



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

МФА в реальной практике кардиолога:  
что знаем и где должны сконцентрировать усилия?

МФА и диагностическая значимость ЛПИ.  
Регистр реальной клинической практики КАММА

Зрелые нейтрофилы как маркер гипеохогенных  
бляшек и предиктор прогрессирования МФА

Выбор оптимальной тактики реваскуляризации  
у пациентов с МФА

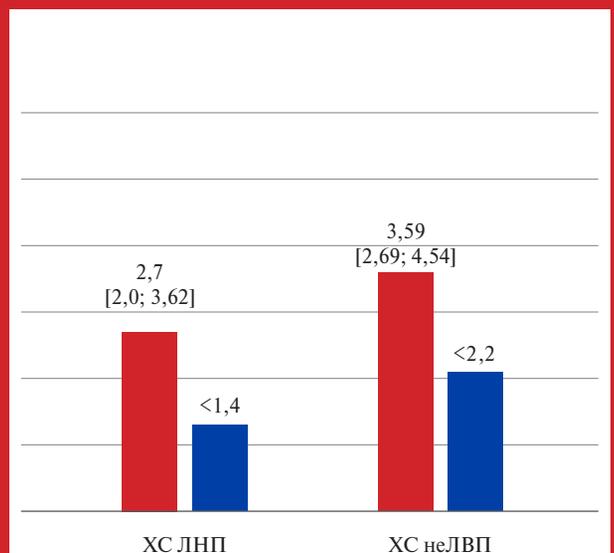
Течение и лечение острого ИМбп ST  
по данным регистра РЕГИОН-ИМ

Оценка вероятности ТЭЛА при помощи модели  
машинного обучения

NLRP3 инфламماسома в патогенезе острого ИМ:  
взгляд кардиолога

Обзорные и таргетные липидомные биомаркеры  
при атеросклеротическом поражении сосудов

Деятельность рабочей группы “Молодые кардиологи”



**Рис. 4.** Показатели липидного спектра у пациентов регистра КАММА и целевые показатели согласно клиническим рекомендациям (РКО — 2023г).

Достигнутые уровни ХС ЛНП и холестерина липопротеидов низкой плотности почти в 2 раза превышали целевые показатели. См. на стр. 17.



В ФОКУСЕ:

Мультифокальный атеросклероз



Российское  
кардиологическое  
общество

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



13–14 ИЮНЯ 2024 | ТОМСК

23–24 АВГУСТА 2024 | УЛАН-УДЭ

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК



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](http://www.elibrary.ru)

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

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

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам  
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несет рекламодатель**

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 13.05.2024

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 29 (4) 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](mailto:cardiojournal@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)

*Атьков О. Ю.* (Москва)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Першуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Франческо Косентино* (Италия)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Габинский* (США)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Мишель Комажда* (Франция)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массар* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Попович* (Молдова)

*Фаусто Дж. Пинто* (Португалия)

*Адам Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Панагиотис Вардас* (Греция)

*Маргус Виигимаа* (Эстония)

*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Секретарь редакции** *Кулаков П. А.*

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

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

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

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

**Дизайн, верстка** *Добрынина Е. Ю., Корякин В. Ю.*

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

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

**Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов** *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

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

---

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*

e-mail: [kazamyatin@yandex.ru](mailto: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](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**

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

**Submit a manuscript:**

[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:**

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (4) 2024

founded in 1996

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

**ASSOCIATE EDITORS**

*Bagrat G. Alekyan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Mikhail I. Voevoda* (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

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

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg) MScD

*Alexandr O. Nedoshivin* (St. Petersburg) Professor

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Vladimir I. Starodubov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) Professor

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

**EXECUTIVE SECRETARY**

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow)

**Editorial office:**

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

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

Tel. +7 (985) 768 43 18

**Publisher:**

Silicea-Poligraf

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

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)

*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow)

*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)

*Valery V. Gafarov* (Novosibirsk)

*Anatoly V. Govorin* (Chita)

*Sergei L. Dzemeshkevich* (Moscow)

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara)

*Alexandr M. Karaskov* (Novosibirsk)

*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)

*Dmitry S. Lebedev* (St. Petersburg)

*Roman A. Libis* (Orenburg)

*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)

*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)

*Igor V. Pershukov* (Voronezh)

*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)

*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)

*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)

*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Francesco Cosentino* (Italy)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Gabinsky* (USA)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Michel Komajda* (France)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Fausto J. Pinto* (Portugal)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Panagiotis Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Secretary** *Petr A. Kulakov*

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

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

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

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

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

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

**Design, desktop publishing** *Elena Yu. Dobrynina, Valentin Yu. Korjakin*

**Distribution department** *Anna Guseva*

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

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

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

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

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Шляхто Е. В.

Мультифокальный атеросклероз в реальной практике кардиолога: что знаем и где должны сконцентрировать усилия

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии)

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Савочкина А. Ю., Батурина И. Л., Никушкина К. В., Минасова А. А., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Кудринская Я. И., Шапошник И. И., Долгушин И. И.

Зрелые нейтрофилы как маркер гипохойчных каротидных атеросклеротических бляшек и предиктор прогрессирования мультифокального атеросклероза

Гайгиев Т. И., Костянян Г. М., Николаев Н. А.

Выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (обзор литературы)

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Синеглазова А. В., Фахрутдинова А. Ш., Ким Т. Ю., Парве С. Д. Липитензия и факторы кардиометаболического риска в молодом возрасте

Олейников В. Э., Салымова Л. И., Чернова А. А., Тонкоглаз А. А., Вершинина О. Д., Бабкина И. А., Плаксин Н. С. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде

### ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Пономарева Л. А., Соколова Е. Е., Чинова А. А., Попова Е. Н., Пономарев А. Б., Лория И. Ж., Варгина Т. С., Сизова Ж. М., Зискина Н. К. Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

Лясникова Е. А., Гареева А. И., Муслимова В. К., Жабина Е. С., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями: ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы

### MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

7 Shlyakhto E. V. Polyvascular disease in the real practice of a cardiologist: what we know and where efforts should be concentrated

10 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., et al. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries)

21 Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Savochkina A. Yu., Baturina I. L., Nikushkina K. V., Minasova A. A., Pykhova L. R., Sumerkina V. A., Kudrinskaya Ya. I., Shaposhnik I. I., Dolgushin I. I. Mature neutrophils as a marker of hypocholesterolemic carotid plaques and a predictor of polyvascular disease progression

29 Gaigiev T. I., Kostanyan G. M., Nikolaev N. A. Selection of optimal revascularization tactics in patients with polyvascular disease: a literature review

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

36 Sineglazova A. V., Fakhrutdinova A. Sh., Kim T. Yu., Parve S. D. Lipitension and cardiometabolic risk factors in young people

42 Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Chernova A. A., Tonkoglaz A. A., Verшинina O. D., Babkina I. A., Plaksin N. S. Combined lipid-lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period

### ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE

50 Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Ponomareva L. A., Sokolova E. E., Chinova A. A., Popova E. N., Ponomarev A. B., Loria I. Zh., Vargina T. S., Sizova Zh. M., Ziskina N. K. Predictors of cardiovascular events in patients with heart failure and *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

58 Lyasnikova E. A., Gareeva A. I., Muslimova V. K., Zhabina E. S., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V. Cardiac remodeling in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction and metabolic disorders: association with biomarkers and autonomic nervous system parameters

Кобалава Ж. Д., Контарева Н. И., Хрулева Ю. В., Андриамануэри Р. Т., Ефремовцева М. А., Карапетыан Л. В. Альбуминурия как маркер системного застоя и предиктор неблагоприятного долгосрочного прогноза при острой декомпенсации сердечной недостаточности

70 Kobalava Zh. D., Kontareva N. I., Khruleva Yu. V., Andriamanueri R. T., Efremovtseva M. A., Karapetyan L. V. Albuminuria as a marker of systemic congestion and a predictor of poor long-term prognosis in acute decompensated heart failure

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Певзнер Д. В., Гулян Р. Г., Рытова Ю. К., Хега Д. В., Хафизов А. А., Кузьмичева Т. В., Потапова А. Н., Гаськова Е. Ю., Медведева Н. А., Горожанкина Т. А., Ставцева М. А., Ромах И. В.

Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.

Взаимосвязь толщины эпикардального жира левого предсердия с распространенностью тромбоза и скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий

Макеев М. И., Саидова М. А., Имаев Т. Э.

Влияние транскатетерной пластики митрального клапана "край-в-край" у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на динамику показателей миокардиальной работы левого желудочка

Гаврилов Д. В., Андрейченко А. Е., Ермак А. Д., Кузнецова Т. Ю., Гусев А. В.

Оценка вероятности тромбоемболии легочной артерии при помощи модели машинного обучения

Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Самойлова Ю. О., Сиротина М. А., Маслов Л. Н.

NLRP3 инфламасома в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога

Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Абдуллаев М. Г., Костикова А. С., Ерошенко Н. Н., Нартова А. А., Силантьев А. С., Суворов А. Ю., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Щечкочихин Д. Ю., Сыркина Е. А., Копылов Ф. Ю.

Обзорные и таргетные липидомные биомаркеры при атеросклеротическом поражении сосудов

## PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS

79 Boytsov S. A., Shakhnovich R. M., Tereshchenko S. N., Erlikh A. D., Pevzner D. V., Gulyan R. G., Rytova Yu. K., Khegya D. V., Khafizov A. A., Kuzmicheva T. V., Potapova A. N., Gaskova E. Yu., Medvedeva N. A., Gorozhankina T. A., Stavtseva M. A., Romakh I. V.

Particularities of the course and treatment of non-ST elevation acute myocardial infarction: data from the REGION-IM registry

94 Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.

Associations of the left atrial epicardial fat thickness with the thrombosis prevalence and left atrial appendage flow velocity in patients with persistent non-valvular atrial fibrillation

101 Makeev M. I., Saidova M. A., Imaev T. E.

Influence of mitral transcatheter edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation on left ventricle function

109 Gavrilov D. V., Andreichenko A. E., Ermak A. D., Kuznetsova T. Yu., Gusev A. V.

Assessment of pulmonary embolism probability using a machine learning model

120 Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Samoilova Yu. O., Sirotnina M. A., Maslov L. N.

NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view

128 Lomonosova A. A., Gognieva D. G., Abdullaev M. G., Kostikova A. S., Eroshchenko N. N., Nartova A. A., Silantyev A. S., Suvorov A. Yu., Komarov R. N., Dzyundzya A. N., Shchekochikhin D. Yu., Syrkina E. A., Kopylov F. Yu.

