¹. 2D-STE заняла достойное место среди ультразвуковых методов исследования сердечного трансплантата и применяется как дополнительный метод верификации криза отторжения. С ее помощью вычисляется скорость движения миокарда в трех направлениях: продольном, циркулярном и радиальном в определенный временной промежуток, определяется механика сердца и выводятся количественные характеристики деформации миокарда (локального и глобального стрейна) как левого, так и правого желудочка¹. 2D-STE проводится через 1-1,5 мес. после ТС, далее во время плановых и экстренных госпитализаций при подозрении на криз отторжения.

Результаты

Распределение по годам количества операций по пересадке сердца, выполненных в г. Краснодаре, представлено на рисунке 2.

¹ Клинические рекомендации. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. 2020 С. 152.

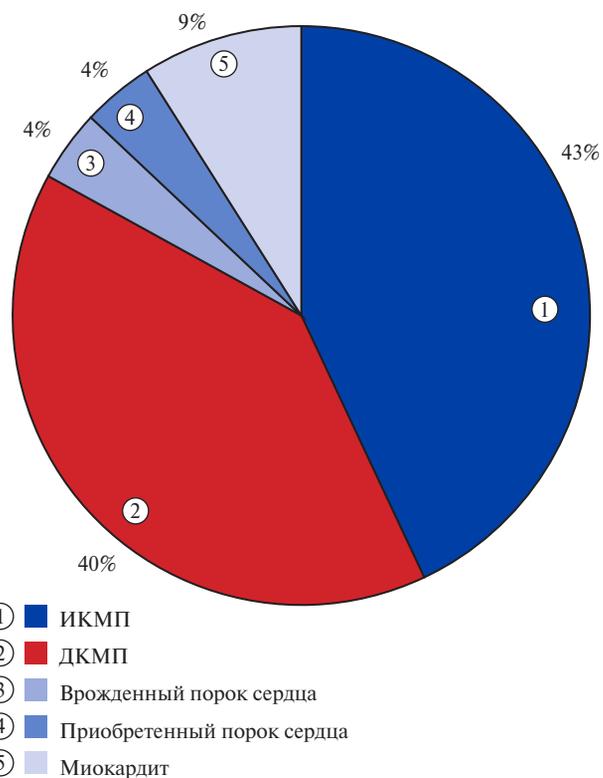


Рис. 1. Структура заболеваний сердца, приведших в конечном итоге к ТС.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия.

Столбчатая диаграмма довольно точно воспроизводит глобальную мировую тенденцию¹, а именно, постепенное увеличение количества операций в течение первых нескольких лет начиная с 2010г, за которым последовала стабилизация в течение примерно шести лет, а затем регресс в последние годы. Эта текущая тенденция к сокращению числа операций по пересадке сердца в год связана с сокращением числа донорских органов, наблюдаемым во всем мире, и это несмотря на использование доноров с расширенными показаниями (сердца от более пожилых доноров, сердца с гипертрофией, после реваскуляризации миокарда) [4].

Несмотря на достижения в терапевтическом ведении пациентов после ТС, в первую очередь это касается иммуносупрессивной терапии, встречаются факторы, ограничивающие жизнь реципиентов сердца, возникающие как в ранние сроки после операции, так и спустя месяцы и годы. В первые несколько лет после ТС продолжительность жизни пациентов в значительной степени зависит от развития реакций отторжения, обусловленных механизмами клеточного и гуморального иммунного ответа [5]. Наличие определенной клинической картины и характерных морфологических изменений в эндомиокардиальных биоптатах позволяет выявить клеточное отторжение и своевременно начать лечение.

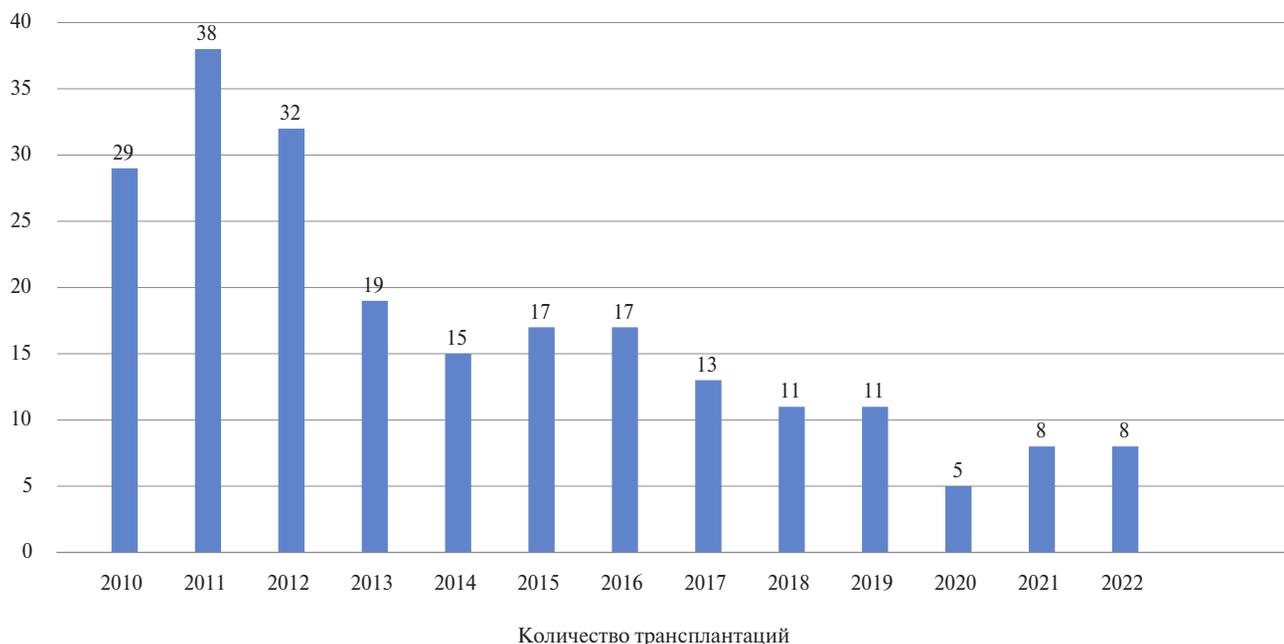


Рис. 2. Распределение проведенных ТС в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 г. Краснодара по годам.

Диагностика гуморального отторжения основана на наличии комплекса признаков: клинических, морфологических, иммуногистохимических и иммунологических. Каждый из этих показателей в отдельности не дает комплексных и системных оснований для постановки диагноза [6, 7]. Иммунологические признаки, к которым относят HLA AT, могут появляться в кровотоке реципиента сердца в любой период после трансплантации и приводить к различным вариантам отторжения — от бессимптомных субклинических форм до развития резистентной к терапии хронической дисфункции сердечного трансплантата [6-8]. Вопросы клинической роли таких AT, без наличия морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения, значимости AT в развитии основных посттрансплантационных осложнений остаются дискуссионными. Трудности ранней диагностики гуморального отторжения связаны с отсутствием четко выверенных схем верификации диагноза [8]. Иммунологический скрининг HLA AT часто бывает затруднительным и не всегда четко коррелирует с остальными критериями постановки отторжения. В нашем центре проведены исследования, посвященные клинической роли HLA AT, впервые выявленных в разные сроки после операции [8].

Одним из проявлений хронического отторжения является БКАТС [6]. БКАТС приводит к дисфункции сердечного трансплантата за счет развития васкулопатии и гиперплазии интимы коронарных артерий [6]. В отдаленном периоде, свыше пяти лет после ТС, появляются высокие риски развития онкологических осложнений.

Принятыми критериями оценки состояния трансплантированного сердца, кроме стандартной инвазивной ЭМБ, являются неинвазивные ультразвуковые методы диагностики. Для динамического наблюдения за функционированием пересаженного сердца применяют стандартную ТТЭхоКГ. У пациентов с подозрением на криз отторжения с целью дополнительной количественной оценки деформации и механики сердца, а также более углубленного изучения нарушения функции трансплантата — новую ультразвуковую методику 2D-STE [9]. С целью выявления ранних признаков отторжения сердечного трансплантата в нашей клинике активно используется данная методика. Результаты научных исследований, проведенных в ГБУЗ НИИ ККБ № 1, выявили предикторы клеточного отторжения — пиковую продольную систолическую деформацию (GLPS LV) со значением — $11,00 \pm 0,15\%$ (чувствительность (Ч) — 62,3%, специфичность (С) — 90,5%). В зарубежной литературе GLPS LV описан как важный параметр доклинических изменений при кризе отторжения с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [9, 10]. Маркерами гуморального отторжения выступили: глобальная пиковая систолическая деформация ($-9,94 [-11,03; -9,00]\%$), Ч — 86,2%, С — 90,4%, радиальная систолическая деформация ($19,36 [16,89; 20,56]\%$), Ч — 75,8%, С — 84,5%, циркулярная систолическая деформация ($-17,83 [-19,09; -17,56]\%$), Ч — 78,6%, С — 84,4%, при $p < 0,001$, глобальная деформация правого желудочка ($-15,89 [-16,45; -15,32]\%$). Сходные данные опубликованы в других работах, где основным предиктором криза отторжения, разви-

тия васкулопатии и смерти выступила GLPS LV (отношение рисков 4,9, 95% доверительный интервал: 2,7-8,9). Кроме эпизодов отторжения, к снижению GLPS LV приводят: отек стенок миокарда, болезнь коронарных артерий с дисфункцией трансплантата и фиброз пересаженного миокарда [10, 11].

Годовая выживаемость после трансплантации в нашем центре удовлетворительная и составляет 83,1% (умерло 39 пациентов в течение первого года после трансплантации по причине криза острого отторжения и инфекционных осложнений). Полученные нами результаты сопоставимы с таковыми во всем мире. В одном из центров трансплантации с 2012 по 2019г было проведено 257 ТС взрослым и детям, авторы сообщили о годовой выживаемости 81%. За тот же период международное общество ТС и легких (ISHLT) сообщило о годовой выживаемости 91% среди взрослых [11].

Говоря о долгосрочной выживаемости наших пациентов, отмечено, что из 191 пациента, пережившего первый год после ТС, летальный исход наступил у 65 (34%) со средней продолжительностью выживания 70 мес. Статистика других центров заявляет двухлетнюю выживаемость 67%, 5-летнюю — 54% и 10-летнюю — 38%. Двумя наиболее частыми причинами смертности в период между первым месяцем и первым годом являются острое отторжение и инфекция. Клинически значимое отторжение пересаженного миокарда в течение первых трех лет выявлено у 77 реципиентов (42,5%), из них клеточное отторжение (≥ 2 , 3 степени) верифицировано у 49 пациентов, в первый год после ТС у 65%, с последующим снижением частоты встречаемости ко второму году — 18% и третьему — 16%. Гуморальное отторжение диагностировано у 28 реципиентов, в первый год установлено в 43% случаев, а в последующем превалировало над клеточным отторжением, в течение второго года — 18%, третьего года — 39% случаев.

Всем наблюдаемым пациентам в посттрансплантационном периоде обязательно проводился иммунологический скрининг на HLA AT, с последующей идентификацией донорских AT при необходимости. Из 191 реципиента сердца у 34 (17,8%) обнаружены HLA AT, образованные *de novo*, т.е. впервые после ТС. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. Так, у 25-35% реципиентов сердца на фоне полной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде вырабатываются *de novo* AT [8, 12]. Ведущим осложнением у реципиентов с AT было гуморальное отторжение, которое верифицировано у 50% (n=17) пациентов. Криз клеточного отторжения диагностирован у 35% (n=12) пациентов с *de novo* AT, при этом четыре человека имели морфологические признаки смешанного отторжения. Инфекционные осложнения развились у 38% больных с *de novo* AT, при этом в первые ме-

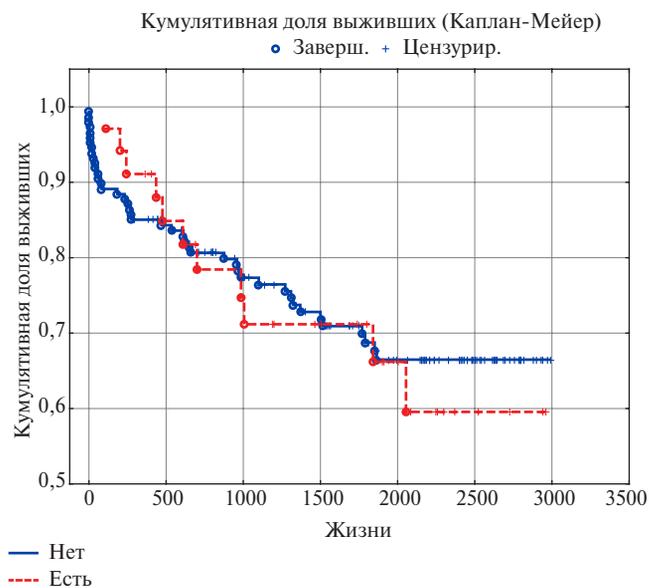


Рис. 3. Выживаемость пациентов с *de novo* образованными HLA AT и без AT.

сяцы после ТС пневмония диагностирована у 8 пациентов, в отдаленном периоде у 5 больных. Болезнь коронарных артерий пересаженного миокарда выявлена в среднем через 3,5 года у 32% (n=11), что не противоречит данным литературы [6, 8, 12]. Онкологические осложнения выявлены у 8 (23%) больных с *de novo* AT, одного из которых успешно прооперировали по поводу рака головки полового члена и одного — по поводу рака кожи лица. Еще 6 пациентов наблюдались с образованиями легких и надпочечника. Из 34 реципиентов с *de novo* HLA AT умерло 11 (32%) человек, все они умерли от криза гуморального отторжения. Выживаемость пациентов с AT, образованными в посттрансплантационном периоде, представлена на рисунке 3. На рисунке видны кривые выживаемости реципиентов с HLA AT и без обнаруженных AT. До 2000-го дня выживаемость у реципиентов примерно одинаковая. Но в период свыше 2000 дней (свыше 5 лет) выживаемость пациентов с AT ниже (59%), чем у пациентов без AT (66%), $p=0,023$.

На рисунке 4 отображены осложнения отдаленного периода после ТС у пациентов с выявленными HLA AT.

За весь период наблюдения инфекционные осложнения выявлены у 56 (24%) пациентов, в большей части представлены пневмониями различной степени тяжести, один из них прооперирован по поводу туберкулемы и наблюдался с микст-инфекцией.

В отдаленном периоде (в среднем 3,5 года после ТС) основной причиной смерти является ишемическая болезнь сердца трансплантата, за которой следуют злокачественные новообразования. БКАТС выявлена в среднем через 3,5 года у 46 (20%) паци-

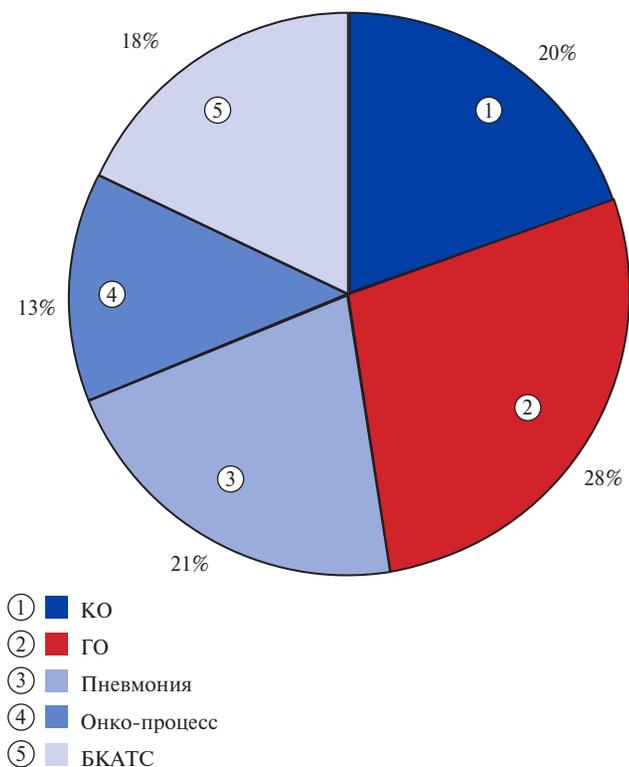


Рис. 4. Осложнения реципиентов с *de novo* HLA AT.
Сокращения: БКАТС — болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, КО — клеточное отторжения, ГО — гуморальное отторжение.

ентов, 13 из них подверглись чрескожным вмешательствам. У 11 пациентов с БКАТС обнаружены *de novo* AT, образованные после операции, что не противоречит данным литературы. Около 30% реципиентов в течение 5 лет имеют признаки БКАТС [8]. Онкологические осложнения развились у 25 (11%) пациентов, 8 из них с *de novo* AT. Данные о причинах летального исхода из нашей когорты пациентов представлены на рисунке 5.

В нашей клинике было проведено исследование по развитию осложнений после операции в различных возрастных группах реципиентов сердца. С учетом возрастных особенностей, нами получена достоверно лучшая выживаемость реципиентов старше 41 года — 62%, по сравнению с выживаемостью молодых пациентов — 58% ($p=0,023$). Пациенты моложе 41 года больше подвержены развитию гуморального и клеточного отторжения. Пациенты старшего возраста (от 41 года до 60 лет), по сравнению с молодыми пациентами, имеют повышенные риски развития БКАТС, приводящей к дисфункции трансплантата.

Для предотвращения различных осложнений посттрансплантационного периода пациенты пожизненно наблюдаются в центре. Активно используются компьютерные математические программы, позволяющие стратифицировать риски осложнений

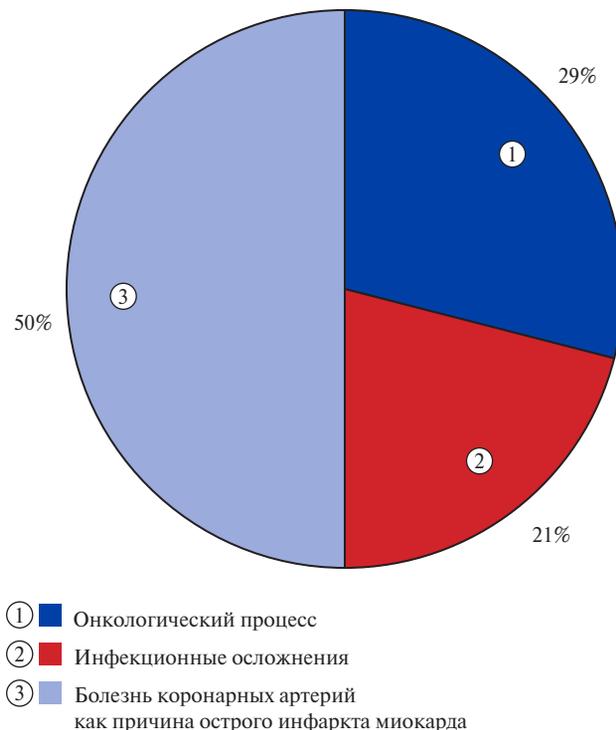


Рис. 4. Причины летального исхода у пациентов после ТС спустя год от индексного события.

и прогнозировать неблагоприятные исходы у пациентов после ТС. В нашей клинике внедрены программы на основе нейросетевых технологий, для выявления ранних предикторов возможного криза отторжения.

Обсуждение

При наличии тяжелой необратимой СН при максимальном лечении следует рассмотреть возможность ТС. Несмотря на недавние достижения в области механической поддержки кровообращения, ТС остается методом выбора для пациентов с выраженной СН, и долгосрочные результаты этой процедуры продолжают улучшаться несмотря на то, что реципиенты старше и имеют более высокий риск [13]. 91% пациентов, перенесших ортотопическую ТС в современную эпоху, выживают в течение первого года после трансплантации, при этом медиана выживаемости составляет от 12 до 13 лет [14]. Первые несколько месяцев после трансплантационной терапии представляют собой период наивысшего риска посттрансплантационной смертности.

Однако очень скоро нехватка органов ограничит возможности трансплантации, поскольку частота и распространенность СН продолжают расти, и, несмотря на постоянный прогресс в лечении этих пациентов, смертность остается высокой. В этом контексте было показано, что отбор пациентов с наилуч-

шими шансами на выживание после трансплантации необходим как для обеспечения качественной prolonged выживаемости у этих пациентов, так и для оптимального использования немногих доступных трансплантатов. Отбор пациентов-кандидатов на трансплантацию является одним из важнейших элементов обеспечения хорошего результата ТС.

В течение последних 30 лет наблюдается постоянное улучшение показателей заболеваемости и смертности; однако отторжение трансплантата и инфекция остаются значительными причинами заболеваемости и смертности, препятствуя улучшению краткосрочных и долгосрочных результатов. Самая высокая частота летальности происходит в первые 6 мес. после ТС, при этом периоперационная госпитализация сопряжена с самым высоким риском смерти по сравнению с любым другим периодом [14]. После первого года смертность снижается до 3,4% в год.

Доля пациентов в возрасте старше 60 лет, получающих ТС в течение последнего десятилетия, продолжает увеличиваться с улучшением выживаемости, даже несмотря на то, что выживаемость и заболеваемость зависят от возраста реципиента и донора. Сообщается, что частота сердечно-сосудистых заболеваний после ТС достигает 13% и связана с повышенной смертностью после трансплантации [14].

До 13,4% смертей в первый месяц после трансплантации связаны с нецитомегаловирусными инфекциями, при этом преобладающей инфекцией является бактериальная септицемия¹ [5, 14].

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей распространены и являются важными предикторами смертности, составляя значительную часть смертности после трансплантации. В некоторых сериях сообщается, что легочные инфекции являются наиболее частой причиной смертности пациентов с пересаженным сердцем. Заболеваемость пневмонией у реципиентов трансплантата составляет ~21%, причем 75% случаев приходится на первые 3 мес. Большинство возбудителей являются условно-патогенными (60%) и внутрибольничными (25%). Описанная общая смертность составляет 30,8% [14]. В нашем центре за весь период наблюдения инфекционные осложнения выявлены у 56 (24%) пациентов, в большей части представлены пневмониями различной степени тяжести.

Большинство плановых ЭМБ проведено в течение первого года после ТС в соответствии с графиком, принятым в центре. В остальных случаях ЭМБ выполнялась при подозрении на криз отторжения. Клинически значимое отторжение пересаженного миокарда в течение первых 3 лет выявлено у 77 реципиентов (42,5%), из них у 49 — клеточное отторжение, в первый год после ТС у 65%, с последующим снижением частоты встречаемости ко второму году — 18% и третьему — 16%. Гуморальное оттор-

жение диагностировано у 28 реципиентов, в первый год 43% случаев, а в последующем превалировало над клеточным отторжением, в течение второго года — 18%, третьего года — 39% случаев. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что молодые реципиенты перенесшие ТС по поводу дилатационной кардиомиопатии ($p=0,033$), больше подвержены развитию криза гуморального и клеточного отторжения. БКАТС в нашем исследовании встречалась в средней возрастной группе от 41 года до 60 лет. Реципиенты младшей и старшей возрастных групп имели меньшие риски развития БКАТС ($p=0,051$).

Всем наблюдаемым реципиентам в посттрансплантационном периоде обязательно проводился иммунологический скрининг на HLA AT, с последующей идентификацией донорских AT при необходимости. За время наблюдения у 34 (17,8%) пациентов обнаружены HLA AT, образованные *de novo*, т.е. впервые после ТС. Из них у 47% определены донор-специфические AT и у 53% — донор-неспецифические HLA AT. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. Так, у 25-35% реципиентов сердца на фоне полной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде вырабатываются *de novo* AT [8]. В исследовании, проведенном зарубежными учеными, также описывается высокая частота развития посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца с *de novo* HLA, по сравнению с пациентами, не имеющими AT: высокий риск гуморального отторжения — 39 vs 1% ($p<0,05$), высокая летальность — 17 vs 2% без AT, $p<0,05$ (отношение рисков 3,1; 95% доверительный интервал: 1,3-7,5; $p=0,01$), низкая выживаемость, оцененная кривыми Каплана-Мейера — 72 vs 97% ($p=0,003$) [8]. Полученные нами результаты согласуются с работами других авторов, описывающих высокую летальность среди реципиентов с *de novo* HLA AT, связанную с развитием гуморального отторжения и тяжело-го коронарного поражения трансплантата¹ [5, 6, 8].

В работах зарубежных авторов описана связь *de novo* образованных HLA AT с ранним развитием и прогрессированием БКАТС [6, 8]. Кроме того, на васкулопатию трансплантата влияют: возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и другие факторы, присущие возникновению атеросклероза коронарных артерий не-трансплантационных больных [8]. БКАТС стоит на третьем месте среди осложнений посттрансплантационного периода, приводящих к потере сердечного трансплантата, что обуславливает 30% от всех смертей, произошедших через 1 год после пересадки сердца¹. Своевременная ранняя диагностика БКАТС имеет решающее значение для последующего ведения реципиентов, т.к. денервированное трансплантационное сердце не имеет болевых рецепторов, и реципиенты не ощущают типичных ишемических

болей. Выявление БКАТС происходит при тяжелом поражении коронарных артерий, приводящем к инфаркту миокарда, снижению сократительной способности миокарда и появлению жизнеугрожающих нарушений ритма сердца¹ [6, 14].

У наблюдаемых реципиентов были изучены данные ультразвуковых методов диагностики с целью дальнейшего выделения параметров, выступающих предикторами возможного отторжения. У реципиентов с эпизодами перенесенного криза отторжения выявлены следующие изменения параметров деформации и механики: снижены глобальная, радиальная и циркулярная деформации, глобальная продольная деформация правого желудочка. Изучая клеточное отторжение с помощью методики 2D-STE, зарубежные авторы установили, что в клинической практике большее значение имеет продольная деформация, она обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с радиальной и циркулярной [10, 11].

У исследуемых больных, кроме показателей 2D-STE, изучались результаты стандартной ТТЭхоКГ. Выявлены такие маркеры гуморального отторжения, как размер левого предсердия (мм), конечный диастолический размер левого желудочка (мм), толщина межжелудочковой перегородки (мм), фракция выброса (%) и объем правого желудочка (мм). Таким образом, полученные показатели согласуются с последними данными других авторов¹ [13, 14]. ТТЭхоКГ

может применяться у реципиентов сердца не только как рутинный метод обследования, но и для динамического мониторинга при развернутой картине гуморального отторжения.

Заключение

ТС в настоящее время остается основным методом лечения пациентов с терминальной стадией сердечных заболеваний. Несмотря на изменение профиля доноров и, в частности, увеличение их возраста, результаты ТС, как правило, улучшаются. В настоящее время наблюдаемая выживаемость намного превышает выживаемость при естественном течении сердечного заболевания при оптимальном лечении, несмотря на недавние достижения в области СН. В целом, чтобы продолжать улучшать уход за этими пациентами, осуществляется переход к комплексному лечению терминальной стадии СН. В то время, когда доступность органов, по-видимому, достигла неумолимого пика, в то время как число пациентов, включенных в список ожидания, растет, крайне важно реализовать комплексный подход, направленный на трансплантацию подгруппы лиц с терминальной стадией СН, что принесет наибольшую пользу.

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

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;42(36):3599-676. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Saeed D, Feldman D, Banayosy A, et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10-Year Update. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(7):1-222. doi:10.1016/j.healun.2022.12.004.
- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41:1271-4.
- Beuth J, Falter F, Vanin Pinto Ribeiro R, et al. FASE New Strategies to Expand and Optimize Heart Donor Pool: Ex Vivo Heart Perfusion and Donation After Circulatory Death: A Review of Current Research and Future Trends *Anesth Analg.* 2019;128:406-13. doi:10.1213/ANE.0000000000003919.
- Gautier SV. Transplantation: results and perspectives. Volume XIII. 2021. Tver: Triada, 2021. p. 416. (In Russ.) Готье С. В. Трансплантология: результаты и перспективы. Том 13. 2021 год. Тверь.: Триада, 2022 г. 416. ISBN: 978-5-6048463-3-9.
- Kurlianskaya EK, Ostrovsky YuP, Trofimova TA, et al. Role of pre- and post-transplant factors in the development of coronary disease of the transplant heart. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2015;17(1):18-22. (In Russ.) Курлянская Е. К., Островский Ю. П., Трофимова Т. А. и др. Роль пред- и посттрансплантационных факторов в развитии коронарной болезни трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2015;17(1):18-22. doi:10.15825/1995-1191-2015-1-18-22.
- Butler CR, Savu A, Bakal JA, et al. Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection. *J Heart and Lung Transplant.* 2015;34(5):643-50. doi:10.1016/j.healun.2014.12.020.
- Tkhatil' LK, Pashkova IA, Kosmacheva ED. The role of donor-specific anti-HLA antibodies in the development of humoral rejection. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(2):118-25. (In Russ.) Тхатль Л. К., Пашкова И. А., Космачева Е. Д. Значение антител к донорским лейкоцитарным антигенам в развитии гуморального отторжения сердца. *Трансплантология.* 2018;10(2):118-25. doi:10.23873/2074-0506-2018-10-2-118-125.
- Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, et al. Changes in longitudinal myocardial deformation during acute cardiac rejection: the clinical role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(3):330-9. doi:10.1016/j.echo.2014.10.015.
- Mingo-Santos S. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1149-56. doi:10.1016/j.echo.2015.06.005.
- Berkos AS, Nikolaev GV. Pathways of recognition of foreign antigens in the adaptive immune response to allogeneic organ transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2015;17(4):104-17. (In Russ.) Беркос А. С., Николаев Г. В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* 2015;17(4):104-17. doi:10.15825/1995-1191-2015-4-104-117.
- Moayedi Y, Chun-Po S. Fan, Tinckam KJ. De novo donor-specific HLA antibodies in heart transplantation: Do transient de novo DSA confer the same risk as persistent de novo DSA? *Clin. Transplant.* 2018;32(11):134-46. doi:10.1111/ctr.13416.
- McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(2):237-48. doi:10.1016/j.bpa.2017.06.003.
- Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Third Adult Heart Transplantation Report 2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(10). doi:10.1016/j.healun.2016.09.001.



Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25-44 лет

Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Денисова Д. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И.

Цель. Изучить ассоциацию уровней интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) с жизненным истощением (ЖИ) среди мужчин и женщин 25-44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы. На базе "Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины" (Новосибирск) в течение 2013-2016 гг проводилось одномоментное обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет одного из типичных районов г. Новосибирска. Всего было обследовано 975 лиц (403 мужчины, 530 женщин), ответ составил 71%. Общее обследование и сбор анамнеза проводились по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ "MONICA-психосоциальная (MOPSY)". Все участники исследования самостоятельно заполнили анкету "Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ)".

Результаты. Высокий (ВЖИ) и средний (СЖИ) уровни ЖИ преобладали среди женщин (15,7% и 40,6%), в сравнении с мужчинами (5,5% и 32,8%) ($p < 0,001$). Медианные уровни IL-6 в сыворотке были выше при ВЖИ как среди лиц обоего пола 1,41 [0,70;4,60] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,20 [0,65;2,90] пг/мл и отсутствием (НЖИ) 1,12 [0,58;2,32] пг/мл ($p < 0,01$), так и среди женщин с ВЖИ 1,53 [0,72;4,33] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,14 [0,63;2,36] пг/мл и НЖИ 0,95 [0,50;1,98] пг/мл ($p < 0,05$). Сывороточный TNF- α был выше среди женщин с ВЖИ 6,01 \pm 3,23 пг/мл, чем с СЖИ 5,63 \pm 4,16 пг/мл и НЖИ (4,95 \pm 2,85 пг/мл) ($p = 0,025$). Средние уровни сывороточного MCP-1, среди лиц обоего пола, мужчин и женщин, были выше с ВЖИ (324,55 \pm 161,89 пг/мл, 270,75 \pm 107,92 пг/мл и 338,81 \pm 171,1 пг/мл), чем с СЖИ (251,78 \pm 123,4 пг/мл, 262,46 \pm 134,9 пг/мл и 245,22 \pm 115,61 пг/мл) и НЖИ (227,59 \pm 101,03 пг/мл, 234,51 \pm 104,53 пг/мл и 220,17 \pm 96,81 пг/мл) ($p < 0,001$).

Заключение. Установлено повышение средних уровней биохимических маркеров воспаления IL-6, TNF- α , MCP-1 у лиц 25-44 лет с ВЖИ.

Ключевые слова: жизненное истощение, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, мужчины, женщины.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия.

Гафаров В. В.* — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г.н.с., руководитель лаборатории психологических и социоло-

гических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Громова Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8313-3893, Каштанова Е. В. — д.б.н., доцент, зав. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Денисова Д. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории профилактической медицины заболеваний, ORCID: 0000-0002-2470-2133, Гагулин И. В. — с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5255-5647, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5380-9434, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

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

ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ЖИ — жизненное истощение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЖИ — нет жизненного истощения, ось НРА — ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, СЖИ — средний уровень жизненного истощения, IL — интерлейкин, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, MONICA — Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих, SE — ошибка среднего, TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа.

Рукопись получена 02.11.2023

Рецензия получена 29.11.2023

Принята к публикации 30.11.2023



Для цитирования: Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Денисова Д. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25-44 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5674. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5674. EDN WTZHFZ

Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25-44 years old

Gafarov V. V., Gromova E. A., Kashtanova E. V., Denisova D. V., Gagulin I. V., Polonskaya Y. V., Gafarova A. V., Ragino Yu. I.

Aim. To study the association of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels with vital exhaustion (VE) among men and women aged 25-44 years in Novosibirsk.

Material and methods. At the Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk), during 2013-2016, a cross-sectional survey of a random representative sample of people aged 25-44 years in one of the typical districts of Novosibirsk was carried out. A total of 975 individuals were examined (403 men, 530 women). The response rate was 71%. General examination and history collection were carried out according to standard methods included in the WHO

program "MONICA-psychosocial (MOPSY)". All study participants completed the Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ).

Results. High and medium VE prevailed among women (15,7% and 40,6%) than among men (5,5% and 32,8%) ($p < 0,001$). Median serum levels of IL-6 were high VE among both sexes 1,41 [0,70;4,60] pg/ml, compared with medium VE 1,20 [0,65;2,90] pg/ml, and low VE 1,12 [0,58;2,32] pg/ml ($p < 0,01$), and among women with high VE 1,53 [0,72;4,33] pg/ml, compared with medium VE 1,14 [0,63;2,36] pg/ml and low VE 0,95 [0,50;1,98] pg/ml ($p < 0,05$). Serum TNF- α was higher among women with high VE (6,01 \pm 3,23 pg/ml) than with medium VE (5,63 \pm 4,16 pg/ml) and low VE

(4,95±2,85 pg/ml) (p=0,025). Mean serum MCP-1 levels among both sexes, men and women, were higher with high VE (324,55±161,89 pg/ml, 270,75±107,92 pg/ml and 338,81±171,1 pg/ml) than with medium (251,78±123,4 pg/ml, 262,46±134,9 pg/ml and 245,22±115,61 pg/ml), and low VE (227,59±101,03 pg/ml, 234,51±104,53 pg/ml and 220,17±96,81 pg/ml) (p<0,001).

Conclusion. An increase in the average levels of inflammation biochemical markers (IL-6, TNF-α, MCP-1) was established in individuals 25-44 years old with a high VE.

Keywords: vital exhaustion, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, monocyte chemoattractant protein-1, men, women.

Relationships and Activities: none.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Gafarov V.V.* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Kashtanova E.V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Denisova D.V. ORCID: 0000-0002-2470-2133, Gagulin I.V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Polonskaya Y.V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author: valery.gafarov@gmail.com

Received: 02.11.2023 **Revision Received:** 29.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

For citation: Gafarov V.V., Gromova E.A., Kashtanova E.V., Denisova D.V., Gagulin I.V., Polonskaya Y.V., Gafarova A.V., Ragino Yu. I. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25-44 years old. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5674. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5674. EDN WTZHFZ

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Провоспалительные цитокины TNF-α, IL-6, MCP-1, участвующие в атерогенезе, имеют независимую прогностическую ценность для будущих сердечных событий.

Что добавляют результаты исследования?

- Результаты исследования указывают, что высоких и средний уровни жизненного истощения (ЖИ) чаще встречались среди женщин, чем среди мужчин.
- Зафиксированы достоверные ассоциативные связи высоких уровней ЖИ с повышением средних уровней TNF-α, IL-6, MCP-1 среди лиц 25-44 лет.
- Повышение средних уровней TNF-α, IL-6, MCP-1 со средним уровнем ЖИ ниже, чем при высоких уровнях ЖИ, а со средним уровнем ЖИ выше, чем при низком.

Жизненное истощение (ЖИ) характеризуется необычной утомляемостью, общим недомоганием, раздражительностью и деморализацией, и предсказывает долгосрочный риск возникновения инфаркта миокарда и фатальной ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Все больше данных свидетельствует о том, что ЖИ — это сложное состояние, включающее иммунологическую дисрегуляцию [2], и встречается среди людей, демонстрирующих неспособность справляться с длительным стрессом [3].

Биологические последствия хронического стресса, приводящие к психическим расстройствам, таким как ЖИ, до сих пор недостаточно изучены. Многие исследования сосредоточены на оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ось НРА) и различных измерениях уровня кортизола [4], и остается вопрос, как могут быть затронуты другие биологические си-

Key messages

What is already known about the subject?

- Pro-inflammatory cytokines TNF-α, IL-6, MCP-1, involved in atherogenesis, have independent prognostic value for future cardiac events.

What might this study add?

- The study results indicate that high and medium levels of vital exhaustion (VE) were more common among women than among men.
- Significant associations have been recorded between high VE and an increase in the average levels of TNF-α, IL-6, MCP-1 among persons 25-44 years old.
- An increase in the average levels of TNF-α, IL-6, MCP-1 with a medium VE is lower than with high VE, and with a medium VE — higher than with a low VE.

стемы. Одним из интересных аспектов биологических последствий длительного стресса является вялотекущее воспаление [5].

Воспалительные механизмы, лежащие в основе ИБС, также признаны способствующими патогенезу ЖИ [2]. Как известно, вирусные инфекции, воспаление и эндотелиальная дисфункция участвуют в атерогенезе. Присутствие пожизненных латентных вирусов герпеса в атеросклеротических бляшках может оказывать патогенетическое действие, проникая через артериальную стенку, модифицируя липидный обмен и стимулируя выработку провоспалительных цитокинов и факторов роста [6]. Кумулятивная подверженность множественным инфекционным патогенам, известная как патогенная нагрузка, связана с повышением риска ИБС, воспаления и эндотелиальной дисфункции. Хроническое воспаление, вызванное патогенами, может быть ключевым процессом, посредством которого патогенная нагрузка связана с про-

грессированием атеросклеротического заболевания и повышенным риском будущей сердечной смерти [7].

Среди провоспалительных цитокинов многочисленные исследования были сосредоточены на том, что фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) является эндогенным пирогеном, который может вызывать воспаление, апоптотическую гибель клеток и опосредовать высвобождение различных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8 и IL-1 β , путем стимулирования. Нарушение регуляции, особенно, перепроизводство TNF- α , обнаружено при различных заболеваниях человека, включая атеросклероз [8]. IL-6 представляет собой плейотропный цитокин, участвующий в атерогенезе и имеющий независимую прогностическую ценность для будущих сердечных событий [9]. Среди цитокинов моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), СС-хемокин, играет очень важную роль в сборе моноцитов и Т-лимфоцитов, регулируя как Т-хелпер-1, так и Т-хелпер-2 [10]. MCP-1 представляет собой хемокин с важными иммунными функциями, такими как способствующий атеросклерозу рекрутинг моноцитов в артериальную стенку [11].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение ассоциаций биохимических маркеров (IL-6, TNF- α , MCP-1) с ЖИ у лиц молодого возраста.

Материал и методы

В течение 2013-2016гг на базе "НИИТПМ" проводилось обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002. Всего было обследовано 975 лиц (403 мужчины, 530 женщин), респонс составил 71%. Общее обследование и сбор анамнеза проводились по стандартным методикам, включенным в программу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"¹. Все участники исследования самостоятельно заполнили шкалу оценки ЖИ (Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ)) [12], включенную в программу ВОЗ "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"¹. Уровень ЖИ расценивался как: нет ЖИ (НЖИ), среднее ЖИ (СЖИ), высокое ЖИ (ВЖИ).

Биохимическое исследование выполнено в НИИТПМ Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (зав. лабораторией, д.б.н. Каштанова Е. В.). У всех участников исследования кровь для биохимического анализа брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Сыворотку отделяли центрифугированием (1000 об. 15 мин), аликвотировали

(чтобы избежать цикла оттаивания/замораживания) и хранили при температуре -70° С до проведения исследования. Методом мультиплексного анализа с использованием панели NMHEMAG-34K-13 на точном флуориметре Luminex MAGPIX определяли уровни IL-6, TNF- α , MCP-1. В работе использованы материалы биоколлекции НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Критериями исключения из исследования послужило выявление на скрининге следующих состояний:

1. Беременность (на момент прохождения скрининга женщин).
2. Инфекционные заболевания любой степени тяжести.
3. Аутоиммунные заболевания в анамнезе (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, заболевания щитовидной железы и т.п.).
4. Заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (острый панкреатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).
5. Заболевания печени в анамнезе (алкогольный цирроз, вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз).
6. Онкологические заболевания любой локализации.
7. Обширные травмы, произошедшие в течение 1 мес. до скрининга.
8. Постоянный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Статистический анализ был проведен с помощью программы SPSS версия 20. Данные в таблицах представлены в виде абсолютного и относительного значений (n, %), а также как $M \pm \sigma$, доверительный интервал (ДИ), ошибка среднего (SE). Нормальность распределения анализируемых количественных данных определялась по тесту Колмогорова-Смирнова. Переменные, с распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me[Q25;Q75]), где Me — медиана выборки. При ненормальном распределении проводили трансформацию параметров (натуральное логарифмирование) с дальнейшим сравнением логарифмированных показателей параметрическими тестами. Применялся критерий χ^2 для одной выборки. Следующим шагом проводилось сравнение средних значений выборок с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного теста Шеффе. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$ [12].

Результаты

Характеристики исследуемой популяции приведены в таблице 1. Различий в среднем возрасте между мужчинами ($35,1 \pm 5,8$ лет) и женщинами ($35,5 \pm 6,1$ лет) не было: $p > 0,05$. Анализ был основан на разделении участников исследования на 3 категории: субъекты с НЖИ (51,6%), субъекты с СЖИ

¹ World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

Таблица 1

Характеристика выборки мужчин и женщин 25-44 лет, г. Новосибирска

Параметры	Оба пола	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет, M±σ	35,37±6	35,1±5,8	35,5±6,1	>0,05
НЖИ, n (%)	481 (51,6)	249 (61,8)	232 (43,8)	<0,001
СЖИ, n (%)	347 (37,2)	132 (32,8)	215 (40,6)	
ВЖИ, n (%)	105 (11,2)	22 (5,4)	83 (15,6)	
ИЛ-6, пг/мл, Me [Q25;Q75]	1,24 [0,63;2,7]	1,4 [0,72;3,5]	1,08 [0,55;2,22]	<0,05
Фактор некроза опухоли-альфа, пг/мл, M±σ	5,53±3,5	5,71±3,6	5,39±3,5	>0,05
Моноцитарный хемотаксический белок 1, пг/мл, M±σ	241,19±107,6	242,45±106,2	240,22±108,8	>0,05

Сокращения: ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, НЖИ — нет жизненного истощения, СЖИ — средний уровень жизненного истощения.

(37,2%), с ВЖИ (11,3%). Как с ВЖИ (15,7% vs 5,5%), так и с СЖИ (40,6% vs 32,8%) преобладали женщины в сравнении с мужчинами (p<0,001) (табл. 1).

Мы не установили статистических различий средних уровней провоспалительных цитокинов между мужчинами и женщинами. Медиана ИЛ-6 плазмы крови среди участников составила 1,24 [0,63;2,7] пг/мл, и среди мужчин — 1,4 [0,72;3,5] пг/мл была выше, чем среди женщин — 1,08 [0,55;2,22] пг/мл (p<0,05). Средние показатели в сыворотке TNF-α среди респондентов составили 5,53±3,5 пг/мл, среди мужчин 5,71±3,6 пг/мл, среди женщин 5,39±3,5 (p>0,05). Средние показатели сывороточного MCP-1 составили среди обследуемых лиц 241,19±107,6 пг/мл, у мужчин 242,45±106,2 пг/мл, у женщин 240,22±108,8 пг/мл (p>0,05) (табл. 1).

Оценка содержания медианного уровня сывороточного ИЛ-6 (пг/мл), в зависимости от показателя уровня ЖИ, среди лиц молодого возраста выявила, что медианные уровни ИЛ-6 значимо выше при ВЖИ как среди лиц обоего пола 1,41 [0,70;4,60] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,20 [0,65;2,90] пг/мл, и НЖИ 1,12 [0,58;2,32] пг/мл (p<0,01), так и среди женщин с ВЖИ 1,53 [0,72;4,33] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,14 [0,63;2,36] пг/мл и НЖИ 0,95 [0,50;1,98] пг/мл (p<0,05) (табл. 2).

При сравнении средних уровней TNF-α у молодых женщин было установлено, что сывороточный TNF-α выше среди женщин с ВЖИ 6,01±3,23 пг/мл, чем с СЖИ 5,63±4,16 пг/мл и НЖИ 4,95±2,85 пг/мл (p=0,025) (табл. 2).

Средние уровни сывороточного MCP-1 среди лиц обоего пола выше с ВЖИ 324,55±161,89 пг/мл, чем с СЖИ 251,78±123,4 пг/мл и НЖИ 227,59±101,03 пг/мл (p<0,001) (табл. 2). Различия средних уровней сывороточного MCP-1 между лицами с ВЖИ и СЖИ составили 72,77 пг/мл (SE=13,1152; p<0,0001, 95% ДИ: 40,6170-104,9259), между ВЖИ и НЖИ — 96,96 пг/мл (SE=12,6837; p<0,0001, 95% ДИ: 65,8651-128,0583).