Review and targeted lipidomic biomarkers in atherosclerosis

## ОБЩЕСТВО МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

Ляпина И. Н., Кручинова С. В., Скородумова Е. Г., Козик В. А. Молодые кардиологи: инновационные подходы и перспективы развития. Деятельность рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества

## SOCIETY OF YOUNG CARDIOLOGISTS

134 Lyapina I. N., Kruchinova S. V., Skorodumova E. G., Kozik V. A. Young cardiologists: innovative approaches and development prospects. Activities of the working group "Young Cardiologists" of the Russian Society of Cardiology

 текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version



## Мультифокальный атеросклероз в реальной практике кардиолога: что знаем и где должны сконцентрировать усилия

Шляхто Е. В.

Пациенты с мультифокальным атеросклерозом (МФА) имеют высокие показатели заболеваемости и смертности, в основном, из-за "больших" сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Заболевания периферических артерий (ЗПА) явились причиной 74063 смертей во всем мире в 2019г, при этом рост составил 145,5% в период с 1990 по 2019г [3].

Данные крупных рандомизированных клинических исследований последовательно показали, что сосуществование ишемической болезни сердца (ИБС) и ЗПА является особенно опасным у пациентов как первоначально рандомизированных по ИБС (DAPT, PEGASUS-TIMI 54, PRODIGY, COMPASS-CAD), так и по ЗПА (TRA 2P-TIMI 50, EUCLID, COMPASS-PAD, VOYAGER-PAD) [4].

Систематический обзор 34 исследований (22 из стран с высоким уровнем дохода и 12 из стран с низким и средним уровнем дохода) продемонстрировал, что распространенность ЗПА составляет ~5% в возрасте от 40 до 44 лет и ~12% в возрасте от 70 до 74 лет как у мужчин, так и у женщин в странах с высоким уровнем дохода. Распространенность ЗПА у женщин в странах с низким и средним уровнем дохода была очень похожа на таковую в странах с высоким уровнем дохода, но соответствующие оценки для мужчин в странах с низким и средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода составляли ~2% и ~8%. В период с 2000 по 2010гг число людей, живущих с ЗПА, увеличилось на 13,1% в странах с высоким уровнем дохода и на 28,7% в странах с низким и средним уровнем дохода [5].

В реальной клинической практике часто пациентов с МФА ведут врачи разных специальностей, которые фокусируются только на одной сосудистой области вместо глобального подхода, тогда как понимание мультифакторной этиологии и мультиорганного поражения атеросклерозом всеми врачами, лечащими этих пациентов, является ключом к снижению сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [6]. В заявлении American Heart Association [5] сообщается, что по данным систематического обзора знаний и осведомленности о ЗПА только 6% терапевтов были осведомлены о рекомендациях относительно научно обоснованной терапии ЗПА. В том же исследовании результаты формальных экзаменов студентов-медиков и врачей-стажеров продемонстрировали плохие или умеренные общие знания в отношении сбора данных, связанных с ЗПА, и их интерпретации. Среди пациентов и широкой общественности

осведомленность о ЗПА колебалась от 21% до 61%. Недостаточная осведомленность пациентов и медицинских работников с точки зрения экспертов American Heart Association способствует задержке или недостаточному лечению пациентов с ЗПА.

В Российской Федерации у пациентов с ИБС распространенность МФА крайне высока. Так, по данным исследования Барбараш Л. С. и др., у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, МФА выявлен у 27,5% больных при учете стенозов  $\geq 50\%$  и у 47,4% больных при учете стенозов  $\geq 30\%$  [7]. По данным исследования Седых Д. Ю. и др. [8], у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в 23,2% случаев был верифицирован атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозами до 55%. В исследовании Понасенко А. В. и др. [9] среди обследованных 260 пациентов с ИБС (средний возраст 58 лет) у 69,2% был обнаружен МФА. В исследовании Генкеля В. В. и др. [10] среди 140 пациентов с ИБС в 17,1% было обнаружено тяжелое сочетанное поражение сонных артерий и артерий нижних конечностей (стенозирование  $\geq 50\%$ ).

Однако современных данных, полученных на большом клиническом материале, позволяющих оценить распространенность МФА, своевременность диагностики и адекватность лечения в Российской Федерации, долгое время не было. Сегодня наиболее полная информация по этому вопросу представлена в регистре КАММА. Регистр КАММА представляет самую современную информацию о диагностике и лечении пациентов с ИБС и МФА в Российской Федерации. В регистр включены 2905 пациентов с ИБС, которые в 95,6% имели МФА и почти у половины пациентов имело место поражение трех и более зон артериального русла. Пациенты регистра КАММА в 47% перенесли ИМ с подъемом сегмента ST и/или ИМ без подъема сегмента ST, коронарное шунтирование — 14,1%, чрескожное коронарное вмешательство со стентированием — 40,5%, ишемический инсульт в анамнезе был у 13,6%, транзиторная ишемическая атака — у 12,2%.

Мы впервые имеем возможность оценить факторы риска, течение заболевания, особенности лечения и прогноз в такой большой когорте пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска. Особое внимание привлекают подходы к терапии врачей в реальной клинической практике. Несмотря на высокий процент назначения статинов (92,8%), уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)

и холестерина липопротеидов невысокой плотности у пациентов в регистре КАММА почти в 2 раза выше целевых показателей, что обусловлено низкими дозами препаратов и редким назначением комбинированной гиполипидемической терапии (ГЛТ) (21%). Антитромботическая терапия пациентов также явно недостаточна, только 22,2% получали комбинацию антитромботических препаратов, причем в 8,7% случаев это были пациенты со стабильным течением ИБС, у которых не было в анамнезе ИМ <12 мес. назад.