Среди молодых мужчин средние уровни MCP-1 в сыворотке были выше у лиц с ВЖИ 270,75±107,92 пг/мл, чем с СЖИ 262,46±134,9 пг/мл и НЖИ 234,51±104,53 пг/мл (p=0,047) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание сывороточных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF-α и MCP-1, пг/мл), в зависимости от показателя ЖИ, среди лиц молодого возраста

Параметры	ИЛ-6, пг/мл, Me[Q25;Q75]		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	1,12 [0,58;2,32]	1,41 [0,7;3,24]	0,95 [0,50;1,98]
СЖИ	1,20 [0,65;2,90]	1,41 [0,75;4,60]	1,14 [0,63;2,36]
ВЖИ	1,41 [0,70;4,60]	1,14 [0,62;5,39]	1,53 [0,72;4,33]
	F=3,836, p<0,05	F=0,244, p=0,783	F=5,621, p<0,01
Параметры	TNF-α, пг/мл, M±σ, Me[Q25;Q75]		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	5,32±2,93	5,23 [3,24;7,74]	4,95±2,85
СЖИ	5,64±4,05	5,31 [3,14;7,6]	5,63±4,16
ВЖИ	6,12±4,27	4,74 [3,39;6,59]	6,01±3,23
	F=2,479, p=0,084	F=0,142, p=0,868	F=3,699, p=0,025
Параметры	MCP-1, пг/мл, M±σ		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	227,59±101,03	234,51±104,53	220,17±96,81
СЖИ	251,78±123,4	262,46±134,9	245,22±115,61
ВЖИ	324,55±161,89	270,75±107,92	338,81±171,1
	F=29,585, p<0,001	F=3,075, p=0,047	F=30,706, p<0,001

Сокращения: ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, НЖИ — нет жизненного истощения, СЖИ — средний уровень жизненного истощения, ИЛ — интерлейкин, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Среди женщин 25-44 лет сывороточный уровень MCP-1 был выше у женщин с ВЖИ 338,81±171,1 пг/мл, чем с СЖИ 245,22±115,61 пг/мл и с НЖИ 220,17±96,81 пг/мл (p<0,001) (табл. 2). Различия средних уровней MCP-1 между женщинами с ВЖИ и СЖИ составили 93,59 пг/мл (SE=15,3406; p<0,001, 95% ДИ: 55,9324-131,2464) и более выраженные между ВЖИ и НЖИ — 118,64 (SE=15,1832; p<0,001, 95% ДИ: 81,3755-155,9170).

Обсуждение

В нашем исследовании мы проанализировали взаимосвязь сывороточных уровней ИЛ-6, TNF-α и MCP-1 с показателем психосоциального стресс-

са — ЖИ среди молодых людей в возрасте от 25 до 44 лет. Среди обследуемых нами лиц как высокий, так и средний уровни ЖИ чаще встречались среди женщин (15,7% и 40,6%), чем среди мужчин (5,5% и 32,8%). Наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, показавших, что ЖИ обычно наблюдается среди женщин [13], а также с теми, в которых женщины сообщали о более высоком уровне ЖИ, чем мужчины [14].

В последнее время растет понимание того, что психосоциальные факторы могут играть важную роль в развитии и прогнозе ИБС. И одним из таких факторов является относительно новая концепция — ЖИ, которое характеризуется состоянием необычной усталости, потерей энергии, повышенной раздражительности и чувством деморализации [15]. Мало что известно о механизмах, ответственных за эту связь, но иммунная активность, по-видимому, является потенциальным путем связующем ЖИ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [16].

В нашем исследовании как среди лиц обоего пола, так и наиболее значимо среди женщин была установлена связь ИЛ-6 с высокими уровнями ЖИ. Среди цитокинов ИЛ-6 известен как главный регулятор синтеза белка острой фазы, что четко продемонстрировано в гепатоцитах человека [17]. ИЛ-6 является одним из основных цитокинов, которые стимулируют ось НРА во время воспалительного стресса [18]. Также предполагается, что ИЛ-6 играет роль в механизмах, связывающих психосоциальный стресс с повышенным риском таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания [19].

В нашем исследовании среди молодых женщин было установлено, что сывороточный TNF- α выше среди женщин с ВЖИ, чем с СЖИ и НЖИ. Возможная причина в том, что влияние цитокиновой системы, частью которой является TNF- α , оказывает на метаболизм серотонина, а также на ось НРА, и может вызывать изменения в структуре и функции головного мозга, что, возможно, приводит к развитию ЖИ [2]. Существует три ведущих механизма, которые могут связать систему TNF- α с патофизиологией ЖИ. Периферический TNF- α , стимулируемый инфекцией и повреждением тканей, проникает через гематоэнцефалический барьер по быстрому пути передачи, включающему первичные афферентные нервы, медленный путь передачи или насыщаемую транспортную систему. Кроме того, однонуклеотидные полиморфизмы в промоторной области гена *TNF- α* могут индуцировать высокую аффинность связывания ядерных факторов с промотором TNF, что может повышать уровень транскрипционной

активности и секреции TNF- α . TNF- α может вызывать ЖИ посредством активации оси НРА, активации нейронального переносчика серотонина и активации индоламин-2,3-диоксигеназы, что приводит к истощению триптофана [8].

Мы установили, что средние уровни МСР-1 в сыворотке были выше среди лиц с ВЖИ как среди лиц обоего пола, так и отдельно среди мужчин и женщин, что согласуется с результатами Asberg M, et al., 2009 [20]. Исследователи показали, что МСР-1 может быть маркером длительного психосоциального стресса, поскольку пороговые значения 243 пг/мл для МСР-1 можно использовать для прогнозирования вероятности того, что человек будет классифицирован как больной из-за долговременных реакций на стресс, кроме того, установлено, что повышенный уровень МСР-1 связан с депрессией [21].

Подводя итоги, мы можем заключить, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов ассоциированы с ВЖИ. Конкретное понимание причинного механизма развития ЖИ является предпосылкой разработки стратегий первичной, вторичной профилактики, лечения не только в отношении психоэмоционального стресса, но и сердечно-сосудистых событий.

Заключение

1. ВЖИ и СЖИ чаще встречались среди женщин (15,7% и 40,6%), чем среди мужчин (5,5% и 32,8%) ($p < 0,001$).

2. Медианные уровни ИЛ-6 в сыворотке выше при ВЖИ как среди лиц обоего пола 1,41 [0,70;4,60] пг/мл, так и среди женщин 1,53 [0,72;4,33] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,20 [0,65;2,90] пг/мл и 1,14 [0,63;2,36] пг/мл, соответственно, а при СЖИ выше, чем при низком 1,12 [0,58;2,32] пг/мл и 0,95 [0,50;1,98] пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

3. Сывороточный TNF- α был выше среди женщин с ВЖИ ($6,01 \pm 3,23$ пг/мл), чем со средним ($5,63 \pm 4,16$ пг/мл), а при СЖИ выше, чем при НЖИ ($4,95 \pm 2,85$ пг/мл) ($p = 0,025$).

4. Средние уровни сывороточного МСР-1, среди лиц обоего пола, мужчин и женщин, были выше с ВЖИ ($324,55 \pm 161,89$ пг/мл, $270,75 \pm 107,92$ пг/мл и $338,81 \pm 171,1$ пг/мл), чем с СЖИ ($251,78 \pm 123,4$ пг/мл, $262,46 \pm 134,9$ пг/мл и $245,22 \pm 115,61$ пг/мл, соответственно), и низким уровнем ЖИ ($227,59 \pm 101,03$ пг/мл, $234,51 \pm 104,53$ пг/мл и $220,17 \pm 96,81$ пг/мл) ($p < 0,001$).

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

Литература/References

1. Gafarov V, Voevoda M, Gromova E, et al. Cardiovascular diseases and vital exhaustion: longitudinal study in Russia/Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program). *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4-Eng):115-23. (In Russ.) Гафаров В, Воевода М, Громова Е, et al. Сердечно-сосудистые заболевания и жизненное истощение: проспективное исследование в России/Сибири (программа ВОЗ МОНИКА-психосоциальная). *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4-Eng):115-23. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-Eng-115-123.
2. Meyer T, Stanske B, Kochen MM, et al. Elevated serum levels of interleukin-10 and tumor necrosis factor α [corrected] are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factors. *Psychosomatics*. 2010;51(3):248-56. doi:10.1176/appi.psy.51.3.248.
3. Wekenborg MK, Künzel RG, Rothe N, et al. Exhaustion and cardiovascular risk factors: the role of vagally-mediated heart rate variability. *Ann Epidemiol*. 2023;S1047-2797(23)00182-5. doi:10.1016/j.annepidem.2023.09.008.
4. Schneider S, Wettstein A, Tschacher W, et al. Longitudinal Associations Between Core Self-Evaluation, Vital Exhaustion and Hair Cortisol in Teachers and the Mediating Effects of Resignation Tendency. *Front Psychol*. 2022;13:907056. doi:10.3389/fpsyg.2022.907056.
5. Wallensten J, Åsberg M, Nygren Å, et al. Possible Biomarkers of Chronic Stress Induced Exhaustion — A Longitudinal Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153924. doi:10.1371/journal.pone.0153924.
6. Altamura M, D'Andrea G, Angelini E, et al. Psychosomatic syndromes are associated with IL-6 pro-inflammatory cytokine in heart failure patients. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265282. doi:10.1371/journal.pone.0265282.
7. Caldeira D, Nogueira-Garcia B. Myocardial infarction and viral triggers: what do we know by now? *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl A):A12-A16. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac122.
8. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):733. doi:10.3390/ijms17050733.
9. Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818890. doi:10.3389/fcvm.2022.818890.
10. Proma MA, Daria S, Nahar Z, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 levels are associated with major depressive disorder. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022;33(6):735-41. doi:10.1515/jbcpp-2021-0132.
11. Jonsdottir IH, Hägg DA, Glise K, Ekman R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress. *PLoS One*. 2009;4(11):e7659. doi:10.1371/journal.pone.0007659.
12. Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Addison-Wesley, 2000. 734 p. ISBN 3827316731, 9783827316738.
13. Williams JE, Mosley TH Jr, Kop WJ, et al. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1661-5. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.340.
14. Miller PS, Evangelista LS, Giger JN, et al. Clinical and socio-demographic predictors of postoperative vital exhaustion in patients after cardiac surgery. *Heart Lung*. 2013;42(2):98-104. doi:10.1016/j.hrtlng.2013.01.002.
15. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Myocardial infarction, stroke and life exhaustion: the risk of development in Russia/Siberia (WHO international program "MONICA-psychosocial"). *Eurasian heart journal*. 2019;(2S):33. (In Russ.) Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Инфаркт миокарда, инсульт и жизненное истощение: риск развития в России/Сибири (международная программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(2S):33.
16. Eckerle W, Koldhekar A, Muldoon M, et al. Independent Associations Between Trait-Anger, Depressive Symptoms and Preclinical Atherosclerotic Progression. *Ann Behav Med*. 2023;57(5):409-17. doi:10.1093/abm/kaac076.
17. Prescott E, Holst C, Grønbaek M, et al. Vital exhaustion as a risk factor for ischaemic heart disease and all-cause mortality in a community sample. A prospective study of 4084 men and 5479 women in the Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2003;32(6):990-7. doi:10.1093/ije/dyg235.
18. Sjögren E, Leanderson P, Kristenson M, Ernerudh J. Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: Studies on serum, saliva, and in vitro production by blood mononuclear cells. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20(3):270-8. doi:10.1016/j.bbi.2005.08.001.
19. Nikbakhtzadeh M, Ranjbar H, Moradbeygi K, et al. Cross-talk between the HPA axis and addiction-related regions in stressful situations. *Heliyon*. 2023;9(4):e15525. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15525.
20. Asberg M, Nygren A, Leopardi R, et al. Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. *PLoS One*. 2009;4(1):e3590. doi:10.1371/journal.pone.0003590.
21. Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, et al. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol*. 2001;88(2):196-8. doi:10.1016/s0002-9149(01)01623-x.

Оценка сосудистого возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых женщин Подмосквья

Чернявская Т. К., Ерофеева С. Б.

Цель. Оценка сосудистого возраста (СВ) и основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (хронологического возраста, индекса массы тела (ИМТ), скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ), артериального давления (АД)) у женщин Московской области.

Материал и методы. Было предложено проверить уровни АД, определить ИМТ, измерить СПВ, а также рассчитать СВ женщинам, участницам Первого женского форума "Здоровье". ИМТ рассчитывали по индексу Кетле как отношение массы тела к квадрату роста (ИМТ=кг/м²). Уровни АД измеряли в положении сидя трижды на обеих руках с регистрацией наибольшего результата. СПВ и СВ рассчитывали с помощью АнгиоСкан01. Связь между антропометрическими показателями, жесткостью сосудов и разницей СВ исследовали с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа с поправкой на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска. Межгрупповое (систолическое АД <140 мм рт.ст. и ≥140 мм рт.ст.) сравнение по СПВ и разнице СВ от фактического проводилось с применением двустороннего модифицированного t-теста Уэлча (Welch's t-test).

Результаты. В исследовании приняли участие 260 женщин. Средний возраст составил 44,92±0,85 лет (95% доверительный интервал (ДИ): 43,27-46,57), средний СВ 45,90±1,01 (95% ДИ: 43,91-47,89), средний ИМТ составил 23,38±0,66 кг/м² (95% ДИ: 22,05-24,72). Среднее систолическое АД составило 127,63±1,89 мм рт.ст. (95% ДИ: 123,89-131,36), диастолическое АД 80,03±0,93 (95% ДИ: 78,20-81,86), средняя СПВ составила 11,38±0,16 м/с (95% ДИ: 11,05-11,70). Анализ показателей разницы СВ между женщинами с ИМТ <25 кг/м² (ИМТ1, n=93) и ≥25 кг/м² (ИМТ2, n=67) выявил значимую разницу в рассчитанных значениях СВ (p=0,0002) между группами.

Заключение. Современные молодые женщины имеют высокие показатели жесткости сосудистой стенки, что, возможно, определяет повышение уровней заболеваемости и смертности женского населения трудоспособного возраста. Показатель СВ прогнозирует риски развития сердечно-сосудистых катастроф и может рассматриваться как эффективный скрининговый метод оценки сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для молодых пациентов.

Ключевые слова: сосудистый возраст, женщины, артериальное давление, индекс массы тела, сердечно-сосудистые события, оценка риска сердечно-сосудистого исхода, здоровый образ жизни.

Отношения и деятельность: нет.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. В. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Чернявская Т. К.* — к.м.н., зам. директора по образованию, декан факультета по усовершенствованию врачей, зав. кафедрой Фундаментальной прикладной медицинской деятельности, ORCID: 0000-0003-0227-8076, Ерофеева С. Б. — к.м.н., руководитель отдела Экспериментальных и клинических исследований, врач клинический фармаколог, ORCID: 0000-0002-6317-2868.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
corona1974@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сосудистый возраст, СПВ — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 29.01.2024

Рецензия получена 01.02.2024

Принята к публикации 21.02.2024



Для цитирования: Чернявская Т. К., Ерофеева С. Б. Оценка сосудистого возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых женщин Подмосквья. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5806. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5806. EDN ZLPMEV

Assessment of vascular age and cardiovascular risk factors among young women in the Moscow region

Chernyavskaya T. K., Erofeeva S. B.

Aim. To assess vascular age (VA) and the main cardiovascular risk factors (chronological age, body mass index (BMI), carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), blood pressure (BP)) in women in the Moscow region.

Material and methods. We assessed BP levels, BMI, PWV, and also calculate vascular age for women participating in the forum. BMI was calculated using the Quetelet index as weight divided by height squared (BMI=kg/m²). BP levels were measured in a sitting position three times on both arms, with the highest result recorded. PWV and vascular age were calculated using AngioScan01. The association between anthropometric measures, vascular stiffness, and VA differences was examined using multivariate linear regression, adjusting for traditional cardiovascular risk factors. Intergroup (systolic blood pressure <140 mm Hg and ≥140 mm Hg) comparisons of PWV and VA difference from actual were performed using a modified Welch's t-test.

Results. The study involved 260 women. The mean age was 44,92±0,85 years (95% confidence interval (CI) 43,27-46,57), mean vascular age — 45,90±1,01 (95% CI 43,91-47,89), mean BMI — 23,383±0,66 kg/m² (95% CI 22,046-24,720). Mean systolic BP was 127,63±1,89 mm Hg (95% CI 123,89-131,36), diastolic BP

80,031±0,93 (95% CI 78,20-81,86), mean PWV was 11,38±0,16 m/sec (95% CI 11,05-11,70). Analysis of the VA difference between women with BMI <25 kg/m² (BMI1, n=93) and ≥25 kg/m² (BMI2, n=67) revealed a significant difference in the calculated VA values (p=0,0002) between groups.

Conclusion. Modern young women have high rates of vascular stiffness, which may determine the increase in morbidity and mortality rates in the working-age female population. The VA indicator predicts cardiovascular events and can be considered as an effective screening method for assessing cardiovascular risk, which is especially important for young patients.

Keywords: vascular age, women, blood pressure, body mass index, cardiovascular events, cardiovascular outcome risk assessment, healthy lifestyle.

Relationships and Activities: none.

V.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

Chernyavskaya T.K.* ORCID: 0000-0003-0227-8076, Erofeeva S.B. ORCID: 0000-0002-6317-2868.

*Corresponding author: corona1974@mail.ru

For citation: Chernyavskaya T.K., Erofeeva S.B. Assessment of vascular age and cardiovascular risk factors among young women in the Moscow region. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5806. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5806. EDN ZLPMEV

Received: 29.01.2024 Revision Received: 01.02.2024 Accepted: 21.02.2024

Ключевые моменты

- Показатель сосудистого возраста прогнозирует риски развития сердечно-сосудистых катастроф. Имеется связь между показателями сосудистого возраста, артериальной жесткостью и эндотелиальной функции.
- Современные молодые женщины имеют высокие показатели жесткости сосудистой стенки, что, возможно, определяет повышение уровня заболеваемости и смертности женского населения трудоспособного возраста.
- Предлагаются потенциальные предикторы неблагоприятных исходов, необходимо комплексное воздействие на модифицируемые факторы риска, в первую очередь контроль за показателями артериального давления.

Современный ритм жизни требует от женщины выполнения большого количества ролей — они и предприниматели, и руководители, профессионалы в различных областях и в то же время они матери, хранительницы очага. Поэтому тема поддержания и укрепления здоровья для выполнения этих ролей является несомненно важной для каждой женщины и общества в целом.

По оценкам исследования глобального бремени ишемической болезни сердца (ИБС) (Global Burden of Disease Study) [1], во всем мире ИБС страдают ~126 млн человек, что составляет примерно 1,72% населения мира, текущий уровень распространенности, составляющий 1655 случаев на 100 тыс. населения, к 2030г превысит 1845 случаев. По данным этого исследования, мужчины болели чаще, чем женщины. Начало заболевания фиксировалось в основном в четвертом десятилетии жизни и увеличивалось с возрастом.

Целый ряд исследований показали, что понятие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как "мужской болезни" сдвигается к позиции, когда данные заболевания приобретают типично "женские черты". Пациентки при этом нередко остаются недооцененными и недолеченными [2, 3]. Ежегодно в США у 515 тыс. женщин диагностируют ИБС. При снижении смертности от ИБС в целом, среди молодых женщин в возрасте 35-54 лет этот показатель увеличивается [4].

Key messages

- The vascular age predicts the risk of cardiovascular events. There is a relationship between vascular age, stiffness and endothelial function.
- Modern young women have high rates of vascular stiffness, which may determine the increase in morbidity and mortality rates in the working-age female population.
- Potential predictors of adverse outcomes are proposed. Modifiable risk factors, primarily blood pressure, should be addressed.

Согласно данным Росстата, смертность от ССЗ в Российской Федерации в 2022г составила 566,8 случаев на 100 тыс. населения, и среди них женщин трудоспособного возраста 54,7 на 100 тыс. населения¹.

Общепризнанными факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых событий являются возраст, гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет и факторы, появляющиеся в результате отсутствия приверженности здоровому образу жизни (ЗОЖ), модифицируемые факторы [5-7]. В то же время исследования последних десятилетий показали, что наличие только традиционных ФР не объясняет увеличения частоты сердечно-сосудистых событий в более молодом возрасте [8, 9]. Европейским обществом гипертонии еще в 2013г был предложен дополнительный критерий для количественной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений — сердечный или сосудистый возраст (СВ) [9]. Процесс старения сосудов приводит к структурным повреждениям стенок, функциональным и гемодинамическим изменениям. Повышенное АГ, нарушение липидного профиля, курение, нарушение углеводного обмена, низкая физическая активность, стрессы и другие ФР существенно изменяют сосудистую стенку и увеличивают степень ее повреждения, что приобретает характеристику возраст-ассоциированных изменений в т.ч. у молодых пациентов. Важно своевременно распознавать маркеры процесса старения тогда, когда они отражают повышенный риск развития ССЗ: повышенная жесткость; повышение центрального и периферического артериального давления (АД); повышенная

¹ Основные экономические показатели, 2020 год. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2021.pdf>.

Таблица 1

Сводные данные показателей возраста, роста, веса, уровней АД, ЧСС, СПВ и СВ по всей группе (n=260)

Параметры	Mean	95% ДИ	SEM	Median	95% ДИ	Normal Distr.
Возраст	44,92	43,27-46,57	0,85	44,00	42,00-46,00	0,0933
Вес	69,30	66,71-71,89	1,31	65,50	64,00-69,00	<0,0001
Рост	165,37	164,45-166,29	0,47	165,00	164,00-167,00	0,4131
ИМТ	23,383	22,046-24,720	0,6586	22,150	21,398-23,673	0,0002
САД	127,63	123,89-131,36	1,89	126,00	121,12-128,00	<0,0001
ДАД	80,031	78,20-81,86	0,93	78,50	77,00-80,00	0,0018
ПАД	48,206	45,66-50,75	1,29	45,00	43,00-49,00	<0,0001
ЧСС	75,51	73,87-77,16	0,83	75,00	73,00-77,00	0,6992
СПВ	11,38	11,05-11,70	0,16	11,10	10,81-11,40	<0,0001
СВ	45,90	43,91-47,89	1,01	44,00	42,00-47,00	0,0477
Разница СВ	-0,944	-1,707 — -0,182	0,3757	-1,500	-2,000 — 0,000	0,0134

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сосудистый возраст, СПВ — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны, ЧСС — частота сердечных сокращений.

постнагрузка на сердце; потеря градиента жесткости артерий от центра к периферии (снижение усиления); исчезновение несоответствия макро/микроциркуляции и проявления атеросклероза.

Использование измерения плечевого АД для оценки старения сосудов и появления признаков повышенного сердечно-сосудистого риска (ССР) может вводить в заблуждение и подчеркивает важность центральных возрастных изменений в структуре и динамике: систолическое АД (САД) увеличивается в среднем на 20% от 20 до 80 лет. В то же время плечевое пульсовое АД (ПАД) увеличивается на 70%, а аортальное ПАД — в 2 раза [10-12]. Многие исследования показали, что жесткость эластичных артерий, таких как аорта, является независимым предиктором риска ССЗ [13-15]. По данным Фрамингемского исследования, прогностическое значение жесткости аорты, измеряемой как скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ), значительно превосходило жесткость плечевой артерии (сонно-лучевая СПВ), индекс аугментации, центральное ПАД и усиление ПАД [14]. Артериальную жесткость обычно измеряют либо с помощью скорости пульсовой волны в аорте, либо с помощью индекса артериального расширения [16]. Исследования показывают, что артериальная жесткость предсказывает будущий риск ССЗ и улучшает прогнозируемость риска [13]. Предложено понятие "раннее сосудистое старение", или EVA-синдром (Early Vascular Aging) — синдром преждевременного старения сосудов, которое является современной концепцией для изучения пациентов с высоким ССР и формирования стратегии клинического ведения таких пациентов [9, 17].

Нами проведено исследование, в рамках которого одномоментно оценены некоторые традиционные ФР ССЗ и соответствие хронологического и СВ среди участниц Первого женского форума "Здоровье",

проходившего в Московской области в период с 26 по 28 мая 2022г.

Цель — оценка СВ и основных ФР ССЗ (хронологического возраста, индекса массы тела (ИМТ), СПВ, АД) у женщин Московской области.

Материал и методы

В период проведения женского форума "Здоровье" женщинам-участницам было предложено проверить уровни АД, определить ИМТ, измерить СПВ, а также рассчитать СВ. ИМТ рассчитывали по индексу Кетле как отношение массы тела к квадрату роста ($ИМТ=кг/м^2$). Уровни АД измеряли в положении сидя трижды на обеих руках с регистрацией наибольшего результата. Скорость распространения пульсовой волны и СВ рассчитывали с помощью АнгиоСкан01. Связь между антропометрическими показателями, жесткостью сосудов и разницей СВ исследовали с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа с поправкой на традиционные факторы ССР. Межгрупповое (САД <140 мм рт.ст. и ≥140 мм рт.ст.) сравнение по СПВ и разнице СВ от фактического проводилось с применением двустороннего модифицированного t-теста Уэлча (Welch's t-test).

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 260 женщин. Средний возраст составил $44,92 \pm 0,85$ лет (95% доверительный интервал (ДИ): 43,27-46,57), средний СВ $45,90 \pm 1,01$ (95% ДИ: 43,91-47,89), средний ИМТ составил $23,383 \pm 0,66$ $кг/м^2$ (95% ДИ: 22,046-24,720). Среднее САД составило $127,63 \pm 1,89$ мм рт.ст. (95% ДИ: 123,89-131,36), диастолическое АД (ДАД) $80,031 \pm 0,93$ мм рт.ст. (95% ДИ: 78,20-81,86), СПВ составила $11,38 \pm 0,16$ м/с (95% ДИ: 11,05-11,70). Более подробно данные основных показателей по всей группе представлены в таблице 1.

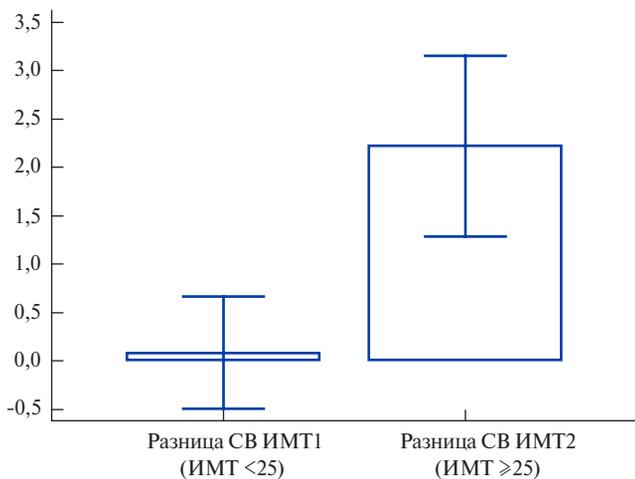


Рис. 1. Показатели разницы СВ между женщинами с разделением по ИМТ. **Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, СВ — сосудистый возраст.

Доля участниц с ИМТ >25 кг/м² составила 42%, уровнем САД ≥140 мм рт.ст. — 22%, ПАД ≥60 мм рт.ст. — 21%, но при этом СПВ ≥10 м/с был выявлен у 77,5% обследованных женщин. Оценка СПВ, непосредственно отражающая жесткость артерий, обладая высокой прогностической ценностью для сердечно-сосудистых исходов при простоте ее измерения, в настоящее время считается золотым стандартом для оценки артериальной жесткости в повседневной практике и внесена в международные и российские шкалы оценки риска сердечно-сосудистых исходов [18, 19]. Доля участниц с двумя и более ФР составила 21%, при этом рассчитанный СВ, превышающий хронологический (далее — разница СВ), был отмечен у 45% женщин, что более чем в 2 раза выше, чем у женщин с традиционными ФР. Парный t-тест показал значимое различие средних значений хронологического и рассчитанного СВ (среднее различие 0,98 (95% ДИ: 0,45-1,52, p=0,0004).

Множественный коэффициент корреляции, рассчитанный с помощью многофакторного регрессионного анализа, показал высокую положительную взаимосвязь разницы СВ с хронологическим возрастом, САД, ДАД, СПВ и ИМТ, и составил 0,713 (R²-adjusted 0,493, p<0,0001). Коэффициент частичной корреляции (partial correlation) для хронологического возраста составил r=0,549 (p<0,0001), для САД r=0,595 (p<0,0001), для ДАД r=0,4842 (p=0,0172), для СПВ r=0,456 (p=0,0011), меньшая взаимосвязь при многофакторном анализе отмечена для ИМТ, r=0,2887 (p=0,0320).

Увеличение жесткости артерий у пациентов с метаболическим синдромом тесно связано с количеством висцеральной жировой ткани. В клинической практике антропометрические измерения, такие как ИМТ и окружность талии, обычно используются для оценки общего и абдоминального ожирения, что нашло отражение в ряде клинических исследований, показыва-

ющих взаимосвязь абдоминального ожирения с жесткостью сосудов [12, 20, 21]. В нашем исследовании мы не собирали показатели соотношения талия/бедро и не оценивали висцеральное ожирение. Вместе с тем анализ показателей разницы СВ между женщинами с ИМТ <25 кг/м² (ИМТ1, n=93) и ≥25 кг/м² (ИМТ2, n=67) выявил значимую разницу в рассчитанных значениях СВ (p=0,0002) между группами (рис. 1).

В данном исследовании значимой взаимосвязи разницы СВ и ПАД показано не было (p=0,9579).

Двусторонний вероятностный непарный t-тест Уэлча показал значимую разницу в показателях СПВ (p=0,0002) и СВ (p<0,0001) между женщинами с САД <140 мм рт.ст. и ≥140 мм рт.ст. (рис. 2 и 3).

Представляются важными результаты, которые обращают внимание на необходимость тщательного самоконтроля уровня АД в повседневной жизни со стороны пациента, а также комплексной оценки всех факторов, влияющих на уровень риска сердечно-сосудистых исходов. При этом следует отметить, что при анкетировании участниц нашего исследования по приверженности ЗОЖ 83% женщин сообщали об информированности об уровне своего АД и 71% — всегда или часто придерживались принципов ЗОЖ. При этом участницы отмечали, что при общей приверженности ЗОЖ редко находят время для занятия своим здоровьем и нередко испытывают стресс, что способствует прогрессии повреждения сосудистой стенки и обеспечивает увеличение СВ, а следовательно, и вероятность развития ССЗ.

Задача влияния на СВ понятна не только для специалистов здравоохранения, но и очевидна и доступна для пациентов. Опубликовано несколько исследований, посвященных изучению роли СВ как инструмента коммуникации и мотивации пациентов [22, 23]. Наиболее масштабное исследование проведено в Испании. В нем приняли участие 3153 пациента, которые были рандомизированы в две группы — группу стандартного информирования о риске на основании Фрамингемской шкалы и в группу информирования о СВ [17]. Наблюдение за пациентами составило 12 мес., по истечении которых оценивалась динамика выраженности ФР. В результате исследования в обеих группах отмечалось снижение ССР, однако более значимое снижение этого показателя было достигнуто в группе информирования о СВ.

Современные подходы в ведении пациентов с ССЗ направлены на исследование значения хронологического возраста, характеризующего состояние сердечно-сосудистой системы, и соответствующие риски развития фатальных/несмертельных сосудистых событий/заболеваний. Данные исследований, проведенных как в Российской Федерации, так и за рубежом, демонстрируют, что применение концепции СВ может повысить точность прогноза развития сердечно-сосудистых катастроф [24, 25]. Согласно

АМЛОДИПИН + ПЕРИНДОПРИЛ

1

таблетка в день способствует



КОНТРОЛЬ АД БЕЗ СКАЧКОВ ДАВЛЕНИЯ*



СНИЖЕНИЮ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ^{2,3}



AD — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия.

1. Кочетков А. И., Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пискина Г. Ф. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции. Кардиология. 2019;59(11):56-65. 2. Gupta A. et al. Lancet. 2018;392(10153):1127-1137. 3. Worthall P.M. et al. Lancet Neurology. 2010;9:469-480.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru
*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Краткая справочная информация по безопасности – Престанс. МУ- 410001

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих / амлодипина (АМЛО) 5 мг / периндоприла аргинина (ПЕР) 5 мг, АМЛО 5 мг / ПЕР 10 мг, АМЛО 10 мг / ПЕР 5 мг, АМЛО 10 мг / ПЕР 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*** У взрослых: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и периндоприлом. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*** 1 таблетка в сутки утром перед приемом пищи. Престанс не предназначен для начальной терапии. При необходимости доза препарата может быть изменена или может быть проведен подбор доз отдельных компонентов. Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции почек. Регулярно контролировать креатинин и калий (K+) в плазме крови. Противопоказан при клиренсе креатинина (КК) <60 мл/мин. Нарушение функции печени. Подбор дозы проводить индивидуально, амлодипин и периндоприл в монотерапии. Дети. Не назначать. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*** Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим ингибиторам АПФ или другим производным дигидропиридина, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе Перечень вспомогательных веществ; ангионевротический отек (отек Квинка) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и лактация (см. раздел Беременность и лактация); совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела (см. разделы Взаимодействие и Фармакодинамика); совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел Особые указания); совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил (см. разделы Особые указания и Взаимодействие); экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел Взаимодействие); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел Особые указания); тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выходящего тракта левого желудочка (напр., выраженный стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата прекратить до полного исчезновения признаков отека. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. При совместном применении с комбинацией вальсартан + сакубитрил, ралскадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, зверолимус, темсиролимус), глиптинами (линалигитин, саксagliптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) повышается риск ангионевротического отека (напр., отек языка, голосовых складок или гортани с или без обструкции дыхательных путей). Совместное применение с препаратами, содержащими вальсартан + сакубитрил. Противопоказано. Применение одного препарата не равно, чем через 36 часов после прекращения приема другого. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. Редко могут развиваться угрожающие жизни реакции. Временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. Временно отменить терапию перед процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла сразу. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С крайней осторожностью на фоне системных заболеваний соединительной ткани, иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Контроль лейкоцитов в крови. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерией единственной почки возрастает риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков – дополнительный фактор риска. Ухудшение функции почек возможно при незначительном изменении концентрации креатинина у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Двойная блокада РААС. Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС не рекомендуется. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Беременность. Прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Первичный гиперальдостеронизм. Прием препаратов, действие которых основано на ингибировании РААС, не рекомендовано: пациенты не восприимчивы. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии (со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), с тяжелой гипертензией с высокой активностью ренина) и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо контролировать АД, функцию почек и содержание K⁺. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/бортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. При КК менее 60 мл/мин – индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и контроль K⁺ и креатинина в сыворотке крови. У пациентов со стенозом почечных артерий возможно повышение мочевины и креатинина в крови. При реноваскулярной гипертензии – повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится посредством диализа. Печеночная недостаточность. Редко на фоне ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения печеночных ферментов – прекратить прием препарата. При тяжелой печеночной недостаточности повышать дозу постепенно, обеспечивая мониторинг состояния. Этническая разница. У негроидной расы периндоприл менее эффективен, выше риск ангионевротического отека. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/анестезия. Прекратить лечение за сутки до операции. Гиперкалиемия. Регулярный контроль K⁺ в крови у пациентов старше 70 лет, с почечной недостаточностью, ухудшением функции почек, сахарным диабетом, дегидратацией, острой декомпенсацией сердечной недостаточности, метаболическим ацидозом, совместным применением K⁺-сберегающих диуретиков, солей K⁺. Сахарный диабет. В течение первого месяца контролировать глюкозу в крови. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Увеличение дозы с осторожностью. Непереносимость галактозы, полный дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует принимать. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ*** Противопоказано: алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек. Экстракорпоральная терапия. Вальсартан + сакубитрил. Не рекомендовано: алискирен у пациентов, не имеющих диабета или нарушения функции почек; АРА II, эстрамутир, K⁺-сберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли K⁺, препараты лития, дигитоксин (внутривенное введение), грейпфрутовый сок. Особое внимание: гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты), K⁺-сберегающие диуретики, K⁺-сберегающие диуретики (эplerенон, спиронолактон), ралскадотрил, ингибиторы mTOR (сиролимус, зверолимус, темсиролимус), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту ВЗ г/сут, индукторы и ингибиторы CYP3A4, баклофен. Внимание: симпатомиметики, препараты золота, такролимус, циклоспорин, симvastин, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, андренокортиксид, α-адренокортиксид (проазин), альфузолин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амфотериин, трициклические антидепрессанты, нейрелептики, средства для общей анестезии. Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию: алискирен, соли калия, K⁺-сберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарин, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм). **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*** Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*** У некоторых пациентов, получающих блокаторы кальциевых каналов, были обнаружены обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. **УПРАВЛЕНИЕ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*** Вследствие головокружения, сонливости и других побочных реакций – соблюдать осторожность. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*** Очень часто: отеки. Часто: сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, экзантима, кожная сыпь, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: ринит, озноб, фарингит, гиперчувствительность, гипотензия, гиперкалиемия, гипонатриемия, бессонница, лабильное настроение, депрессия, нарушение сна, тремор, гипертензия, обморочное состояние, тахикардия, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, бронхоспазм, сухость во рту, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, элопезия, пурпура, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, реакция fotocувствительности, пемфигоид, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушения мочеиспускания, никтурия, поликиурия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, гинкоматия, периферические отеки, боль в грудной клетке, боль, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела, снижение массы тела, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. Редко: Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, спутанность сознания, обострение псориаза, острая почечная недостаточность, анурия/олигурия, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности «печеночных» ферментов. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гипергликемия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, озноб/лихорадка, озонофильная пневмония, гиперлипидемия десен, панкреатит, гастрит, гепатит, желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, повышенная активность «печеночных» ферментов, ангионевротический отек (отек Квинка), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экфолиативный дерматит, снижение гемоглобина и гематокрита. Частота неизвестна: экстрараинальные расстройства, синдром Рейно, токсический эпидермальный некролиз. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*** Фармакодинамика* Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов, производное дигидропиридина, ингибитор трансмембранного переноса ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ПЕРЕЧЕНЬ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*** ФОРМА ВЫПУСКА* 29/30 таблеток (в флакон + дозатор), 5 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 10 мг. АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

Реклама АО Сервье

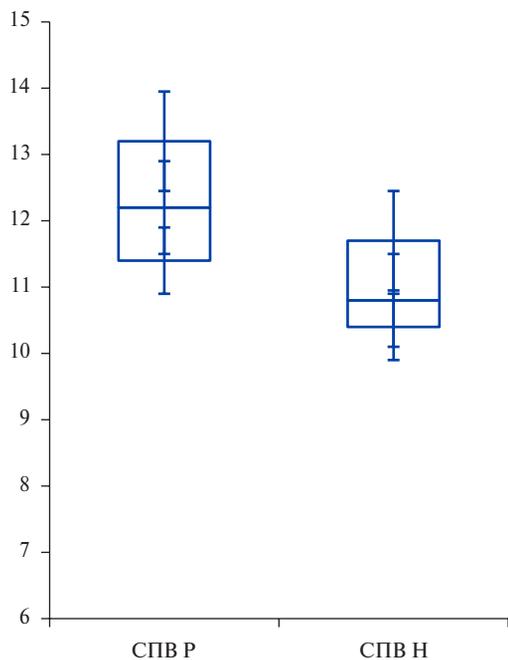


Рис. 2. Разница показателей СПВ между женщинами с зарегистрированными уровнями САД ≥ 140 мм рт.ст. (СПВ Р, n=185) и < 140 мм рт.ст. (СПВ Н, n=85). **Сокращение:** СПВ — скорость распространения каротидно-феморальной пульсовой волны.

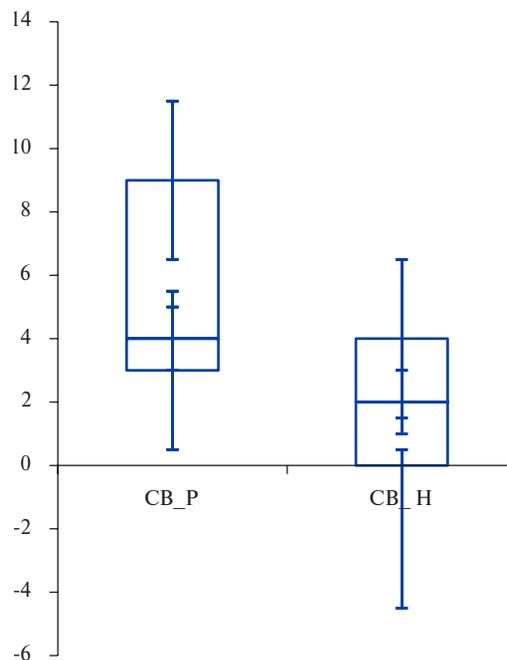


Рис. 3. Показатели разницы СВ между женщинами с зарегистрированными уровнями САД ≥ 140 мм рт.ст. (разница СВ_Р, n=175) и < 140 мм рт.ст. (разница СВ_Н, n=85). **Сокращение:** СВ — сосудистый возраст.

обзору Groenewegen KA, et al., использование СВ взамен хронологического при оценке риска ССЗ приводит к увеличению риска ИБС [26]. Так, в группе лиц с сахарным диабетом 1 типа разница между СВ и хронологическим возрастом в 9,4 года ассоциирована с повышением риска по Фрамингемской шкале на 3,8-11,8% независимо от пола [27, 28].

В качестве мер, эффективно используемых для снижения избыточного СВ на сегодняшний день, можно говорить в т.ч. о замедлении прогрессирования артериальной ригидности и сосудистого старения, которые наиболее значимо продемонстрированы у антигипертензивных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Преимущественный ангиопротективный эффект оказывают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые не только блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, но и одновременно способствуют накоплению брадикинина — вещества с активным вазодилатационным эффектом и доказанной возможностью вазопротекции. Доказательства возможности улучшения показателя СВ были продемонстрированы в исследовании ADVANTAGE, в котором изучалось влияние периндоприла/амлодипина на риск сердечно-сосудистых осложнений и СВ. В исследовании было показано, что комбинированная терапия периндоприлом/амлодипином приводит к существенному снижению ССР и СВ, причем наличие ФР и высокие цифры АД оказались предикторами более значимого снижения СВ. Результаты исследова-

ния продемонстрировали не только возможности эффективного контроля АД, но и снижение СВ за счет влияния на артериальную жесткость и восстановление эндотелиальной функции [29].

Важно помнить, что эффективный контроль за ФР возможен только при условии высокого уровня приверженности пациента. Поэтому важно оказывать информационную и просветительскую поддержку по соблюдению необходимых рекомендаций, путем постоянного осуществления мер, направленных на соблюдение принципов ЗОЖ и контроля здоровья на уровне системы здравоохранения в целом и непосредственно при работе врача с каждым пациентом.

Заключение

Современные молодые женщины имеют высокие показатели жесткости сосудистой стенки, что, возможно, определяет повышение уровней заболеваемости и смертности женского населения трудоспособного возраста. Показатель СВ прогнозирует риски развития сердечно-сосудистых катастроф и может рассматриваться как эффективный скрининговый метод оценки ССР, что особенно актуально для молодых пациентов. Профилактика развития ССЗ должна включать комплексное воздействие на модифицируемые ФР, в первую очередь контроль за показателями АД.

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

Литература/References

- Khan M, Hashim M, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
- Mehta PK, Wei J, Wenger NK. Ischemic Heart Disease in Women: A Focus on Risk Factors. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(2):140-51. doi:10.1016/j.tcm.2014.10.005.
- Park KE, Pepine CJ. Assessing cardiovascular risk in women: Looking beyond traditional risk factors. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(2):152-3.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: A guideline from the American heart association. *Circulation*. 2011;123:1243-62.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- 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):7-40. (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):7-40.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255.
- Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306(19):2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654.
- Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome [review]. *J Hypertens*. 2008;26(6):1049-57.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):13946.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-11.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):113.
- Nichols WW, McDonald DA. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold; 2011. xiv, 755 p.
- Cunha PG, Olsen MH. Vascular Aging and Cardiovascular Disease. Chapter 24. Early Vascular Aging (EVA). *New Directions in Cardiovascular Protection*. 2015:261-71. doi:10.1016/B978-0-12-801387-8.00025-9.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- van den Munckhof ICL, Holewijn S, de Graaf J, Rutten JHW. Sex differences in fat distribution influence the association between BMI and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2017;35(6):1219-25. doi:10.1097/HJH.0000000000001297.
- Vallée A, Olié V, Lelong HÉL, et al. Relationship between BMI and aortic stiffness: influence of anthropometric indices in hypertensive men and women. *J Hypertens*. 2020;38(2):249-56. doi:10.1097/HJH.0000000000002228.
- Soureti A, Hurling R, Murray P, et al. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(5):519-23. doi:10.1097/HJR.0b013e328337ccd3.
- Zuo Y, Chen S, Tian X, et al. Association of Vascular Aging With Cardiovascular Disease in Middle-Aged Chinese People: A Prospective Cohort Study. *JACC Asia*. 2023;3(6):895-904. doi:10.1016/j.jacasi.2023.07.014.
- Najafov RN. Relationship between vascular age and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4540. (In Russ.) Наджафов Р.Н. Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4540. doi:10.15829/1560-4071-2021-4540.
- Akopyan AA, Strazhesko ID, Klyashtorny VG, Orlova IA. Biological vascular age and its relationship with cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2877. (In Russ.) Акопян А.А., Стражеско И.Д., Кляшторный В.Г., Орлова Я.А. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2877. doi:10.15829/1728-8800-2022-2877.
- Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):264-74. doi:10.1177/2047487314566999.
- Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, et al. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J*. 2013;20(4):394-401. doi:10.5603/CJ.2013.0098.
- de Andrade CR, Silva EL, da Matta MF, et al. Vascular or chronological age: which is the better marker to estimate the cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes? *Acta Diabetol*. 2016;53(6):925-33. doi:10.1007/s00592-016-0891-8.
- Karpov YuA, Sorokin EV. The effect of combined antihypertensive therapy on the risk of cardiovascular complications and vascular age: the results of a multicenter open-label study of ADVANTAGE. *Atmosphere. Cardiology news*. 2015;(3):2-10. (In Russ.) Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANTAGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(3):2-10. EDN VBSMDT.