Таким образом, в 2023г мы не смогли преодолеть ошибки ГЛТ пациентов очень высокого риска, которые мы обсуждали после завершения исследования DA VINCI (EUWide Cross-Sectional Observational Study of LipidModifying Therapy Use in Secondary and Primary Care), где при анализе эффективности назначения ГЛТ у 5888 пациентов из 18 стран Европы было показано, что среди пациентов, получавших ГЛТ для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, лишь 33% достигли целевого уровня ХС ЛНП, установленного в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) от 2019г. Высокоинтенсивную терапию статинами получали только 20% и 38% пациентов очень высокого риска для первичной и вторичной профилактики, соответственно [11]. Надо отметить, что, к сожалению, ГЛТ на современном этапе остается недостаточной в большинстве ев-

Шляhto Е. В., Президент Российского кардиологического общества (РКО), академик РАН, профессор, д.м.н., главный редактор

## Литература/References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4255.
- Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al.; REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010;15(4):259-65. doi:10.1177/1358863X10373299.
- Lin J, Chen Y, Jiang N, et al. Burden of Peripheral Artery Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2019. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868370. doi:10.3389/fcvm.2022.868370.
- Magnani G, Denegri A, Gurgoglione FL, et al. Dual Antiplatelet Therapy or Antiplatelet Plus Anticoagulant Therapy in Patients with Peripheral and Chronic Coronary Artery Disease: An Updated Review. *J Clin Med.* 2023;12(16):5284. doi:10.3390/jcm12165284.
- Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(9):e171-e191. doi:10.1161/CIR.0000000000001005. Erratum in: *Circulation.* 2021;144(9):e193.
- Nickinson ATO, Bridgwood B, Houghton JSM, et al. A systematic review investigating the identification, causes, and outcomes of delays in the management of chronic limb-threatening ischemia and diabetic foot ulceration. *J Vasc Surg.* 2020;71(2):669-681.e2. doi:10.1016/j.jvs.2019.08.229.
- Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV, et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013;(3):4-11. (In Russ.) Барбараш Л. С., Сумин А. Н., Безденежных А. В. и др. Распро-
- страненность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(3):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
- Sedykh DYU, Kazantsev AN, Tarasov RS, et al. Predictors of Progressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients With Myocardial Infarction. *Kardiologiya.* 2019;59(5):36-44. (In Russ.) Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С. и др. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология.* 2019;59(5):36-44. doi:10.18087/cardio.2019.5.10257.
- Ponassenko AV, Khutornaya MV, Sinitskaya AV, Barbarash OL. Regulation of the systemic inflammatory response in patients with multifocal atherosclerosis. *Baikal Medical Journal.* 2023;2(3):80-1. (In Russ.) Понасенко А. В., Хуторная М. В., Сеницкая А. В., Барбараш О. Л. Регуляция системного воспалительного ответа у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Байкальский медицинский журнал.* 2023;2(3):80-1. doi:10.57256/2949-0715-2023-3-80-81.
- Genkel VV, Salashenko AO, Shamaeva TN, et al. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(10):54-62. (In Russ.) Генкель В. В., Салашенко А. О., Шамаева Т. Н. и др. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):54-62. doi:10.26442/00403660.2019.10.000106.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;29:100624. doi:10.1016/j.lanepc.2023.100624.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, лодыжечно-плечевой индекс.

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

Шлякто Е. В. — д. м. н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980. e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

**Keywords:** multifocal atherosclerosis, coronary artery disease, ankle-brachial index.

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

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

**Рукопись получена** 20.03.2024

**Принята к публикации** 06.04.2024



**Для цитирования:** Шлякто Е. В. Мультифокальный атеросклероз в реальной практике кардиолога: что знаем и где должны сконцентрировать усилия. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5845. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5845. EDN AEWJXB

**Received:** 20.03.2024 **Accepted:** 06.04.2024

**For citation:** Shlyakhto E. V. Polyvascular disease in the real practice of a cardiologist: what we know and where efforts should be concentrated. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5845. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5845. EDN AEWJXB



## Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии)

Арутюнов Г. П.<sup>1,2</sup>, Тарловская Е. И.<sup>1,3</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>1,4</sup>, Батлук Т. И.<sup>1</sup>, Козиолова Н. А.<sup>5</sup>, Чесникова А. И.<sup>6</sup>, Васькин А. Ю.<sup>1</sup>, Токмин Д. С.<sup>7</sup>, Бакулин И. Г.<sup>8</sup>, Барбараш О. Л.<sup>9</sup>, Григорьева Н. Ю.<sup>10</sup>, Губарева И. В.<sup>11</sup>, Изможерова Н. В.<sup>12</sup>, Камилова У. К.<sup>13</sup>, Кечеджиева С. Г.<sup>14</sup>, Ким З. Ф.<sup>15,16</sup>, Корягина Н. А.<sup>5,17</sup>, Миронова С. В.<sup>18</sup>, Митьковская Н. П.<sup>19</sup>, Немирова С. В.<sup>3</sup>, Нуриева Л. М.<sup>16</sup>, Петрова М. М.<sup>20</sup>, Полянская Е. А.<sup>5</sup>, Ребров А. П.<sup>21,22</sup>, Сваровская А. В.<sup>23,24</sup>, Смирнова Е. А.<sup>25</sup>, Сугралиев А. Б.<sup>26</sup>, Хомаева Я. Б.<sup>27</sup>, Шавкута Г. В.<sup>6</sup>, Шапошник И. И.<sup>28</sup>, Алиева М. Ю.<sup>13</sup>, Альмуханова А. Б.<sup>26</sup>, Апаркина А. В.<sup>21,22</sup>, Башкинов Р. А.<sup>1,8,29</sup>, Белоусова Л. Н.<sup>8</sup>, Блохина Е. И.<sup>10</sup>, Бочкарева В. О.<sup>20</sup>, Буянова М. В.<sup>10</sup>, Валикулова Ф. Ю.<sup>3,30</sup>, Вендэ А. Д.<sup>23,24</sup>, Гальявич А. С.<sup>15</sup>, Генкель В. В.<sup>28</sup>, Горбунова Е. В.<sup>9,31</sup>, Гордейчук Е. Д.<sup>1,2</sup>, Григоренко Е. А.<sup>19</sup>, Григорьева Е. В.<sup>21,22</sup>, Давыдкин И. Л.<sup>11</sup>, Евдокимов Д. С.<sup>8</sup>, Ермилова А. Н.<sup>1,32,33</sup>, Жангелова Ш. Б.<sup>26</sup>, Жданкина Н. В.<sup>10</sup>, Железняк Е. И.<sup>6</sup>, Ильианок Н. С.<sup>25</sup>, Капсултанова Д. А.<sup>26</sup>, Кароли Н. А.<sup>21,22</sup>, Карташова Е. А.<sup>6</sup>, Кузнецова А. С.<sup>28</sup>, Кумаритова А. Т.<sup>8</sup>, Магдеева Н. А.<sup>21,22</sup>, Макаров С. А.<sup>9</sup>, Мельников Е. С.<sup>1,8,29</sup>, Новикова М. В.<sup>34</sup>, Обухова И. А.<sup>20</sup>, Пономаренко Е. В.<sup>35</sup>, Рубаненко А. О.<sup>11</sup>, Рубаненко О. А.<sup>11</sup>, Рустамова Ф. Е.<sup>26</sup>, Сафроненко В. А.<sup>6</sup>, Сучкова Е. И.<sup>25</sup>, Сычева А. И.<sup>27</sup>, Тагаева Д. Р.<sup>13</sup>, Трубникова М. А.<sup>1,36</sup>, Трунина Т. П.<sup>25,37</sup>, Фролов А. Г.<sup>10</sup>, Хатламджиян В. В.<sup>6</sup>, Хохлова Ю. И.<sup>8</sup>, Чернявина А. И.<sup>18</sup>, Чижова О. Ю.<sup>8</sup>, Шамбатов М. А.<sup>12</sup>, Шнюкова Т. В.<sup>6</sup>, Щукин Ю. В.<sup>11</sup>

**Цель.** Изучение встречаемости и особенностей мультифокального атеросклероза (МФА) в популяции евразийского региона с одним и более ранее установленными локализациями атеросклеротического поражения артериального русла, а также оценка диагностической значимости лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) как маркера МФА.

**Материал и методы.** Всего в основную ветвь регистра КАММА (пациенты с МФА) было включено 1837 пациентов, среди которых 91,6% имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), n=1683. Для дальнейшего анализа группа пациентов с ИБС была объединена с 1222 пациентами, включенными во вторую ветвь регистра — КАММА-кардио и была сформирована популяция пациентов (n=2905), в которой все пациенты имели верифицированную ИБС. Средний возраст пациентов составил 66,0 [59,0; 72,0] лет, мужчин — 60,3%. Состояние периферических артерий оценивали с помощью ультразвукового исследования.

**Результаты.** МФА имел место у 95,6% пациентов с атеросклерозом коронарных артерий: поражение 2 регионов наблюдалось у 51,3% пациентов, 3 регионов — у 37,1%, 4 регионов — у 3,4%, 5 регионов у 2,0%. У 71% пациентов наблюдались стенозы общей сонной артерии, у 68% — стенозы внутренней сонной артерии, у 52% — стенозы артерий нижних конечностей, у 8,3% стенозы почечных и мезентериальных артерий. Диагностическая эффективность ЛПИ для выявления пациентов со стенозами артерий нижних конечностей: чувствительность — 58,0%, специфичность — 83,6%. Качество антитромботической и гиполипидемической терапии было недостаточным.

**Заключение.** У подавляющего большинства (95,6%) пациентов с ИБС в регистре КАММА имел место МФА, из них почти у половины пациентов было поражение трех и более зон артериального русла. В популяции пациентов с ИБС следует активно выявлять пациентов с МФА, используя как минимум определение ЛПИ, и активно проводить современную антитромботическую и гиполипидемическую терапию согласно действующим клиническим рекомендациям.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, лодыжечно-плечевой индекс.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov: NCT05189847.

<sup>1</sup>Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <sup>4</sup>Национальный институт здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера

Минздрава России, Пермь, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>7</sup>Аналитическое агентство "Альфастат", Москва, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>9</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; <sup>12</sup>ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия; <sup>13</sup>ГУ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; <sup>14</sup>ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия; <sup>15</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия; <sup>16</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница № 7 им. М. Н. Садыхова, Казань, Россия; <sup>17</sup>ООО "Клиника женского здоровья", Пермь, Россия; <sup>18</sup>БУЗ ПК Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн, Пермь, Россия; <sup>19</sup>ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь; <sup>20</sup>КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича, Красноярск, Россия; <sup>21</sup>ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>22</sup>ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов, Россия; <sup>23</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия; <sup>24</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия; <sup>25</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия; <sup>26</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; <sup>27</sup>БУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля, Пермь, Россия; <sup>28</sup>ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия; <sup>29</sup>СПб ГБУЗ Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия; <sup>30</sup>БУЗ Нижегородской области Городская поликлиника № 31 Советского района, Нижний Новгород, Россия; <sup>31</sup>БУЗ Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша, Кемерово, Россия; <sup>32</sup>"Клиника Фомина Мичуринский", Москва, Россия; <sup>33</sup>"Клиника Фомина Долгоруковская", Москва, Россия; <sup>34</sup>БУЗ Ставропольского края Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь, Россия; <sup>35</sup>ООО "Формула здоровья", Краснодар, Россия; <sup>36</sup>ООО "Клиника Доктора Фомина", Сочи, Россия; <sup>37</sup>БУЗ Рязанской области Городская клиническая больница № 11, Рязань, Россия.