Динамика натрийуреза и прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью в период декомпенсации на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и стандартной диуретической терапии

Абдуллаев О. А.^{1,2}, Арутюнов А. Г.¹, Верещак Д. П.¹, Тавлуева Е. В.², Коник В. А.², Былова Н. А.¹, Пузенко Д. В.¹, Кулагина Н. П.³, Нуриева И. Р.⁴, Занина Т. В.², Арутюнов Г. П.¹

Цель. Оценить влияние и динамику клинических и водно-электролитных параметров на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде после декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с учетом влияния стандартной диуретической терапии и мочегонной терапии в комбинации с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2).

Материал и методы. В исследование было включено 119 больных СД 2 типа и ХСН функционального класса III-IV. Продолжительность диагностированной ХСН на момент включения в исследование составила 6,9±1,1 лет.

Пациентов, отвечающих критериям включения, в момент поступления в стационар рандомизировали в группу стандартной терапии декомпенсации ХСН (контрольная группа) и группу комбинированной мочегонной терапии — петлевые диуретики + иНГЛТ-2 (основная группа).

Результаты. В ходе наблюдения на фоне комбинированной мочегонной терапии с иНГЛТ-2 было достигнуто статистически достоверное увеличение диуреза, начиная со 2-х сут. наблюдения: на 2-е сут. в основной группе 1342,83±159,74 мл/сут. и 1250,17±134,53 мл/сут. в контрольной (p=0,001, 95% доверительный интервал (ДИ)), на 3-е сут. в основной — 1895,17±249,95 мл/сут., а в контрольной — 1723,78±252,49 мл/сут. (p=0,004, 95% ДИ), на 4-е в основной — 2382,50±246,29 мл/сут. и в контрольной — 2124,83±286,44 мл/сут. (p=0,000002, 95% ДИ), на 5-е в основной — 2785,50±282,38 мл/сут. и в контрольной 2458,39±273,36 мл/сут. (p<0,001, 95% ДИ).

Сравнение двух групп показало наличие достоверной значимости прироста натрийуреза в основной группе на 5-е сут. (+111,1±10,54 мл) по сравнению с контрольной (+75,53±15,01 мл, p<0,001, 95% ДИ). Количество внеклеточной жидкости, определенное методом биомпедансометрии, на 5-й день наблюдения снизилось достоверно выше на фоне приема иНГЛТ-2: в основной группе уменьшение на 5,48±2,19 кг; в контрольной — на 2,92±0,73 кг (p=0,02, 95% ДИ). На 5-е сут. исследования выявлена значительная обратная связь между уровнем натрийуреза и количеством внеклеточной жидкости (r=0,217, p=0,018). Дапаглифлозин (Д) так же, как и эмпаглифлозин (Э), достоверно и в равной степени повышает уровень натрийуреза (Д +108,25±13,56 ммоль/сут., p<0,001, Э +112,52±8,50, p=0,00009) и снижает количество внеклеточной жидкости (Д -5,05±1,46 кг, p<0,001, Э -5,69±2,47, p<0,001) на 5-е сут. исследования.

Заключение. У пациентов, страдающих СД 2 типа, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, на фоне терапии иНГЛТ-2 + петлевые диуретики и терапии только петлевыми диуретиками на 5 сут. отмечен достоверно больший диурез, натрийурез и большее снижение уровня внеклеточной жидкости. Обнаружена существенная обратная связь между количеством внеклеточной жидкости и уровнем натрийуреза на 5 сут. лечения. Эффективность Д в коррекции отеочного синдрома, оцененная по уровню натрийуреза на 5 сут. лечения идентична эффективности Э.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, натрийурез, диуретики, мочегонная терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарность. Авторы выражают признательность администрации, коллективам диагностического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36) и "ГКБ № 4 ДЗМ" (Павловская больница № 4, начальный этап исследования) за оказанную помощь при проведении

данного исследования. Отдельная благодарность клиническим лабораториям ООО "ИНВИТРО", ООО "ЛАБОРАТОРИЯ ГЕМОТЕСТ", ООО "КДЛ", ООО "НПФ "ХЕЛИКС" за помощь в анализе референсных значений натрийуреза.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ФГАУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный Университет Минздрава России, Казань, Россия.

Абдуллаев О. А.* — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0009-0000-0048-1623, Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Верещак Д. П. — ординатор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, ORCID: 0009-0007-8923-1743, Тавлуева Е. В. — д.м.н., врач-кардиолог, зав. Региональным Сосудистым Центром, ORCID: 0000-0002-6796-212X, Коник В. А. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0009-0001-2306-1565, Былова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-5103-7562, Пузенко Д. В. — к.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФДПО, ORCID: 0000-0002-2607-3895, Кулагина Н. П. — зав. 2-го кардиологического отделения, ORCID: 0009-0005-2326-8549, Нуриева И. Р. — врач-кибернетик, ORCID: 0009-0009-5810-4009, Занина Т. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0007-0781-214X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
abdullayev77177@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ЕМИАС — Единая медицинская информационно-аналитическая система, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 07.09.2023

Рецензия получена 07.11.2023

Принята к публикации 13.11.2023



Для цитирования: Абдуллаев О. А., Арутюнов А. Г., Верещак Д. П., Тавлуева Е. В., Коник В. А., Былова Н. А., Пузенко Д. В., Кулагина Н. П., Нуриева И. Р., Занина Т. В., Арутюнов Г. П. Динамика натрийуреза и прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью в период декомпенсации на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и стандартной диуретической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5602. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5602. EDN AYLFBV

Changes of natriuresis and prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and decompensated heart failure over therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and standard diuretic therapy

Abdullaev O. A.^{1,2}, Arutyunov A. G.¹, Vereshchak D. P.¹, Tavluva E. V.², Konik V. A.², Bylova N. A.¹, Puzenko D. V.¹, Kulagina N. P.³, Nurieva I. R.⁴, Zanina T. V.², Arutyunov G. P.¹

Aim. To evaluate the influence and changes of clinical and water-electrolyte parameters on the risk of cardiovascular events in the early period after decompensated heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes (T2D), taking into account the influence of standard diuretic therapy and diuretic therapy in combination with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors.

Material and methods. The study included 119 patients with type 2 diabetes and class III-IV HF. The duration of diagnosed HF at the time of enrollment was 6,9±1,1 years.

Patients who met the inclusion criteria at the time of hospital admission were randomized into a group of standard therapy for decompensated HF (control group) and a group of combined diuretic therapy — loop diuretics + SGLT-2 inhibitors (main group).

Results. Against the background of combined diuretic therapy with SGLT-2 inhibitors, a significant increase in diuresis was achieved, starting from the 2nd day: on day 2 — in the main group 1,342,83±159,74 ml/day and 1,250,17±134,53 ml/day in the control group ($p=0,001$, 95% confidence interval (CI)), on day 3, in the main — 1,895,17±249,95 ml/day, and in the control — 1,723,78±252,49 ml/day ($p=0,004$, 95% CI), on day 4, in the main — 2,382,50±246,29 ml/day and in the control — 2,124,83±2,86,44 ml/day ($p=0,000002$, 95% CI), on day 5, in the main — 2,785,50±282,38 ml/day and in the control group 2,458,39±273,36 ml/day ($p<0,001$, 95% CI).

A comparison of the two groups showed a significant increase in natriuresis in the main group on day 5 (+111,1±10,54 ml) compared to the control (+75,53±15,01 ml, $p<0,001$, 95% CI). Extracellular fluid volume, determined by bioelectrical impedance analysis on day 5, decreased significantly higher when taking SGLT-2 inhibitors: in the main group the decrease was by 5,48±2,19 kg, in the control group — by 2,92±0,73 kg ($p=0,02$, 95% CI). On day 5, we revealed a significant inverse relationship between natriuresis level and extracellular fluid volume ($r=0,217$, $p=0,018$). Dapagliflozin (D), like empagliflozin (E), significantly and equally increases the level of natriuresis (D +108,25±13,56 mmol/day, $p<0,001$, E +112,52±8,50, $p=0,00009$) and reduces the extracellular fluid volume (D -5,05±1,46 kg, $p<0,001$, E -5,69±2,47, $p<0,001$) on day 5.

Conclusion. In patients with type 2 diabetes hospitalized for decompensated HF, therapy with SGLT-2 inhibitors + loop diuretics lead to a significantly greater diuresis, natriuresis and a greater decrease in extracellular fluid volume. A significant inverse relationship was found between the extracellular fluid volume and natriuresis level on day 5. Dapagliflozin effectiveness in edema, assessed by natriuresis level on day of treatment, is identical to the empagliflozin.

Keywords: heart failure, decompensated heart failure, natriuresis, diuretics, diuretic therapy, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the administration, the teams of the diagnostic department and the intensive care unit for patients with acute myocardial infarction of the F. I. Inozemtsev State Clinical Hospital DZM (GKB № 36) and GKB № 4 DZM (Pavlovskaya Hospital № 4, initial stage of the study) for their assistance in conducting this study. Special thanks to the clinical laboratories of INVITRO LLC, HEMOTEST LABORATORY LLC, KDL LLC, NPF HELIX LLC for their help in analyzing the reference values of natriuresis.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow; ³City Clinical Hospital № 4, Moscow; ⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

Abdullaev O. A.* ORCID: 0009-0000-0048-1623, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Vereshchak D. P. ORCID: 0009-0007-8923-1743, Tavluva E. V. ORCID: 0000-0002-6796-212X, Konik V. A. ORCID: 0009-0001-2306-1565, Bylova N. A. ORCID: 0000-0002-5103-7562, Puzenko D. V. ORCID: 0000-0002-2607-3895, Kulagina N. P. ORCID: 0009-0005-2326-8549, Nurieva I. R. ORCID: 0009-0009-5810-4009, Zanina T. V. ORCID: 0009-0007-0781-214X, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515.

*Corresponding author:
abdullayev77177@gmail.com

Received: 07.09.2023 **Revision Received:** 07.11.2023 **Accepted:** 13.11.2023

For citation: Abdullaev O. A., Arutyunov A. G., Vereshchak D. P., Tavluva E. V., Konik V. A., Bylova N. A., Puzenko D. V., Kulagina N. P., Nurieva I. R., Zanina T. V., Arutyunov G. P. Changes of natriuresis and prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and decompensated heart failure over therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and standard diuretic therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5602. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5602. EDN AYLFBV

Ключевые моменты

- Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) совместно с петлевыми диуретиками приводит к значимому увеличению диуреза и натрийуреза, выраженному снижению объема внеклеточной жидкости у больных с декомпенсацией кровообращения.
- Эффективность двух представителей класса иНГЛТ-2: дапаглифлозина и эмпаглифлозина сопоставима по уровню стимуляции натрийуреза и степени купирования отеочного синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Key messages

- The use of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors together with loop diuretics leads to a significant increase in diuresis and natriuresis, a marked decrease in extracellular fluid volume in patients with decompensation of blood circulation.
- The effectiveness of two representatives of the SGLT-2 inhibitors: dapagliflozin and empagliflozin is comparable in terms of the level of stimulation of natriuresis and the degree of relief of edematous syndrome in decompensation of chronic heart failure.

В реальной клинической практике одной из ведущих причин госпитализации пациентов в терапевтические стационары является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первые месяцы после выписки смертность и риск повторной госпитализации остаются по-прежнему неприемлемо высокими и достигают 15% и 30%, соответственно [1]. Следует признать, что в отличие от терапии ХСН вне декомпенсации, для которой модифицирующий эффект квадротерапии считается эталонным методом лечения, в лечении декомпенсации не существует схем медикаментозной терапии, радикально улучшающих клинические исходы. Поэтому поиск новых схем коррекции декомпенсации ХСН остается актуальной задачей.

Высокая эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), подтвержденная в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХСН и приводящая к снижению риска смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности [2-10], — неоспоримый медицинский факт, частично обусловленный одним из многочисленных механизмов действия этих препаратов — мочегонным/натрийуретическим эффектом иНГЛТ-2.

Следует признать, что лишь небольшая часть пациентов (до 10%), включенных в эти исследования, имела клинические признаки декомпенсации кровообращения. Работа SOLOIST-WHF, традиционно считающаяся исследованием, выполненным у больных с декомпенсацией кровообращения, включала до 50% пациентов после выписки из стационара и стабилизации состояния [2].

Таким образом, влияние иНГЛТ-2 на динамику клинической симптоматики и исходы декомпенсации ХСН представляет клинический интерес и остается предметом исследований.

Цели исследования: 1) оценить влияние и динамику клинических и водно-электролитных параметров на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде после декомпенсации ХСН у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с учетом влияния стандартной диуретической терапии и мочегонной терапии в комбинации с иНГЛТ-2 (первичная конечная точка); 2) сравнить выраженность натрийуреза на фоне лечения дапаглифлозином и эмпаглифлозином в течение 5 сут. лечения декомпенсации кровообращения, выявить взаимосвязь выраженности натрийуреза и количества внеклеточной жидкости у больных в раннем периоде после декомпенсации ХСН на фоне мочегонной терапии в комбинации с иНГЛТ-2 (вторичные конечные точки).

Материал и методы

В исследование включались мужчины или женщины старше 18 лет, которые были госпитализиро-

ваны в блок интенсивной терапии по поводу декомпенсации ХСН, определяемой как наличие клинических признаков перегрузки объемом: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы в легких, периферические отеки, признаки застоя в малом круге кровообращения на рентгенограмме органов грудной клетки, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >600 пг/мл.

Критериями включения в исследование являлись: признаки декомпенсации кровообращения, наличие ХСН в анамнезе не менее 5 лет, компенсированный СД 2 типа, желание участвовать в исследовании (подпись добровольного информированного согласия).

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе онкологических заболеваний, наличие на момент поступления острого коронарного синдрома, кардиогенного шока и цирроза печени (класса В и С по Child-Pugh).

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, нежелательные и побочные реакции на иНГЛТ-2.

Исследование является проспективным, одноцентровым, рандомизированным, контролируемым в двух параллельных группах. В исследование включено 119 больных. Начало исследования — январь 2020г, окончание — март 2023г.

Пациентов, отвечающих критериям включения, на момент поступления в стационар рандомизировали в группу стандартной мочегонной терапии декомпенсации ХСН (контрольная группа) и группу комбинированной терапии — стандартная мочегонная терапия декомпенсации + иНГЛТ-2 (основная группа) — в соотношении 1:1 в соответствии с порядковыми четными и нечетными числами.

Рандомизированные в основную группу больные распределялись на подгруппы в соотношении 2:1: (Д) — лечение дапаглифлозином, (Э) — лечение эмпаглифлозином.

Таким образом, 59 пациентов сформировали контрольную группу, 60 — основную, из них 40 (66,7%) пациентов получали терапию дапаглифлозином 10 мг/сут., а 20 (33,3%) — эмпаглифлозин 10 мг/сут.

Лечение в каждой группе начиналось сразу после подписания информированного согласия и рандомизации.

После рандомизации у больного определялись: масса тела, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) методом эхокардиографии, В-линия методом ультразвукового исследования (УЗИ) легких (по G. Volpicelli), объем внеклеточной жидкости методом биоимпедансометрии; лабораторные исследования (общий анализ крови с определением гематокрита, биохимическое исследование крови с определением креатинина и расчетом скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ модификация 2011г), NT-proBNP). В дальнейшем масса тела определялась

ежедневно в течение 5 дней, а контроль остальных показателей осуществлялся на 5-е сут. наблюдения.

Через 24 ч после рандомизации и начала терапии определялись уровень диуреза и натрийуреза в суточной моче. В дальнейшем объем выделенной мочи определялся ежедневно в течение 5 дней, контроль диуреза повторно — на 5 сут. исследования.

После выписки пациентам, находившимся в основной группе и принимавшим иНГЛТ-2, было рекомендовано продолжить прием препаратов неопределенно долго. Решение вопроса о назначении иНГЛТ-2 больным в контрольной группе было оставлено на усмотрение лечащего врача амбулаторного звена.

Состояние больных после выписки оценивалось в ходе телефонных звонков на 30 день включения в исследование. Факты смерти или регоспитализации фиксировались либо путем телефонных опросов пациентов или их родственников, либо согласно данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы.

Определение количества интерстициальной жидкости у больных производилось методом биоимпедансометрии аппаратом "ABC-02 "МЕДАСС". Для анализа использовался показатель "Внеклеточная жидкость, кг".

Натрийурез определялся путем измерения уровня натрия в суточной моче потенциометрическим методом на ионоселективных электродах.

Исследование начиналось на базе ГБУЗ "Городская клиническая больница № 4 ДЗМ", в последующем проводилось на базе "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36).

Исследование было одобрено: локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, локальным этическим комитетом ГБУЗ "Городская клиническая больница № 4 ДЗМ" (Павловская больница № 43), локальным этическим комитетом ГБУЗ "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36).

Все пациенты, отобранные для исследования, дали письменное информированное согласие.

Статистический анализ. Оценка полученных данных в основной и контрольной группах проводилась при помощи статистических программ StatPlus:mac (AnalystSoft Inc. от 2021г) и Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 28, IBM Corp. от 2021г).

Нормальность данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех выборок рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для показателей с нормальным распределением применялись двухвыборочный t-критерий Стьюдента (для независимых совокупностей) и парный t-критерий Стьюдента (для связанных совокупностей). При сравнении совокупностей с ненормальным распределением использовались

критерий Манна-Уитни (для независимых совокупностей) и критерий Уилкоксона (для связанных совокупностей). Достоверными считались различия данных в основной и контрольной группах, уровень значимости которых (коэффициент P-value) не превышал 0,05.

Графические модели полученных первичных результатов составлены при помощи диаграмм размаха с целью наиболее наглядного отражения нормальности распределения (совпадение медианы и среднего арифметического), нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений выборки, а также отображения выбросов.

Оценка корреляции производилась при помощи критерия коэффициента корреляции Спирмена (r), графические модели полученных данных составлены при помощи диаграммы рассеяния.

Оценка выживаемости проводилась при помощи анализа выживания Каплана-Майера. Учитывая, что исследование содержало в себе цензурированные наблюдения, при оценке статистической значимости различий в исследуемых группах применялся логранговый критерий Мантела-Кокса (Logranktest, Mantel-Cox test).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Основными причинами развития ХСН у больных, включенных в исследование, являлись артериальная гипертензия и перенесенный инфаркт миокарда.

Лечение до госпитализации представлено в таблице 2. Обращает на себя внимание низкий процент назначения диуретиков у больных с ХСН на амбулаторном этапе при наличии отеочного синдрома в 100% случаев: в основной группе не получали диуретики 26 пациентов (43,4%), в контрольной — 28 (47,5%).

После госпитализации в отделение интенсивной терапии больным, не получавшим амбулаторно мочегонную терапию, назначались внутривенно петлевые диуретики в стартовой дозе фуросемида 40 мг/сут.

Пациентов, принимавших на догоспитальном этапе мочегонную терапию, также переводили на внутривенное введение петлевых диуретиков, при этом стартовая доза рассчитывалась по формуле: доза диуретика = (доза амбулаторного диуретика с перерасчетом на фуросемид) × 2.

В основной группе в дополнение к стандартной мочегонной терапии добавлялись иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин 10 мг/сут.) перорально.

Стартовая доза внутривенных петлевых диуретиков в обеих группах составила $44 \pm 12,1$ мг/сут. (табл. 3). При неудовлетворительной динамике отеочного синдрома доза петлевых диуретиков удваивалась: на 2-е сут. в основной группе средняя доза фуросемида составляла $61,34 \pm 29,88$ мг/сут. (доза увеличена у 23,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	Основная группа — терапия петлевыми диуретиками + инГЛТ-2	Контрольная группа — терапия петлевыми диуретиками	p
Общие данные			
Пациенты (n)	60	59	—
Возраст (лет, \bar{x}_d , S_d)	72,9±13,3	70,9±12,8	0,33
Женский пол (n, %)	30 (50%)	24 (40,7%)	0,13
Средняя продолжительность ХСН (лет, \bar{x}_d , S_d)	6,86±1,19	6,98±1,08	0,55
NYHA III или IV (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
СД 2 типа (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Отечный синдром (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Этиология ХСН			
ОИМ в анамнезе (n, %)	51 (85,00%)	46 (77,97%)	0,99
Гипертоническая болезнь (n, %)	56 (93,34%)	53 (89,83%)	0,69
Объективные данные при поступлении			
Масса тела при поступлении (кг, \bar{x}_d , S_d)	85,82±16,77	86,00±17,58	0,71
ФВ ЛЖ при поступлении (% , \bar{x}_d , S_d)	37,78±8,29	36,93±8,38	0,52
NT-proBNP при поступлении (пг/мл, \bar{x}_d , S_d)	1443,22±699,52	1457,07±628,88	0,69
Натрийурез 1-е сут. (мкмоль/л, \bar{x}_d , S_d)	102,82±18,69	102,08±12,18	0,20
СКФ (мл/мин, \bar{x}_d , S_d)	50,62±18,12	53,49±18,87	0,39
Креатинин (мкмоль/л, \bar{x}_d , S_d)	122,39±53,23	121,15±47,15	0,89

Сокращения: инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI модификация 2011г), ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, \bar{x}_d — среднее арифметическое, S_d — среднеквадратическое отклонение.

8,4% больных) и в контрольной — 55,59±23,51 мг/сут. (доза увеличена у 16, 27,1%), на 3-е сут. в основной — 54,67±23,25 (доза увеличена у 5, 13,4%, снижена у 8, 13,3%) и в контрольной — 57,63±23,81 (доза увеличена у 4, 6,8%, снижена у 6, 10,2%), на 4-е сут. в основной — 48,0±16,14 (доза снижена у 9, 15%) и в контрольной — 52,88±22,82 (доза снижена у 7, 11,8%), на 5-е сут. в основной — 47,34±15,61 (доза не изменялась) и в контрольной — 47,46±15,71 (доза снижена у 6 (10,2%) больных).

Масса тела. Ежедневное снижение массы тела в каждой группе было статистически значимым по сравнению с предшествующим днем. Так, в основной группе снижение массы тела ко 2-му дню составило 0,37±0,15 кг (p<0,001, доверительный интервал (ДИ)=95%), а в контрольной группе — 0,37±0,19 кг (p<0,001, ДИ=95%). К 3-му в основной группе масса уменьшилась на 0,41±0,15 кг (p<0,001, ДИ=95%), в контрольной — на 0,41±0,18 кг (p<0,001, ДИ=95%). На 4-й день наблюдения в основной группе масса тела также снизилась на 0,41±0,15 кг (p<0,001, ДИ=95%), в контрольной — на 0,39±0,18 кг (p<0,001, ДИ=95%). В 5-й день исследования потеря массы в основной группе составила 0,40±0,25 кг (p<0,001, ДИ=95%), а в контрольной — 0,41±0,30 кг (p<0,001, ДИ=95%).

Однако за весь период наблюдения между группами нет статистически достоверного различия ди-

намики массы тела: 1-й день — p=0,71, 2-й — p=0,71, 3-й — p=0,71, 4-й — p=0,70, 5-й — p=0,70 (ДИ=95%).

Диурез. За 5 сут. наблюдения в каждой группе отмечено статистически достоверное нарастание диуреза.

Так, в основной группе на 2-й день средняя прибавка в объеме суточной мочи составила 555,58±141,38 мл (p<0,001, ДИ=95%), на 3-й день — 553,34±162,81 мл (p<0,001, ДИ=95%), на 4-й — 487,34±136,12 мл (p<0,001, ДИ=95%), на 5-й — 403,00±151,84 мл (p<0,001, ДИ=95%).

В контрольной группе суточный прирост диуреза составил на 2-й день 469,07±157,54 мл (p<0,001, ДИ=95%), на 3-й — 473,61±171,33 мл (p<0,001, ДИ=95%), на 4-й — 401,05±124,65 мл (p<0,001, ДИ=95%), на 5-й — 333,56±137,50 мл (p<0,001, ДИ=95%).

Начиная со 2-ых сут., в основной группе, получавшей комбинированную мочегонную терапию, уровень диуреза статистически значимо превалировал над уровнем диуреза в контрольной группе: на 2-е сут. в основной группе 1342,83±159,74 мл/сут. и 1250,17±134,53 мл/сут. в контрольной (p=0,001, ДИ=95%), на 3-е сут. в основной — 1895,17±249,95 мл/сут. и в контрольной — 1723,78±252,49 мл/сут. (p=0,004, ДИ=95%), на 4-е в основной — 2382,50±246,29 мл/сут. и в контрольной — 2124,83±286,44 мл/сут. (p=0,000002, ДИ=95%), на 5-е в основной — 2785,50±282,38 мл/сут. и в конт-

Таблица 2

Терапия, получаемая больными до госпитализации

Препараты	Основная группа — терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ-2	Контрольная группа — терапия петлевыми диуретиками	p
Диуретики (суточная доза)			
Фуросемид 20 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Фуросемид 40 мг (n, %)	6 (10%)	6 (10,2%)	0,30
Фуросемид 60 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Торасемид 5 мг (n, %)	8 (13,3%)	7 (11,8%)	0,24
Торасемид 10 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Торасемид 15 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Спиронолактон 25 мг (n, %)	14 (23,4%)	11 (18,7%)	0,63
ИК (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Гидрохлортиазид 50 мг (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
Терапию не получали (n, %)	31 (51,6%)	35 (59,3%)	0,84
Антигипертензивная терапия (суточная доза)			
иАПФ 25% от max дозы (n, %)	4 (6,7%)	2 (3,4%)	0,82
иАПФ 50% от max дозы (n, %)	10 (16,6%)	4 (6,8%)	0,70
иАПФ 75% от max дозы (n, %)	2 (3,4%)	1 (1,7%)	0,57
иАПФ 100% от max дозы (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
БРА 25% от max дозы (n, %)	3 (5%)	1 (1,7%)	0,11
БРА 50% от max дозы (n, %)	10 (16,6%)	10 (16,9%)	0,40
БРА 75% от max дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
БРА 100% от max дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
ББ 25% от max дозы (n, %)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	0,86
ББ 50% от max дозы (n, %)	26 (43,4%)	20 (33,9%)	0,60
ББ 75% от max дозы (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
ББ 100% от max дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
АРНИ (n, %)	4 (6,7%)	2 (3,4%)	0,82
Терапию не получали (n, %)	26 (43,4%)	39 (66,1%)	0,56
Гипогликемическая терапия			
Бигуаниды (n, %)	24 (40%)	18 (30,5%)	0,11
ПСМ (n, %)	9 (15%)	9 (15,3%)	0,40
Инсулин (n, %)	5 (8,4%)	1 (1,7%)	0,68
Комбинированная терапия 1 (n, %)	8 (13,4%)	13 (22%)	0,25
Комбинированная терапия 2 (n, %)	4 (6,6%)	1 (1,7%)	0,37
иНГЛТ-2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Терапию не получали (n, %)	10 (16,6%)	17 (28,8%)	0,60

Примечание: бигуаниды — монотерапия метформинном, инсулин — монотерапия аналогами человеческого инсулина, комбинированная терапия 1 — терапия ≥ 2 синтетическими гипогликемическими препаратами разных групп, комбинированная терапия 2 — терапия ≥ 1 синтетическими гипогликемическим препаратом и инсулином.

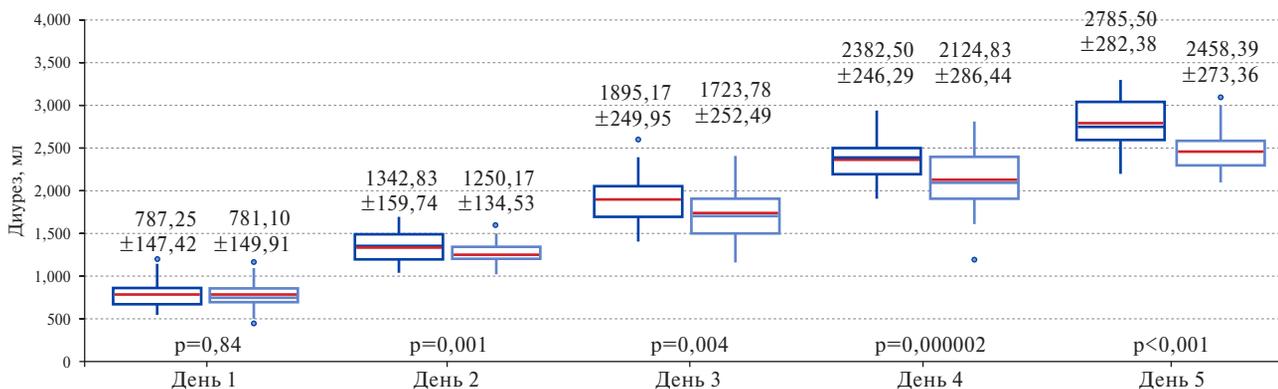
Сокращения: АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрил и валсартан 160 мг), ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИК — ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ПСМ — монотерапия одним из производных сульфанилмочевины: гликлазид, глимепирид, глибенкламид.

Таблица 3

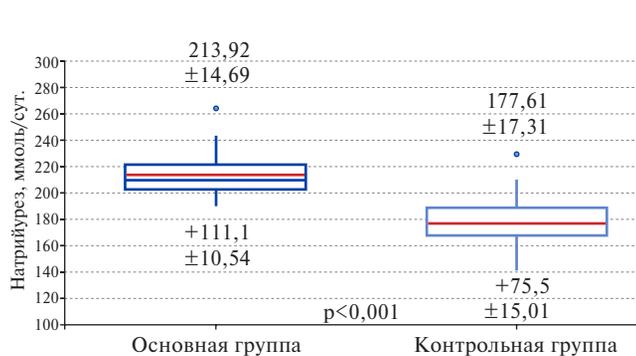
Стартовая суточная доза мочегонной терапия

Препараты	Основная группа — терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ-2	Контрольная группа — терапия петлевыми диуретиками	p
Фуросемид 40 мг (n, %)	54 (90%)	53 (89,8%)	0,30
Фуросемид 80 мг (n, %)	6 (10%)	6 (10,2%)	0,40
Средняя доза фуросемида (мг)	44 \pm 12,1	44 \pm 12,1	—
иНГЛТ-2 — дапаглифлозин 10 мг (n, %)	40 (66,7%)	0 (0%)	—
иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин 10 мг (n, %)	20 (33,3%)	0 (0%)	—

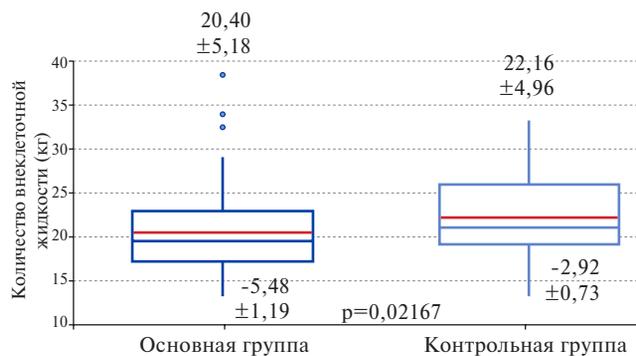
Сокращение: иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.



А — динамика диуреза в основной и контрольной группах в течение 5 дней



Б — динамика натрийуреза в основной и контрольной группах на 5-й день



В — динамика объема внеклеточной жидкости в основной и контрольной группах на 5-й день

Рис. 1. Диаграммы размаха динамики диуреза (**А**), натрийуреза (**Б**) и объема внеклеточной жидкости (**В**) в основной и контрольной группах по Тьюки.

Примечание: данные, представленные на рисунке **А**, демонстрируют ежедневную динамику диуреза на фоне приема комбинированной диуретической терапии (синие диаграммы размаха) и традиционного лечения (голубые). Начиная со 2-го дня, прирост диуреза на фоне ИНГЛТ-2 достоверно выше, чем на фоне приема петлевых диуретиков. На рисунках **Б** и **В** отражены динамика натрийуреза и объема внеклеточной жидкости на 5-е сут. исследования: на фоне приема ИНГЛТ-2 уровень показателей статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

рольной 2458,39±273,36 мл/сут. ($p<0,001$, ДИ=95%) (рис. 1 А).

Натрийурез. Определенная в 1 сут. наблюдения суточная экскреция натрия с мочой статистически не отличалась в основной (102,82±18,69 ммоль/сут.) и контрольной (102,08±12,18 ммоль/сут.) группах ($p=0,2026$, ДИ=95%).

На фоне мочегонной терапии на 5-й день наблюдения отмечается статистически достоверный прирост натрийуреза в обеих группах: так в основной он составил 213,92±14,69 ммоль/сут. (+111,1±10,54 мл, $p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — 177,61±17,31 (+75,53±15,01 мл, $p<0,001$, ДИ=95%).

Сравнение двух групп показало наличие статистически достоверной значимости прироста натрийуреза в основной группе на 5-е сут. ($p<0,001$, ДИ=95%) (рис. 1 Б).

Количество внеклеточной жидкости. Количество внеклеточной жидкости, определенное методом биоимпедансометрии, не отличалось на 1 сут. в обеих группах: 25,89±6,54 кг в основной группе и 25,08±5,18 кг в контрольной ($p=0,46$, ДИ=95%).

На 5-й день наблюдения в обеих группах уровень внеклеточной жидкости статистически достоверно снижается: в основной — 20,40±5,18 кг (уменьшение на 5,48±2,19 кг, $p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — 22,16±4,96 кг (уменьшение на 2,92±0,73 кг, $p<0,001$, ДИ=95%). Снижение количества внеклеточной жидкости достоверно выше в основной группе, по сравнению с контрольной ($p=0,02$, ДИ=95%) (рис. 1 В).

NT-proBNP. Уровень NT-proBNP в 1 день наблюдения в обеих группах не имел статистических различий: в основной группе — 1443,22±699,52 пг/мл, в контрольной — 1457,07±628,88 ($p=0,69$, ДИ=95%). При повторном определении маркера на 5 день исследования в обеих группах отмечено статистически достоверное снижение показателя: в основной группе уровень NT-proBNP составил 1350,32±694,23 пг/мл (снижение на 92,9±52,89 пг/мл, $p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — 1365,02±625,41 пг/мл (снижение на 92,05±59,51, $p<0,001$, ДИ=95%). Однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p=0,71$, ДИ=95%).

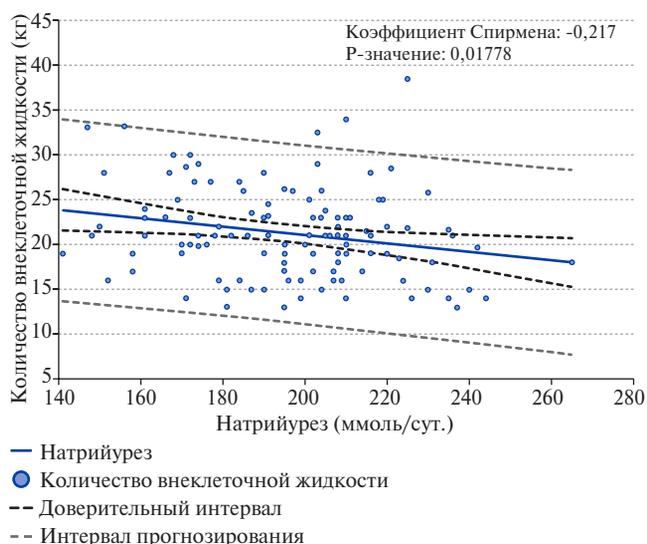


Рис. 2. Диаграммы рассеяния зависимости количества внеклеточной жидкости от уровня натрийуреза на 5 сут. исследования.

Примечание: данные, представленные на рисунке, демонстрируют наличие обратной зависимости количества внеклеточной жидкости от количества экскретируемого натрия с мочой.

ФВ ЛЖ. Аналогичные результаты получены по данным ФВ ЛЖ. В 1-й день исследования между группами нет статистически достоверной разницы: ФВ ЛЖ в основной группе составляла $37,78 \pm 8,29$, а в контрольной — $36,93 \pm 8,38$ ($p=0,52$, ДИ=95%). Увеличение ФВ ЛЖ на 5-й день исследования зафиксировано в обеих группах: так в основной группе ФВ составляла $41,24 \pm 8,38$ (увеличение на $3,45 \pm 0,99$, $p<0,001$, ДИ=95%), а в контрольной — $39,78 \pm 8,32$ (увеличение на $2,85 \pm 0,78$, $p<0,001$, ДИ=95%).

Статистически достоверной разницы между группами на 5-й день исследования получено не было ($p=0,26$, ДИ=95%).

В-линии. Количество В-линий на 1-е сут. наблюдения в основной группе ($2,57 \pm 0,49$) и в контрольной группе ($2,63 \pm 0,49$) не имело достоверных отличий ($p=0,44$, ДИ=95%). К 5-му дню исследования также не было зафиксировано различий между группами: в основной группе количество В-линий составило $1,72 \pm 0,69$, в контрольной — $1,89 \pm 0,78$ ($p=0,20$, ДИ=95%). При этом снижение количества В-линий к 5-му дню исследования было достоверным в обеих

группах ($p<0,001$ в основной группе, $p<0,001$ в контрольной группе).

Взаимосвязь количества внеклеточной жидкости и уровня натрийуреза. По данным коэффициента ранговой корреляции Спирмена, на 1-е сут. наблюдения зависимость количества внеклеточной жидкости от натрийуреза незначительная ($r=0,0219$, $p=0,814$). Однако на 5-й день исследования существует значительная отрицательная связь между уровнем натрийуреза и количеством внеклеточной жидкости у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($r=0,217$, $p=0,018$) (рис. 2).

Оценка влияния на уровень натрийуреза и объёма внеклеточной жидкости дапаглифлозина в сравнении с эмпаглифлозином. На 1-е сут. наблюдения уровень натрийуреза в подгруппе Д составлял $104,90 \pm 19,39$ ммоль/сут., в подгруппе Э — $101,78 \pm 18,48$ ммоль/сут. ($p=0,59$, ДИ=95%). На 5-е сут. в обеих группах уровень экскреции натрия с мочой был достоверно выше по сравнению с первым наблюдением (Д — $p<0,001$, ДИ=95%, Э — $p=0,00009$, ДИ=95%), при этом значимых различий между препаратами не наблюдалось (табл. 4).

На 1-е сут. количество внеклеточной жидкости в подгруппе Д составляло $25,38 \pm 5,71$ кг, в подгруппе Э — $26,14 \pm 6,97$ кг ($p=0,67$, ДИ=95%). На 5-е сут. в обеих группах количество внеклеточной жидкости достоверно снизилось (Д — $p<0,001$, ДИ=95%, Э — $p<0,001$, ДИ=95%) без значимой разницы между препаратами (табл. 5).

Течение декомпенсации в стационаре. За первые 5 сут. наблюдения в основной группе было зафиксировано 12 (20%) случаев застойной пневмонии, в контрольной — 9 (15,3%, $p=0,70$), что потребовало назначения антибактериальной терапии.

В основной группе было зафиксировано 8 случаев смерти, из них 6 были связаны с развитием фатальных аритмий и аритмогенного шока, 2 — тромбоз глубоких вен. В контрольной группе за первые 5 сут. исследования было 9 случаев смертельного исхода, из них 7 — фатальные аритмии и аритмогенный шок, 2 — тромбоз глубоких вен.

Средний срок пребывания в стационаре в основной группе составил $9,6 \pm 3,7$ койко-дней (из них в отделении интенсивной терапии — $3,1 \pm 1,4$ койко-дня, в профильном кардиологическом отделении —

Таблица 4

Уровень натрийуреза в подгруппах ИНГЛТ-2

	Подгруппа Д — пациенты, принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э — пациенты, принимавшие эмпаглифлозин	p
Натрийурез 1 сут. (ммоль/сут, \bar{x}_d , S_d)	104,90±19,39	101,78±18,48	0,59
Натрийурез 5 сут. (ммоль/сут, \bar{x}_d , S_d)	213,15±15,43	214,30±14,49	0,72
Прибавка натрийуреза (ммоль/сут., \bar{x}_d , S_d)	108,25±13,56	112,52±8,50	—
p	<0,001	0,00009	—

Сокращения: \bar{x}_d — среднее арифметическое, S_d — среднеквадратическое отклонение.

Таблица 5

Количество внеклеточной жидкости в подгруппах иНГЛТ-2

	Подгруппа Д	Подгруппа Э	p
Внеклеточная жидкость 1 сут. (кг, \bar{x}_d , S_d)	25,38±5,71	26,14±6,97	0,67
Внеклеточная жидкость 5 сут. (кг, \bar{x}_d , S_d)	20,33±4,64	20,44±5,48	0,80
Снижение количества внеклеточной жидкости (кг, \bar{x}_d , S_d)	5,05±1,46	5,69±2,47	—
p	<0,001	<0,001	—

Сокращения: \bar{x}_d — среднее арифметическое, S_d — среднеквадратическое отклонение.

6,5±3,1), в контрольной группе — 9,5±5,8 койко-дней (из них в отделении интенсивной терапии — 2,4±1,5 койко-дня, в профильном кардиологическом отделении — 7,2±3,4).

Течение заболевания в период после выписки. К 30 дню исследования среди оставшихся 102 больных от телефонной беседы отказались 10 (8,4%) пациентов. В основной группе прекратило прием иНГЛТ-2 18 (30%) больных. В контрольной группе в амбулаторных условиях иНГЛТ-2 были назначены 10 (16,9%) пациентам.

Согласно данным телефонных опросов пациентов или их родственников и данным ЕМИАС, 42,9% от всех повторных госпитализаций были связаны с COVID-19, что не позволило оценить влияние комбинированной терапии на динамику комбинированного показателя "смерть + госпитализация" по поводу декомпенсации ХСН в постгоспитальном периоде в рамках нашего исследования.

Осложнения и нежелательные явления. Побочных эффектов, напрямую связанных с применением иНГЛТ-2, не отмечалось.

Обсуждение

В данном проспективном рандомизированном контролируемом в двух параллельных группах исследовании оценивалась эффективность иНГЛТ-2 у больных с декомпенсацией ХСН и СД 2 типа.

К настоящему времени накопленные данные о применении иНГЛТ-2 у больных с декомпенсацией кровообращения основаны на результатах 6 рандомизированных контролируемых исследований [2-7], 2 наблюдательных исследованиях [8, 9] и результатах объединившего их метаанализа [10].

Основным препаратом, эффективность которого оценивалась у пациентов с декомпенсацией ХСН, был эмпаглифлозин. Данные об эффективности дапаглифлозина в качестве компонента терапии декомпенсации кровообращения в настоящий момент представлены только в одном наблюдательном исследовании [4]. Вопрос применения дапаглифлозина изучается в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (DICTATE-АНФ:

ClinicalTrials.gov номер NCT04298229, DAPA ACT HF-TIMI 68: ClinicalTrials.gov номер NCT04363697), результаты которых еще не опубликованы. В нашем исследовании пациенты с декомпенсацией ХСН, находившиеся в основной группе и принимавшие иНГЛТ-2, преимущественно получали именно дапаглифлозин (40 (66,7%) больных), и по нашим результатам эффективность препарата в острый период не уступает эмпаглифлозину: так повышение уровня натрийуреза и снижение количества внеклеточной жидкости статистически достоверны в обеих подгруппах, но не имеют существенных различий между пациентами, принимавшими дапаглифлозин или эмпаглифлозин.

Выраженная динамика внеклеточной жидкости, полученная на фоне терапии иНГЛТ-2 в нашем исследовании, согласуется с данными метаанализа [10], в котором подтверждается, что иНГЛТ-2 индуцируют осмотический диурез, достоверно увеличивают натрийурез и достоверно уменьшают объем интерстициальной жидкости, при этом отмечено также влияние на уровни артериального давления, ремоделирование ЛЖ и уровень давления в легочной артерии.

Натрийуретическая регуляция гомеостаза и объема внеклеточной жидкости включает в себя подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической иннервации почки, что, в свою очередь, и приводит к увеличению экскреции натрия с мочой и объема мочи [11].

Повышение суточного диуреза, обусловленное применением иНГЛТ-2, потенцирует клиренс безэлектролитной жидкости в первую очередь из интерстициального пространства существенно в большем объеме, чем жидкости из сосудистого пространства, что приводит к быстрому уменьшению застойных явлений.

В работе Hallow KM, et al. [12] дапаглифлозин был менее эффективен, чем петлевой диуретик короткого действия буметанид в отношении диуреза и натрийуреза, но в 2 раза больше по сравнению с ним уменьшал объем интерстициальной жидкости. То есть влияние на интерстициальный застой представляется доминирующим механизмом, объясняющим влияние иНГЛТ-2.