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, президент Ассоциации, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета

та, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, вице-президент Ассоциации, зав. кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор, член совета Правления Ассоциации, FEFIM, FESC, профессор Национального Института Здоровья им. акад. С. Авдалбеяна, почетный профессор Национального медицинского университета Казахстана, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Батлук Т. И.\* — к.м.н., ведущий медицинский советник Ассоциации, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, член Президиума Правления РКО, член Правления ОССН, член Правления НОА, член Правления Ассоциации, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Васкин А. Ю. — менеджер проектов Ассоциации, ORCID: 0009-0008-3964-7940, Токмин Д. С. — руководитель аналитического агентства "АльфаСтат", ORCID: 0000-0003-1959-5940, Бакулин И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Барбараш О. Л. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., руководитель центра, и.о. зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Изможерова Н. В. — д.м.н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7826-9657, **Камилова У. К.** — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1190-7391, Кечеджиева С. Г. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и реабилитации с курсом гериатрии, ORCID: 0000-0002-1292-4054, Ким З. Ф. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Корягина Н. А. — главный врач ООО "Клиника женского здоровья", д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Главный внештатный терапевт Минздрава Пермского края, ORCID: 0000-0001-5980-2364, Миронова С. В. — к.м.н., доцент, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1788-4282, Митьковская Н. П. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и внутренних болезней учреждения образования, ORCID: 0000-0002-9088-721X, Немирова С. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б. А. Королева, ORCID: 0000-0003-0142-6620, Нуриева Л. М. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-1762-9492, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Полянская Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Сваровская А. В. — д.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Сугралиев А. Б. — к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Ховаева Я. Б. — зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, профессор, ORCID: 0000-0003-1186-3867, Шавкута Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), врач-гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0003-4160-8154, Шапошник И. И. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Алиева М. Ю. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0827-5749, Альмуханова А. Б. — доцент кафедры внутренних болезней, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9204-4323, Апаркина А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Башкинов Р. А. — медицинский советник; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, врач-ревматолог, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Белоусова Л. Н. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0003-4778-1767, Блохина Е. И. — врач-кардиолог, ассистент кафедры клинической медицины Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-8234-3151, Бочкарева В. О. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-5345-5418, Буянова М. В. — к.м.н., терапевт, кардиолог, ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1130-9172, Валикулова Ф. Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и кардиологии, зам. декана факультета сетевых образовательных программ, врач-кардиолог высшей аттестационной категории, ORCID: 0000-0002-1264-2313, Вендэ А. Д. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8661-4799, Галаявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Горбунова Е. В. — д.м.н., в.н.с., зав. поликлиникой, ORCID: 0000-0002-2327-2637, Гордейчук Е. Д. — медицинский советник, ординатор Ассоциации, ORCID: 0000-0002-6334-907X, Григоренко Е. А. — зам. директора по международному сотрудничеству и аналитической работе, ORCID: 0000-0002-8120-6267, Григорьева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4318-4247, Евдокимов Д. С. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ермилова А. Н. — врач-психиатр, психотерапевт, главный медицинский советник Ассоциации, ORCID: 0000-0002-5704-697X, Жангелова Ш. Б. — профессор кафедры внутренних болезней, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-3702-5642, Жданкина Н. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0003-1109-3268, Железняк Е. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5165-1044, Ильянок Н. С. — ординатор кафедры внутренних болезней, врач-терапевт участковый, ORCID: 0000-0001-5044-8274, Капсултанова Д. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1449-4438, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Карташова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-0912-2568, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кумаритова А. Т. — ординатор 2 года обучения по специальности "Терапия" кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0001-6374-3328, Магдеева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Макаров С. А. — д.м.н., зав. лабораторией моделирования управленческих технологий, главный врач, ORCID: 0000-0003-4649-2947, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда; врач-ревматолог, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Новикова М. В. — врач-кардиолог, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3740-918X, Обухова И. А. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-3286-4335, Пономаренко Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рустамова Ф. Е. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5259-6171, Сафроненко В. А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6965-5019, Сучкова Е. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7997-0338, Сычева А. И. — аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0009-0002-8955-7691, Тагаева Д. Р. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-4337-6828, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Трунина Т. П. — зам. главного врача по медицинской части, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2946-201X, Фролов А. Г. — анестезиолог реаниматолог ОПИТ ОКС Городской клинической больницы № 5, преподаватель кафедры клинической медицины института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-7383-0011, Хатламаджиян В. В. — студент 6 курса ЛПФ, лаборант кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-8217-0091, Хохлова Ю. И. — ординатор 2 года обучения по специальности "Терапия" кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0003-3789-4813, Чернявина А. И. — врач-кардиолог, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0051-6694, Чижова О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-1716-7654, Шамбатова М. А. — врач-терапевт, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7312-415X, Шнюкова Т. В. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3932-868X, Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tbatluk@euat.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, АСК — ацетилсалициловая кислота, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КАММА — Клинический регистр по изучению популяции пАциентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МФА — мультифокальный атеросклероз, РФ — Российская Федерация, СА — сонная артерия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 19.03.2024  
Рецензия получена 23.04.2024  
Принята к публикации 08.04.2024



Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И., Васькин А.Ю., Токмин Д.С., Бакулин И.Г.,

Барбараш О.Л., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Изможерова Н.В., Камиллова У.К., Кечеджиева С.Г., Ким З.Ф., Корягина Н.А., Миронова С.В., Митковская Н.П., Немирова С.В., Нуриева Л.М., Петрова М.М., Полянская Е.А., Ребров А.П., Сваровская А.В., Смирнова Е.А., Сугралиев А.Б., Ховаева Я.Б., Шавкута Г.В., Шапошник И.И., Алиева М.Ю., Альмуханова А.Б., Апаркина А.В., Башкинов Р.А., Белоусова Л.Н., Блохина Е.И., Бочкарева В.О., Буянова М.В., Валикулова Ф.Ю., Вендэ А.Д., Галевич А.С., Генкель В.В., Горбунова Е.В., Гордейчук Е.Д., Григоренко Е.А., Григорьева Е.В., Давыдкин И.Л., Евдокимов Д.С., Ермилова А.Н., Жангелова Ш.Б., Жданкина Н.В., Железняк Е.И., Ильянок Н.С., Капсултанова Д.А., Кароли Н.А., Карташова Е.А., Кузнецова А.С., Кумаритова А.Т., Магдеева Н.А., Макаров С.А., Мельников Е.С., Новикова М.В., Обухова И.А., Пономаренко Е.В., Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Рустамова Ф.Е., Сафроненко В.А., Сучкова Е.И., Сычева А.И., Тагаева Д.Р., Трубникова М.А., Трунина Т.П., Фролов А.Г., Хатламаджиян В.В., Хохлова Ю.И., Черныгина А.И., Чижова О.Ю., Шамбатов М.А., Шнюкова Т.В., Щукин Ю.В. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пАциентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5837. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5837. EDN AZMGQZ

## Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries)

Arutyunov G. P.<sup>1,2</sup>, Tarlovskaya E. I.<sup>1,3</sup>, Arutyunov A. G.<sup>1,4</sup>, Batluk T. I.<sup>1</sup>, Koziołova N. A.<sup>5</sup>, Chesnikova A. I.<sup>6</sup>, Vaskin A. Y.<sup>1</sup>, Tokmin D. S.<sup>7</sup>, Bakulin I. G.<sup>8</sup>, Barbarash O. L.<sup>9</sup>, Grigoryeva N. U.<sup>10</sup>, Gubareva I. V.<sup>11</sup>, Izmozhherova N. V.<sup>12</sup>, Kamilova U. K.<sup>13</sup>, Kechedzhieva S. G.<sup>14</sup>, Kim Z. F.<sup>15,16</sup>, Koriagina N. A.<sup>5,17</sup>, Mironova S. V.<sup>18</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>19</sup>, Nemirova S. V.<sup>3</sup>, Nurieva L. M.<sup>16</sup>, Petrova M. M.<sup>20</sup>, Polyanskaya E. A.<sup>5</sup>, Rebrov A. P.<sup>21,22</sup>, Svarovskaya A. V.<sup>23,24</sup>, Smirnova E. A.<sup>25</sup>, Sugraliev A. B.<sup>26</sup>, Khovaeva Y. B.<sup>27</sup>, Shavkuta G. V.<sup>6</sup>, Shaposhnik I. I.<sup>28</sup>, Alieva M. Y.<sup>13</sup>, Almukhanova A. B.<sup>26</sup>, Aparkina A. V.<sup>21,22</sup>, Bashkinov R. A.<sup>1,8,29</sup>, Belousova L. N.<sup>8</sup>, Blokhina E. I.<sup>10</sup>, Bochkareva V. O.<sup>20</sup>, Buianova M. V.<sup>10</sup>, Valikulova F. Y.<sup>3,30</sup>, Vende A. D.<sup>23,24</sup>, Galyavich A. S.<sup>15</sup>, Genkel V. V.<sup>28</sup>, Gorbunova E. V.<sup>9,31</sup>, Gordeychuk E. D.<sup>1,2</sup>, Grigorenko E. A.<sup>19</sup>, Grigoryeva E. V.<sup>21,22</sup>, Davydkin I. L.<sup>11</sup>, Evdokimov D. S.<sup>8</sup>, Ermilova A. N.<sup>1,32,33</sup>, Zhangelova S. B.<sup>26</sup>, Zhdankina N. V.<sup>10</sup>, Zheleznyak E. I.<sup>6</sup>, Ilyanok N. S.<sup>25</sup>, Kapsultanova D. A.<sup>26</sup>, Karoli N. A.<sup>21,22</sup>, Kartashova E. A.<sup>6</sup>, Kuznetsova A. S.<sup>28</sup>, Kumaritova A. T.<sup>8</sup>, Magdeeva N. A.<sup>21,22</sup>, Makarov S. A.<sup>9</sup>, Melnikov E. S.<sup>1,8,29</sup>, Novikova M. V.<sup>34</sup>, Obukhova I. A.<sup>20</sup>, Ponomarenko E. V.<sup>35</sup>, Rubanenko A. O.<sup>11</sup>, Rubanenko O. A.<sup>11</sup>, Rustamova F. E.<sup>26</sup>, Safronenko V. A.<sup>6</sup>, Suchkova E. I.<sup>25</sup>, Sycheva A. I.<sup>27</sup>, Tagaeva D. R.<sup>13</sup>, Trubnikova M. A.<sup>1,36</sup>, Trunina T. P.<sup>25,27</sup>, Frolov A. G.<sup>10</sup>, Khatlamadzhian V. V.<sup>6</sup>, Khokhlova Y. I.<sup>8</sup>, Chernyavina A. I.<sup>18</sup>, Chizhova O. Y.<sup>8</sup>, Shambatov M. A.<sup>12</sup>, Shnyukova T. V.<sup>6</sup>, Shchukin Y. V.<sup>11</sup>

**Aim.** To investigate the prevalence and characteristics of polyvascular disease in the Eurasian region's population with one or more previously established locations of atherosclerotic arterial damage, and to evaluate the diagnostic importance of the ankle-brachial index (ABI) as a marker for polyvascular disease (PVD).

**Material and methods.** A total of 1837 patients were included in the main branch of the KAMMA registry (patients with PVD), among which 91,6% had coronary artery disease (CAD) (n=1683). For further analysis, the group of patients with CAD was combined with 1222 patients included in the second branch of the registry — KAMMA-cardio, forming a patient population (n=2905), in which all patients had verified CAD. The mean age of patients was 66,0 [59,0; 72,0] years, with 60,3% being male. Peripheral arteries was assessed using ultrasound examination.

**Results.** PVD was present in 95,6% of patients with coronary atherosclerosis: dual-region involvement was observed in 51,3% of patients, three-region involvement in 37,1%, four-region involvement in 3,4%, and five-region involvement in 2,0%. Stenoses of the common carotid artery were observed in 71% of patients, internal carotid artery — in 68%, lower limb artery — in 52%, and renal and mesenteric artery — in 8,3%. There were following diagnostic effectiveness of the ABI for detecting patients with lower limb artery stenosis was: sensitivity — 58,0%, specificity — 83,6%. The quality of antithrombotic and lipid-lowering therapy was insufficient.

**Conclusion.** In the overwhelming majority (95,6%) of patients with CAD in the KAMMA registry, PVD was revealed, with nearly half of the patients having involvement in three or more arterial zones. In the patient population with CAD, there should be an active effort to identify patients with PVD, using at least the ABI determination and active modern antithrombotic and lipid-lowering therapy according to current clinical guidelines.

**Keywords:** polyvascular disease, multifocal atherosclerosis, coronary artery disease, ankle-brachial index.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** ClinicalTrials.gov: NCT05189847.

<sup>1</sup>Eurasian Association of Internal Medicine, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>4</sup>S. Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; <sup>5</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia; <sup>6</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>7</sup>Alphastat Analytics Agency, Angarsk, Russia; <sup>8</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; <sup>9</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; <sup>10</sup>Lobachevsky National Research University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>11</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia; <sup>12</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; <sup>13</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; <sup>14</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; <sup>15</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia; <sup>16</sup>City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia; <sup>17</sup>LLC "Women's Health Clinic", Perm, Russia; <sup>18</sup>Perm Regional Hospital for Veterans War, Perm, Russia; <sup>19</sup>Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus; <sup>20</sup>N. S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russia; <sup>21</sup>V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia; <sup>22</sup>Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; <sup>23</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia; <sup>24</sup>Tomsk National

Research Medical Center, Tomsk, Russia; <sup>25</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; <sup>26</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; <sup>27</sup>F. C. Gral City Clinical Hospital № 2, Perm, Russia; <sup>28</sup>South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; <sup>29</sup>Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint-Petersburg, Russia; <sup>30</sup>City Polyclinic № 31 of Sovetsky District, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>31</sup>L. S. Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia; <sup>32</sup>Fomin's Clinic Michurinsky, Moscow, Russia; <sup>33</sup>Fomin's Clinic Dolgorukovskaya, Moscow, Russia; <sup>34</sup>Stavropol Regional Cardiology Center, Stavropol, Russia; <sup>35</sup>Health Formula, Krasnodar, Russia; <sup>36</sup>Dr. Fomin's Clinic, Sochi, Russia; <sup>37</sup>City Clinical Hospital № 11, Ryazan, Russia.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Batluk T. I.\* ORCID: 0000-0002-0210-2321, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Vaskin A. Y. ORCID: 0009-0008-3964-7940, Tokmin D. S. ORCID: 0000-0003-1959-5940, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Grigoryeva N. U. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Izmozherova N. V. ORCID: 0000-0001-7826-9657, **Kamilova U. K.** ORCID: 0000-0002-1190-7391, Kechedzhieva S. G. ORCID: 0000-0002-1292-4054, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Koriagina N. A. ORCID: 0000-0001-5980-2364, Mironova S. V. ORCID: 0000-0002-1788-4282, Mitkovskaya N. P. ORCID: 0000-0002-9088-721X, Nemirova S. V. ORCID: 0000-0003-0142-6620, Nurieva L. M. ORCID: 0000-0002-1762-9492, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Khovaeva Y. B. ORCID: 0000-0003-1186-3867, Shavkuta G. V. ORCID: 0000-0002-4160-8154, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Alieva M. Y. ORCID: 0000-0003-0827-5749, Almukhanova A. B. ORCID: 0000-0001-9204-4323, Aparkina A. V. ORCID: 0000-0001-8463-2379, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Belousova L. N. ORCID: 0000-0003-4778-1767, Blokhina E. I. ORCID: 0000-0001-8234-3151, Bochkareva V. O. ORCID: 0000-0002-5345-5418, Buianova M. V. ORCID: 0000-0002-1130-9172, Valikulova F. Y. ORCID: 0000-0002-1264-2313, Vende A. D. ORCID