В момент выписки у большого количества пациентов на фоне улучшения общего состояния сохраняются остаточные признаки декомпенсации, которые коррелируют с более высоким риском ранней повторной госпитализации и смерти. В работе Rubio-Gracia J, et al. [13] установлено, что у большинства пациентов с декомпенсированной ХСН через 7 дней после госпитализации сохраняются остаточные застойные явления, повышенный уровень натрийуретических пептидов, измененная гемоконцентрация и потребность в повышенных дозах мочегонных препаратов. Наличие остаточных явлений декомпенсации было связано с более высокими показателями повторной госпитализации и смерти. Очевидно, что больший по объёму натрийурез снизит в большей степени выраженность остаточных явлений и, тем самым, повлияет на прогноз.

Нужно отметить, что наша работа задумывалась как 2-х этапное наблюдение, первый этап которого включал бы в себя наблюдение больных в течение 5 дней в условиях стационара, а второй — отдаленные результаты на 30 и 60 дни от включения пациентов в исследование. Уже в первые 30 дней наблюдения оказалось, что больше половины регоспитализаций в основной группе (54,5%) были связаны не с декомпенсацией ХСН, а с COVID-19. Этот факт не позволил осуществить запланированный первоначально анализ.

В наблюдаемых нами группах ежедневное снижение массы тела на фоне комбинированной мочегонной терапии с иНГЛТ-2 и традиционной диуретической терапии декомпенсации ХСН было статистически достоверно. Однако разницы между пациентами, получавшими разную терапию, получено не было. Этот результат вполне закономерен, поскольку адекватное назначение диуретической терапии подтверждается соответствующим увеличением диуреза и снижением массы тела. Так, в исследовании DOSE [14] так же, как и в нашем исследовании, независимо от дозы, способа введения диуретика конечные точки (одной из которых была масса тела) не имели статистического различия.

Применение иНГЛТ-2 во всех исследованиях оценивалось в т.ч. и по влиянию на ФВ ЛЖ. Так, в метаанализе [10] определено, что иНГЛТ-2 снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации у амбулаторных пациентов со стабильной ХСН независимо от ФВ. В нашем исследовании отмечен прирост ФВ ЛЖ на 5-й день исследования в обеих группах, однако между группами нет достоверной разницы. Мы предполагаем, что подобный результат связан с небольшим интервалом наблюдения. Исследование DISCOVERSGLT2i (ClinicalTrials.gov номер NCT05344963), целью которого является оценка эхокардиографических изменений у 300 пациентов с ХСН после декомпенсации с низкой ФВ

через 6 мес. терапии иНГЛТ-2, должно пролить свет на влияние препаратов на уровень ФВ ЛЖ.

Согласно результатам работы Cogliati Ch, et al. [15], значение количества В-линий при выписке является прогностическим маркером регоспитализации и смерти через 100 дней у пациентов с ХСН.

Увеличение риска наступления повторной госпитализации (примерно на 24% в течение 100 дней) ассоциировалось с увеличением ультразвуковой оценки В-линии на 1 балл. В исследовании LUS-HF [16] подбор дозы диуретиков на амбулаторном этапе у больных после стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН производился на основании результатов УЗИ легких (количества В-линий). Лечение диуретиками под контролем УЗИ в этом исследовании уменьшило количество декомпенсаций и улучшило общее состояние у пациентов с ХСН. По нашим данным, количество В-линий в наблюдаемых группах не имело статистически значимых различий на 5-е сут. лечения ($p=0,2008$). Однако в LUS-HF В-линии оценивались через 14, 30, 90 и 180 дней после выписки.

По нашим данным, применение иНГЛТ-2 приводит к достоверному снижению уровня NT-proBNP к 5-му дню исследования по сравнению с исходным, однако снижение не достигает достоверных различий со стандартной мочегонной терапией. По-видимому, наблюдение в течение 5 сут. недостаточный временной интервал для выявления достоверных изменений. В пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF [7] эмпаглифлозин не снижал выраженность одышки, уровня NT-proBNP и не влиял на продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с группой получающих плацебо. В работе EMPULSE [5] достоверное снижение NT-proBNP наблюдалось, начиная только с 15 дня лечения иНГЛТ-2.

Таким образом, именно уменьшение внеклеточного объёма жидкости, коррелирующее с величиной натрийуреза, и предопределяет быстрое и выраженное положительное влияние на течение декомпенсации ХСН.

При острой сердечной недостаточности и декомпенсации ХСН концентрация натрия в моче ниже, чем при компенсированном течении ХСН, что может обладать самостоятельным прогностическим потенциалом, отражая тяжесть декомпенсации. Очевидно, что влияние на прогноз обусловлено различием в выраженности натрийуреза, динамика же натрийуреза носит строго индивидуальный характер и можно предполагать, что именно *индивидуальные показатели натрийуреза* уже в 1-е сут. лечения будут обладать прогностической ролью. Исследование этого вопроса, бесспорно, важно и может стать предметом последующих работ.

Длительное введение петлевых диуретиков может способствовать метаболическому алкалозу и усиле-

нию бикарбонатурии, усилению активации нейрогормональных систем, что влечет за собой усиление ретенции натрия и влияет на натрийурез, что, в свою очередь, затрудняет использование абсолютных значений натрийуреза в качестве маркера тяжести состояния.

Чтобы правильно трактовать разовый уровень натрия в моче необходимо проанализировать дозу и класс мочегонного препарата, а также T_{max} конкретного препарата или комбинации препаратов, уровень потребления натрия с пищей и объем выпитой жидкости.

Остается неясным, какой именно уровень натрийуреза следует считать референсным.

Так, в исследовании Martens P, et al. [17] натрийурез на популяционном уровне был достаточно стабильной величиной, однако уровень экскреции натрия с мочой имел значительные колебания у конкретных пациентов (индивидуальные различия) и с повышенным риском госпитализации и/или смерти ассоциировался уровень натрия в разовой порции мочи равный 73 ммоль/л.

Пациенты с натрийурезом ≤ 60 ммоль/л имели более низкое артериальное давление при поступлении, более высокие риски неблагоприятных первичных исходов, более высокую частоту ухудшения функции почек, более высокую продолжительность пребывания в стационаре [18].

Референсные значения нормальных показателей натрийуреза в суточной моче не имеют четкой регламентации и отражения в современных российских клинических рекомендациях. Уровень натрия в моче определяется потенциометрическим методом с применением ионоселективных электродов в условиях полной автоматизации процесса (тем самым исключается погрешность со стороны исследователя). Однако существует множество различных модулей-анализаторов (Architect-C16000 (США), Beckman Coulter AU-5800 (США), Roche Cobas 8000 ISE (Германия) и т.д.) и реактивов, от применения которых и будут зависеть минимальное и максимальное пороговые значения натрийуреза. Так, в крупных коммерческих лабораториях нижняя граница уровня натрия в моче колеблется от 40 до 130 ммоль/сут., а верхняя — от 220 до 260 ммоль/сут.

Таким образом, очевидным остается факт того, что натрийурез является перспективным маркером

тяжести декомпенсации и ее прогноза. Однако определение порогового уровня натрия в моче остается еще пока открытым вопросом.

Ограничения исследования. Исследование имеет следующие ограничения:

- 1) малое количество пациентов, находившихся под наблюдением,
- 2) способ контроля пациентов (прием препаратов, количество и причины регоспитализации и/или смерти) исключительно в ходе телефонного контакта,
- 3) проведение исследования в условиях продолжающейся пандемии COVID-19.

Исследование следует считать пилотным, результаты которого можно использовать при расчете мощности последующих проспективных исследований.

Заключение

У пациентов, страдающих СД 2 типа, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, на фоне терапии иНГЛТ-2 + петлевые диуретики и терапии только петлевыми диуретиками на 5 сут. отмечен достоверно больший диурез, натрийурез и большее снижение уровня внеклеточной жидкости.

Обнаружена существенная обратная связь между количеством внеклеточной жидкости и уровнем натрийуреза на 5 сут. лечения.

Эффективность дапаглифлозина в коррекции отеочного синдрома, оцененная по уровню натрийуреза на 5 сут. лечения, идентична эффективности эмпаглифлозина.

Благодарность. Авторы выражают признательность администрации, коллективам диагностического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36) и "ГКБ № 4 ДЗМ" (Павловская больница № 4, начальный этап исследования) за оказанную помощь при проведении данного исследования. Отдельная благодарность клиническим лабораториям ООО "ИНВИТРО", ООО "ЛАБОРАТОРИЯ ГЕМОТЕСТ", ООО "КДЛ", ООО "НПФ "ХЕЛИКС" за помощь в анализе референсных значений натрийуреза.

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

Литература/References

1. Arutyunov GP, Dragunov DO, Arutyunov AK, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21.
2. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; 384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
3. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038.
4. Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart*. 2022;9(1):e001936. doi:10.1136/openhrt-2021-001936.
5. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.

6. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007048. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048.
7. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):713-22. doi:10.1002/ejhf.1713.
8. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70(3):862-71. doi:10.1111/jgs.17585.
9. López-Vilella R, Trenado VD, Cervera BG, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce cardiovascular events in acute heart failure. A real-world analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:128-30. doi:10.1016/j.ejim.2022.06.008.
10. Patoulias D, Fragakis N, Rizzo M. The Therapeutic Role of SGLT-2 Inhibitors in Acute Heart Failure: From Pathophysiologic Mechanisms to Clinical Evidence with Pooled Analysis of Relevant Studies across Safety and Efficacy Endpoints of Interest. *Life (Basel).* 2022;12(12):2062. doi:10.3390/life12122062.
11. Kitada K, Daub S, Zhang Y, et al. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1944-59. doi:10.1172/JCI88532. Epub 2017 Apr 17.
12. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-87. doi:10.1111/dom.13126.
13. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185-91. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
14. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.012.
15. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016;218:104-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.010.
16. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1605-13. doi:10.1002/ejhf.1604.
17. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7(5):404-14. doi:10.1016/j.jchf.2019.02.011.
18. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805. doi:10.1056/NEJMoa1005419.



Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Старые цели, новые возможности (обзор литературы)

Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Салухов В. В., Аланичев А. Е.

В обзоре суммированы и проанализированы имеющиеся литературные данные с целью предоставления информации врачам о лучших стратегиях лечения сахарного диабета 2 типа при стабильной ишемической болезни сердца. Содержащаяся в обзоре информация должна помочь в принятии решений специалистами сферы здравоохранения в рутинной клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023г, алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Минздрава России 2023г предлагают отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, за которыми следуют препараты с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: рекомендации, сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, оценка сердечно-сосудистого риска, антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Гришаев С. Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0002-4830-5220, Черкашин Д. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0003-1363-6860, Салухов В. В. — д.м.н., профессор, начальник 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0003-1851-0941, Аланичев А. Е.* — к.м.н., доцент кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0002-4135-5815.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alanichevae80@mail.ru

АД — артериальное давление, АССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, АргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМ — сульфаниламочевина, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, β -АБ — бета-адреноблокаторы, ADA — American Diabetes Association, EASD — European Association for the Study of Diabetes, ESC — European Society of Cardiology, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рукопись получена 09.11.2023

Рецензия получена 09.01.2024

Принята к публикации 15.01.2024



Для цитирования: Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Салухов В. В., Аланичев А. Е. Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Старые цели, новые возможности (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5689. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5689. EDN NGLELH

Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Old goals, new opportunities (literature review)

Grishaev S. L., Cherkashin D. V., Salukhov V. V., Alanichev A. E.

The review summarizes and analyzes the available literature to provide information to clinicians about the best treatment strategies for type 2 diabetes in stable coronary artery disease. This data should help health care professionals make decisions in routine practice. 2023 European and Russian guidelines on type 2 diabetes suggest giving preference to glucose-lowering agents with proven benefits for the cardiovascular system, followed by drugs with proven safety for the cardiovascular system.

Keywords: guidelines, diabetes, stable coronary artery disease, cardiovascular risk assessment, glucagon-like peptide-1 receptor antagonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Grishaev S. L. ORCID: 0000-0002-4830-5220, Cherkashin D. V. ORCID: 0000-0003-1363-6860, Salukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1851-0941, Alanichev A. E.* ORCID: 0000-0002-4135-5815.

*Corresponding author: alanichevae80@mail.ru

Received: 09.11.2023 Revision Received: 09.01.2024 Accepted: 15.01.2024

For citation: Grishaev S. L., Cherkashin D. V., Salukhov V. V., Alanichev A. E. Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Old goals, new opportunities (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5689. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5689. EDN NGLELH

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом (АССЗ), по-прежнему остаются главной причиной смерти в Российской Федерации — почти половина (47%) всех случаев смерти. Лидирующую

позицию в структуре причин смерти от АССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Смертность среди населения России ежегодно составляет 27% [1]. Распространенность стенокардии как самой часто

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) является гипергликемия.
- При выборе лечения больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с СД2 не рекомендуется применять препараты, негативно влияющие на углеводный обмен.

Что нового?

- Проведена оценка эффективности сахароснижающих препаратов не только с позиций гликемического ответа, но и оценена предполагаемая польза с точки зрения сердечно-сосудистых исходов.
- Необходимо отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, за которыми следуют препараты с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы.

Возможный вклад в клиническую практику

- Применение у больных СД2 антагонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

Key messages

What is already known about the subject?

- The main risk factor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes (T2D) is hyperglycemia.
- When choosing the treatment of patients with stable coronary artery disease in combination with T2D, drugs negatively affecting carbohydrate metabolism is not recommended.

What might this study add?

- The effectiveness of glucose-lowering drugs was assessed not only from the standpoint of glycemic response, but also the expected benefit from the point of view of cardiovascular outcomes was assessed.
- It is necessary to give preference to hypoglycemic drugs with proven benefits for the cardiovascular system, followed by drugs with proven safety for the cardiovascular system.

How might this impact on clinical practice?

- The use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor antagonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with T2D improves cardiovascular prognosis.

встречающейся формы ИБС в популяции увеличивается с возрастом у лиц обоего пола [1].

Каждый 11-й взрослый человек на планете страдает сахарным диабетом (СД) и в 90% случаев это СД 2 типа (СД2). В Российской Федерации, по состоянию на 01.01.2023, общая численность больных СД составила 4962762, из них больных СД2 — 92,43% [2].

Значительную обеспокоенность вызывают результаты национального эпидемиологического исследования NATION, которое показало, что распространенность СД2 среди взрослого населения Российской Федерации оказалась выше, чем это было зарегистрировано ранее. Количество пациентов не выявленного СД2 в среднем составило 46%, а в ряде регионов России достигло 80-87% [3]. Факторы риска (ФР) ИБС, такие как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение и гиподинамия, у пациентов с СД2 дополняются и другими. Среди них гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперкоагуляция и альбуминурия [4].

Встречаемость ИБС среди больных СД2 типа в 2-4 раза выше, чем в среднем по популяции и составляет 70-80% [3]. В 2019г были утверждены рекомендации Европейского общества кардиологов по

лечению стабильных форм ИБС [5]. Они ввели понятие хронического коронарного синдрома и выделили шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС. Хронический коронарный синдром является одним из клинических вариантов ИБС, за исключением случаев, когда в основе клинической картины лежит острый тромбоз коронарных артерий. В нашем обзоре сохранена терминология стабильной ИБС в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в России [1].

Для СД2 типа характерно длительное бессимптомное течение, следствием чего являются несвоевременная инициация лечения заболевания и быстрое развитие его сосудистых осложнений. Риск развития АССЗ при СД2 значительно повышен. Нередко классические признаки стенокардии появляются у больных СД2 уже при наличии выраженного поражения коронарного русла [6]. В связи с этим эксперты Европейского общества кардиологов, изучающие риски сердечно-сосудистых заболеваний, разработали и утвердили прогностическую шкалу SCORE2-Diabetes для лиц старше 40 лет. При анализе учитывали общие ФР, включая возраст, курение, уровень артериального давления (АД), общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плот-

ности (ХС ЛНП), и факторы, связанные с диабетом (длительность заболевания, уровень гликированного гемоглобина, расчетный уровень клубочковой фильтрации) [6].

Цель исследования — оценить эффективность сахароснижающих препаратов с позиций гликемического ответа и изучить предполагаемую пользу с точки зрения сердечно-сосудистых исходов.

Методология поиска

Поиск публикаций осуществлялся на английском и русском языках на электронных базах данных www.elibrary.ru и www.cardiojournal.online по следующим ключевым словам: сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, оценка сердечно-сосудистого риска (ССР), антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АргПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. Всего было рассмотрено 39 статей.

Результаты

Принципы терапии стабильной ИБС при СД2 типа

Основные задачи, которые следует решить в процессе лечения больных со стабильной ИБС, определены в рекомендациях Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов [1, 5]. Это: улучшение прогноза и улучшение качества жизни пациентов. В целях улучшения прогноза пациентов рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). В случае непереносимости АСК рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [7-9]. Пациентам с соответствующими показаниями, такими как хроническая сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и СД, рекомендуется назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или, в случае их непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина II (класс рекомендаций I, уровень доказанности А) [10].

Статины являются эффективным средством в профилактике развития АССЗ и снижают риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Более того, применение статинов напрямую связано с уменьшением числа неблагоприятных событий. Учитывая высокий ССР у пациентов с сопутствующим СД2, рекомендуется индивидуальный подбор интенсивной липидснижающей терапии статинами. На данный момент статины остаются основным препаратом для лечения гиперлипидемии у пациентов с СД2 (класс рекомендаций I, уровень доказанности А) [6].

Часто результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), связанные с выбором антиангинальной терапии у пациентов с СД2 и ате-

росклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы, применяются к пациентам с СД2 без наличия ИБС и атеросклероза коронарных артерий. В связи с этим в рамках данного обзора необходимо обратить внимание на один из самых спорных вопросов, касающихся необходимости назначения антитромботической терапии пациентам с СД2 без ИБС.

Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 без ИБС такой же высокий, как и у пациентов с ИБС, но без нарушений углеводного обмена [9]. Антиагреганты должны применяться в режиме монотерапии (если пациент в течение последних 6-12 мес. не переносил обострения ИБС или чрескожное коронарное вмешательство) или двойной терапии (если период времени после обострения ИБС или чрескожного коронарного вмешательства не превышает 6-12 мес.) [11]. Для вторичной профилактики пациентам с СД2 по-прежнему рекомендовано применение низкодозовой (75-100 мг) АСК в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [12]. Клопидогрел является альтернативным препаратом для пациентов с непереносимостью АСК, а также применяется в комбинации с АСК в низкой дозе в составе двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел 75 мг 1 раз/сут., АСК 75-100 мг 1 раз/сут.). Проведенные большие РКИ (ASCEND, ASPREE и JPAD2) показали, что АСК может оказать положительное влияние на профилактику ИБС у больных СД2, но следует учитывать повышенный риск кровотечения [12].

Последующие метаанализы РКИ по оценке эффективности и безопасности АСК у больных СД2 без АССЗ показали результаты, как и в вышепредставленных РКИ, в которых клиническая польза анти тромботической терапии нивелировалась риском развития кровотечений [13]. По результатам *post hoc* анализа данных исследования CHARISMA было высказано предположение, что добавление клопидогрела к АСК может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 и альбуминурией (≥ 30 мкг/мл) [14]. И лишь в РКИ COMPASS клиническая выгода тактики, основанной на комбинированной анти тромботической терапии с применением АСК 100 мг/сут. и ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с приемом АСК 100 мг/сут., полученная в общей популяции, не только сохранялась у больных СД2 типа и ИБС, но и возрастала по сравнению с таковой у больных без СД2 [15]. Исследование COMPASS, в которое было включено 27395 пациентов со стабильной ИБС, показало, что сочетание низкой дозы АСК (100 мг 1 раз/сут.) с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) превосходило монотерапию АСК в отношении профилактики инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и летальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Примерно у 38% всех пациентов, включенных в исследование COMPASS, был диагности-

Таблица 1

Рекомендации по лечению гиперлипидемии у больных с СД2

Рекомендации	Класс	Уровень
Цели лечения		
У пациентов с СД2 с очень высоким ССР рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л.	I	B
Лечение гиперлипидемии		
Статины рекомендуются в качестве препаратов первого выбора. Лечение, снижающее уровень ХС-ЛНП у пациентов с сахарным диабетом и уровнем ХС-ЛНП выше целевого. Назначение статинов определяется на основе профиля ССР пациентов и рекомендуемых целевых уровней ХС-ЛНП (или ХС не-ЛВП).	I	A
Ингибитор PCSK9 рекомендуется пациентам с очень высоким ССР, с устойчиво высоким уровнем ХС-ЛНП выше целевого, несмотря на лечение максимально переносимой дозой статинов в комбинации с эзетимибом, или пациентам с непереносимостью статинов.	I	A
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается с помощью статинов, рекомендуется комбинированная терапия с эзетимибом.	I	B
Если режим, основанный на приеме статинов, не переносится ни в какой дозировке (даже после повторного применения), следует рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9 к эзетимибу.	IIa	B
Если режим, основанный на приеме статинов, не переносится ни в какой дозировке (даже после повторного назначения), следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба.	IIa	C
У пациентов с гипертриглицеридемией может быть рассмотрен прием высоких доз икозапента-этила (2 г дважды в день) в комбинации со статинами.	IIb	B

Сокращения: СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

рован СД2, и соотношение польза/риск для комбинации АСК/ривароксабан и монотерапии АСК было сопоставимым в обеих подгруппах [15].

Как уже было отмечено, статины остаются основным препаратом для лечения гиперлипидемии у пациентов с СД2 [16]. В дополнение к статинам, а в случае их доказанной непереносимости в качестве монотерапии, может применяться эзетимиб или ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), что способствует дальнейшему снижению ХС ЛНП у пациентов с СД2, снижая ССС и сердечно-сосудистую смертность. Доза статинов у пациентов с СД2 без АССЗ и без поражения органов-мишеней считается адекватной при условии достижения уровня ЛНП в крови <1,8 ммоль/л или его снижения на 50%, если исходное значение содержания ЛНП в крови составляет 1,8-2,6 ммоль/л [6]. Все больные ИБС, в т.ч. в сочетании с СД2, относятся к категории очень высокого ССР и должны принимать максимально переносимые дозы статинов с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП в крови <1,4 ммоль/л и его снижения на 50% от исходного уровня [1, 5]. Подробно цели и методы лечения больных СД2 в зависимости от уровня ССР приведены в таблице 1.

Лечение статинами ассоциировано с развитием новых случаев СД: при снижении уровня ХС ЛНП при приеме статинов на каждые 40 ммоль/л (мг/дл) вероятность развития СД повышается на 10%. Риск развития новых случаев СД2 повышается с возрастом и у лиц, у которых исходно повышен риск развития СД2 [6]. Тем не менее благоприятные сердечно-сосудистые эффекты существенно превышают эти

риски терапии статинами, что было показано и в популяции пациентов низкого ССР [16].

При выборе лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с СД2 не рекомендуется применять препараты, негативно влияющие на углеводный обмен [6]. Препараты, применимые во всех случаях: ранолазин, ивабрадин, верапамил, дилтиазем, нитраты длительного действия. Требуется особое внимание уделить разделу, посвященному использованию бета-адреноблокаторов (β -АБ). При стабильной ИБС β -АБ эффективны в отношении снижения стенокардии напряжения и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда при улучшении переносимости физических нагрузок [17]. Результаты проспективного обсервационного исследования, а также *post hoc* анализ исследования ACCORD поставили под сомнение длительное применение β -АБ пациентами с СД2 ввиду предположения об увеличении общей смертности среди пациентов с СД2, получающих β -АБ [18]. Необходимо проведение дальнейших исследований в этой области. Однако после перенесенного ИМ у пациентов с СН и фракцией выброса левого желудочка <40% применение β -АБ сопровождается благоприятными эффектами [19]. Карведилол, небиволол и лабеталол могут быть предпочтительными препаратами ввиду их способности улучшать чувствительность к инсулину и отсутствия отрицательного влияния на контроль гликемии [6].

Сахароснижающая терапия больных СД2 в контексте сердечно-сосудистой безопасности и преимуществ

Целый ряд положений, заявлений, экспертных писем, аналитических статей, опубликованных в по-

Таблица 2

Рекомендации по сахароснижающей терапии у больных с СД2 и АССЗ для снижения ССР

Рекомендации	Класс	Уровень
иНГЛТ-2		
иНГЛТ-2 с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы ^a рекомендуются пациентам с СД2 и ССЗ для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного или целевого уровня HbA _{1c} и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов.	I	A
АргПП-1		
АргПП-1 с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы ^b рекомендуются пациентам с СД2 и АССЗ для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного или целевого уровня HbA _{1c} и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов.	I	A
Другие сахароснижающие препараты для снижения ССР		
Если необходим дополнительный контроль уровня глюкозы, следует рассмотреть возможность назначения метформина пациентам с СД2 и АССЗ.	IIa	C
Если необходим дополнительный контроль уровня глюкозы, пиоглитазон может быть рассмотрен у пациентов с СД2 и АССЗ без СН.	IIb	B
У пациентов с СД2 без ССЗ или тяжелой формой поражений органов мишеней ^c . Для пациентов с высоким или очень высоким риском может быть рассмотрено лечение метформином для снижения риска ССЗ.	IIb	C
У пациентов с СД2 без ССЗ или тяжелой формой поражений органов мишеней, но с расчетным 10-летним ССР $\geq 10\%$ ^d , лечение иНГЛТ-2 или АргПП-1 может рассматриваться как средство снижения риска ССЗ.	IIb	C

Примечание: ^a — эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, ^b — лираглутид, семаглутид п.к., дулаглутид, эфпегленатид, ^c — определяется как рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² независимо от альбуминурии; или рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² и микроальбуминурия (отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи 30-300 мг/г; стадия А2); или протеинурия (отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи >300 мг/г; стадия А3); или наличие микро-сосудистых заболеваний по меньшей мере в трех различных локализациях (например: микроальбуминурия (стадия А2), плюс ретинопатия, плюс невропатия), ^d — определяется по шкале SCORE2-Diabetes.

Сокращения: АргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

следние годы, посвящен проблемам клинической инерции и призывает практикующих врачей не погружаться в мелкие разночтения документов ведущих мировых сообществ, в т.ч. ADA/EASD, и рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), касающихся, например, места метформина как препарата первой линии у пациентов с СД2 различного ССР, а сконцентрироваться на их общих чертах и глобальной концепции новых возможностей снижения бремени ССС путем назначения инновационных молекул [19, 20]. Принципы сахароснижающей терапии в контексте безопасности сердечно-сосудистых исходов представлены в таблице 2.

иНГЛТ-2 (глифлозины)

В 2013г Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат канаглифлозин для лечения взрослых пациентов с СД2. Он стал первым представителем нового класса пероральных иНГЛТ-2. Глюкозные транспортеры представляют собой большую группу мембранных белков, осуществляющих перенос глюкозы через мембрану клеток различных органов и тканей. НГЛТ-2 селективно экспрессируется в почках и отвечает за реабсорбцию 90% глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Оставшиеся 10% глюкозы из первичной мочи реабсорбируются посредством транспортеров глюкозы

1 типа (НГЛТ-1), находящихся дистальнее. У больных с СД2 повышенное содержание глюкозы в крови и моче увеличивает экспрессию и активность НГЛТ-2, емкость почечного транспорта глюкозы возрастает, а почечный порог глюкозы повышается. Таким образом, повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, способствующим поддержанию хронической гипергликемии при СД2. Глифлозины селективно ингибируют НГЛТ-2, что приводит к уменьшению реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимальных почечных канальцев и повышению экскреции глюкозы с мочой.

Опубликованы результаты 5 исследований [21-25], оценивавших сердечно-сосудистые исходы, в которых изучались различные иНГЛТ-2: в EMPA-REG OUTCOME — эмпаглифлозин, в CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) — канаглифлозин, в DECLARE-TIMI 58 — дапаглифлозин, в VERTIS CV — эртуглифлозин, в SOLOIST-WHF — сотаглифлозин. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, принимаемый в среднем в течение 3,1 года, приводил к значимому — на 14% — снижению риска развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [21]. Этот эффект был преимущественно обусловлен снижением сердечно-сосудистой смерти — на 38%, при этом расхождение кривых достижения

композитной конечной точки в группах эмпаглифлозина и плацебо регистрировалось рано — на втором месяце наблюдения. Зарегистрировано снижение частоты нефатальных ИМ на 13%. По результатам вторичного анализа, применение эмпаглифлозина сопровождалось снижением частоты госпитализаций вследствие СН на 35% с расхождением кривых в группах, получавших эмпаглифлозин и плацебо, практически сразу после начала лечения. Это дает основание предположить раннее влияние эмпаглифлозина на риск развития СН. Эмпаглифлозин также приводил к значимому снижению показателя общей смертности на 32% ($p < 0,0001$). Дополнительный анализ данных исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что преимущества в отношении смертности от сердечно-сосудистых причин наблюдались у пациентов во всех подгруппах, в частности, у больных с СН и без СН исходно, при этом пациенты без СН составили ~10% [21].

В исследовании CANVAS Program в течение 3,6 лет проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности канаглифлозина в добавлении к стандартной сахароснижающей терапии. На фоне приема канаглифлозина отмечено снижение на 14% трехкомпонентной первичной конечной точки MACE [22]. В связи со снижением массы тела и последующим увеличением чувствительности к инсулину, потеря массы тела, зарегистрированная при приеме канаглифлозина, рассматривается как фактор, способствующий улучшению гликемического контроля СД2. Прием канаглифлозина ассоциировался с увеличением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и снижением содержания триглицеридов по сравнению с приемом глимепирида [22].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 оценивались эффекты применения 10 мг дапаглифлозина 1 раз/сут. vs плацебо у пациентов с СД2 и АССЗ или множественными факторами ССР, а также у пациентов без атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Спустя в среднем 4,2 года наблюдения в группе дапаглифлозина были достигнуты предопределенные критерии не меньшей эффективности и безопасности [23]. В группе дапаглифлозина отмечена меньшая частота развития сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН. Преимущество дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН было сопоставимо в подгруппах пациентов с АССЗ и лиц только с множественными ФР. Метаанализ, объединивший данные трех исследований, позволяет сделать вывод о стойком благоприятном эффекте препарата в отношении снижения композитной точки, включающей госпитализации по поводу СН или фатальные ССС, а также прогрессирование патологии почек независимо от наличия ате-

росклеротического поражения сердечно-сосудистой системы или анамнеза СН. Сердечно-сосудистые преимущества применения иНГЛТ-2, по-видимому, не обусловлены сахароснижающим действием этого класса препаратов и отмечаются слишком рано, чтобы можно было объяснить их снижением массы тела. Снижение риска госпитализаций вследствие СН в группе активного лечения в 4 исследованиях свидетельствует о том, что наблюдаемые благоприятные эффекты могут быть следствием снижения риска развития событий, ассоциированных с СН. В частности, это могут быть влияния на гемодинамические параметры, например, снижение объема плазмы крови, прямое влияние на функцию и метаболизм сердца или другие сердечно-сосудистые эффекты, однако и поныне не удается четко определить ведущий кардиопротективный механизм [24]. Результаты этих исследований указывают на высокий потенциал класса иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, и в меньшей степени эртуглифлозин) в снижении ССР при их назначении у пациентов с СД2 [6].

АрГПП-1

АрГПП-1 являются инкретиновыми препаратами, которые помимо глюкозозависимой стимуляции продукции инсулина со снижением секреции глюкагона и подавлением высвобождения глюкозы из печени, воздействуют на ряд тканей-мишеней, включающих сердечно-сосудистую систему, головной мозг, желудочно-кишечный тракт, иммунную систему.

В состоявшихся исследованиях [26-30] изучена кардиоваскулярная безопасность следующих препаратов: ELIXA — ликсисенатид, LEADER — лираглутид, SUSTAIN-6 — семаглутид, REWIND — дулаглутид и HARMONY — албиглутид. АрГПП-1 являются достаточно хорошо изученной, но неоднородной группой препаратов в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. Так, в исследованиях, которые выполнены на различных когортах больных СД2, четыре препарата показали снижение ССР. Применение лираглутида в течение 3,8 лет привело к снижению 3pMACE на 13%, а риска смерти от сердечно-сосудистых причин — на 22%. Еженедельное введение семаглутида, который имеет самую высокую гомологичность к нативному человеческому ГПП-1, в исследовании, которое длилось 2,1 года, продемонстрировало снижение 3pMACE на 26% по сравнению с плацебо; дулаглутид, применяемый 1 раз в неделю в течение 5,6 лет в когорте пациентов с СД2, имеющих в 69% случаев множественные ФР, приводил к значимому снижению числа событий первичной конечной точки на 12% в сопоставлении с плацебо; использование албиглутида в сравнении с плацебо аналогично снижало частоту достижения 3pMACE на 22% за 1,6 лет.

Полагают, что их благоприятное действие может быть обусловлено противовоспалительным и противотромботическим эффектами, зарегистрировано непосредственное влияние препаратов на сосуды и сердце [26-30]. При использовании этой группы препаратов отмечается небольшое снижение АД. Одним из основных достоинств этой группы препаратов является снижение массы тела на фоне их применения [30]. Согласно данным плацебо-контролируемых РКИ, все АрГПП-1 нейтральны в отношении риска госпитализаций вследствие СН, что позволяет рассматривать их для пациентов с СД2 и сопутствующей СН [31].

Метформин

До последнего времени большинство экспертных международных сообществ рекомендовали использовать метформин в качестве первой линии сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, однако оптимальная тактика выбора препаратов на первом и/или втором этапе лечения по-прежнему обсуждается [32]. Антигипергликемический эффект метформина достигается за счет специфичного ингибирования комплекса-1 дыхательной цепи митохондрий, основной плейотропный эффект — активация АМФ-активируемой протеинкиназы [32]. Препарат можно комбинировать с любыми другими гипогликемическими средствами. Метформин снижает уровень гликированного гемоглобина так же эффективно, как препараты сульфонилмочевины (СМ), но без риска гипогликемии. Препарат оказывает антигипергликемическое действие у пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела или ожирением. В рамках исследования UKPDS, в котором сравнивали традиционное лечение с метформином у пациентов с СД2 и избыточной массой тела без ранее известных АССЗ, применение метформина сопровождалось снижением риска развития ИМ на 39%, смертельных исходов вследствие коронарных событий на 50% и инсульта на 41% за период наблюдения 10,7 года [33]. При продлении наблюдения на 8-10 лет метформин также снижал риск развития ИМ и увеличивал выживаемость в группе интенсивной терапии, включавшей применение и других препаратов. Наблюдательные исследования и результаты анализа баз данных позволяют сделать вывод, что длительное применение метформина улучшает сердечно-сосудистый прогноз [6].

Препараты СМ и меглитиниды

Препараты СМ более эффективны в отношении снижения ССР, чем одни только мероприятия по изменению образа жизни, но менее эффективны, по сравнению с метформином [6]. Применение препаратов СМ сопряжено с риском развития гипогликемии, и, начиная с 1960-х годов, продолжается дискуссия о безопасности применения препаратов СМ в отношении риска развития ССС. Однако в иссле-

довании CAROLINA, в котором проводилось сравнение ингибитора дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) линаглиптина vs препарата СМ глимиперида, при наблюдении в течение 6,2 лет оба препарата оказались сопоставимы по влиянию на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2 [34].

Ингибиторы альфаглюкозидазы

Акарбоза не оказала влияния на риск развития трехкомпонентной конечной точки MACE у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и АССЗ в крупномасштабном проспективном 5-летнем исследовании ACE [35].

Тиазолидиндионы (глитазоны)

В настоящее время основным представителем этого класса является пиоглитазон, имеющий по сравнению с росиглитазоном более благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности [6, 20]. Гипогликемическое действие глитазонов заключается в селективной стимуляции ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (γ -PPAR), в меньшей степени — α -PPAR, что приводит к существенному повышению чувствительности к инсулину и торможению глюконеогенеза в печени. Кроме того, пиоглитазон оказывает заметное антиатерогенное действие, приводя к повышению ХС ЛВП, к снижению триглицеридов и ХС ЛНП, причем последние уменьшаются за счет мелких и плотных атерогенных частиц. Одновременно с этим снижается количество висцерального жира и продукция провоспалительных цитокинов и увеличивается поглощение свободных жирных кислот адипоцитами. Кроме того, глитазоны оказывают, пожалуй, самое значительное антигипертензивное действие из всех сахароснижающих препаратов. Так, через 12 мес. пиоглитазон демонстрирует устойчивое снижение систолического АД на 3-5 мм рт.ст., что обусловлено некоторым антагонистическим эффектом, который препарат оказывает на рецепторы к ангиотензину II. Кроме того, пиоглитазон восстанавливает циркадный ритм регуляции АД и ночное снижение АД [36].

Подобные сахароснижающие, кардиотропные и метаболические эффекты проявились в значимом снижении вторичной конечной точки 3pMACE на 18% в исследовании PROACTIVE при применении пиоглитазона в течение 2,9 лет в когорте больных с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 5-летнем РКИ IRIS инсулинорезистентные (без СД2) пациенты после инсульта на фоне приема пиоглитазона характеризовались снижением относительного риска инсульта или ИМ (фатальных и нефатальных) на 24%. Вместе с тем крупномасштабное РКИ TOSCA.IT, в котором сравнивалась эффективность пиоглитазона и препаратов СМ, назначавшихся в дополнение к метформину, было прекращено досрочно из-за отсутствия различий [37]. Тщательное осмысление этих результатов и последующий мета-

анализ Zhou Y, et al. позволили сделать вывод, что кардиоваскулярные преимущества при применении пиоглитазона получают только пациенты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку в исследовании TOSCA.IT только 11% пациентов имели АССЗ [38].

Необходимо отметить, что назначение пиоглитазона может определить увеличение веса по разным источникам от 2,30 до 4,25 кг в течение 1 года. Кроме адипогенеза, обусловленного, главным образом, увеличением подкожного жира (со снижением объема висцерального, как было изложено выше), увеличение массы тела может определять и задержка жидкости, вызываемая тиазолидиндионом у 5-10% пациентов при применении дозы пиоглитазона >30 мг. Механизм появления отеков обусловлен периферической вазодилатацией и повышением инсулинстимулированной реабсорбции натрия в почках, приводящей к задержке жидкости и гиперволемии. В связи с этим пиоглитазон не следует использовать у пациентов с СД2 и симптомами СН, поскольку это может привести к клиническому ухудшению СН, но не ее развитию *de novo* [36].

Ингибиторы ДПП4

Результаты крупных клинических исследований с иДПП-4 оказались неоднозначными с точки зрения non-inferiority. Лишь ситаглиптин в сравнении с плацебо (исследование TECOS) у пациентов с СД2 и ИБС продемонстрировал одинаковую частоту госпитализаций по поводу СН как в группе пациентов с СД2, получавших исследуемый препарат, так и в группе плацебо [6]. К настоящему времени опубликованы результаты 5 крупномасштабных исследований о сердечно-сосудистых эффектах иДПП-4 у пациентов с СД2 с разным уровнем ССР: саксаглиптина (исследование SAVOR-TIMI 53), алоглиптина (исследование EXAMINE), ситаглиптина (исследование TECOS) и линаглиптина (исследование CARMELINA) и исследование CAROLINA [6]. В 4 из них подтверждена не меньшая эффективность и безопасность в отношении первичной комбинированной точки, включающей ССС, по сравнению с плацебо (назначали альтернативный сахароснижающий препарат с достижением сопоставимого уровня глюкозы крови). Однако применение ни одного из иДПП-4 не сопровождалось значительным улучшением прогноза в отношении ССС в этих популяциях, включавших пациентов с длительным анамнезом СД2 и АССЗ или сочетанными ФР АССЗ. В исследовании SAVOR-TIMI 53 применение саксаглиптина сопровождалось повышением риска госпитализаций в связи с СН, по сравнению с незначимым нарастанием при применении алоглиптина в исследовании EXAMINE. Не выявлено ухудшения течения СН ни при приеме ситаглиптина в исследовании TECOS, ни при приеме линаглиптина в исследовании CARMELINA [39].

Результаты анализа подгрупп в исследовании SAVOR-TIMI 53 послужили основанием полагать, что исходно высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида, предшествующая СН или хроническая болезнь почек у пациентов, получавших саксаглиптин, обуславливают более высокий риск госпитализации в связи с СН [6, 39].

Заключение

Препараты для лечения гипергликемии в целом могут быть разделены на 5 групп: (1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (метформин и пиоглитазон); (2) препараты, повышающие секрецию инсулина (инсулин, препараты СМ и меглитиниды); (3) инкретиномиметики (АрГПП-1, иДПП-4); (4) ингибиторы абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы альфа-глюкозидаз) (акарбоза) и (5) ингибиторы обратного захвата глюкозы в почках (иНГЛТ-2).

1. В консенсусном докладе ADA/EASD, посвященном прецизионной медицине у пациентов с СД (2020), настоятельно рекомендовано выйти за рамки оценки эффективности сахароснижающих препаратов с позиций гликемического ответа и изучить предполагаемую пользу с точки зрения сердечно-сосудистых исходов, особенно новых препаратов, таких как АрГПП-1 и иНГЛТ2, с акцентом на конкретные подгруппы пациентов, в т.ч. пациентов с АССЗ.

2. Рекомендации ESC 2023г предлагают отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы (иНГЛТ2 и АрГПП1), за которыми следуют препараты с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы (метформин, пиоглитазон, иДПП-4 (ситаглиптин, алоглиптин, линаглиптин), глимепирид, гликлазид, инсулин гларгин, инсулин деглудек, эртуглифлозин, ликсисенатид, эксенатид (продолжительного действия), семаглутид для приема внутрь), а не препаратам без доказанной пользы для сердечно-сосудистой системы или доказанной безопасности для сердечно-сосудистой системы.

3. Важно отметить, что рекомендации ESC 2023, обозначив "нейтральность" тиазолидиндионов, вступают в определенное противоречие с рекомендациями Американской диабетической ассоциации 2022, 2023, в соответствии с которыми тиазолидиндионы как препараты, продемонстрировавшие кардио-, и церебропротективные эффекты, рекомендуется назначать пациентам с АССЗ третьей линией после иНГЛТ-2 и/или АрГПП-1 в случае недостаточного гликемического контроля.

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

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-23. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23. doi:10.14341/DM13035.
3. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
4. Sergienko IV, Ansheles AA, Khalimov YuSh, et al. Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus. Moscow: Izdatel'stvo "Pero". 2018. p. 68. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш. и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. Москва: Издательство "Перо". 2018. с. 68. ISBN: 978-5-00122-645-1.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnoses and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043-140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
7. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123(7):798-813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376.
8. Ametov AS, Pyanykh OP, Golodnikov II. Selected lectures of the XVIII World Congress on Insulin Resistance "Diabetes and cardiovascular diseases". *Endocrinology: news, opinions, training*. 2021;10(1):8-13. (In Russ.) Аметов А.С., Пьяных О.П., Голодников И.И. Избранные лекции XVIII Всемирного конгресса по инсулинорезистентности "Диабет и сердечно-сосудистые заболевания". *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(1):8-13. doi:10.33029/2304-9529-2021-10-1-8-13.
9. Rocca B, Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a new perspective. *Diabetes Res Clin Practice*. 2020;160:108008. doi:10.1016/j.diabres.2020.108008.
10. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97(22):2202-12. doi:10.1161/01.cir.97.22.2202.
11. Perepech NB. Symptomatic pharmacotherapy of stable coronary heart disease: principles of fine tuning. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):8-14. (In Russ.) Перепеч Н.Б. Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):8-14. doi:10.26442/20751753.2018.12.000052.
12. Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. Expert consensus document: a "diamond" approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-32. doi:10.1038/nrcardio.2017.131.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2021;39(1):14-43. doi:10.2337/cd21-as01.
14. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance CHARISMA trial). *Am J Cardiol*. 2009;103:1359-63. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.342.
15. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an inter-national, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
16. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000438. doi:10.1136/bmjdc-2017-000438.
17. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, et al. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:409-18. doi:10.1016/j.mayocp.2017.11.019.
18. Genuth S, Ismail-Beigi F. Clinical implications of the ACCORD trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):41-8. doi:10.1210/jc.2011-1679.
19. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(7):1617-35. doi:10.2337/dci20-0022.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S1-S2. doi:10.2337/dc22-Sint.
21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME trial investiga-tors. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program collaborative group. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):926-35. doi:10.1111/dom.12924.
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
24. Cosentino F, Cannon Ch, Cherney DZ, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
25. Szarek M, Bhatt DL, Steg PhG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized SOLOIST-WHF Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1065-72. doi:10.7326/M21-0651.
26. Muskiet MH, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):859-69. doi:10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
27. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-30.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.012.
28. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:73. doi:10.1186/s12933-019-0871-8.
29. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
30. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, et al. HARMONY Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albigitide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2018;203:30-8. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.030.
31. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:653-62. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
32. Verdecchia P, Murdolo G, Coiro S, et al. Therapy of Type 2 diabetes: more gliflozines and less metformin? *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl.B):B171-B176. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad098.
33. Adler AL. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. *Diabet Med*. 2008;2:41-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02498.x.
34. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. The CAROLINA investigators: Effect of lina-glaptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-66. doi:10.1001/jama.2019.13772.
35. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes out-comes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-86. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
36. Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology from the perspective of its cardiorenoprotective properties. *Medical advice*. 2022;16(10):10-21. (In Russ.) Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиорено-протективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;16(10):10-21. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21.
37. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-97. doi:10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
38. Zhou Yu, Huang Ya, Ji Xi, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz252. doi:10.1210/clinem/dgz252.
39. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcomeE study with LINAglitptin (CARMELINA): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):39. doi:10.1186/s12933-018-0682-3.



КАРДИО ВОЛНА



Подкаст Российского
кардиологического общества



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



29–30 МАРТА 2024 | ОРЕНБУРГ

13–14 ИЮНЯ 2024 | ТОМСК

23–24 АВГУСТА 2024 | УЛАН-УДЭ

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК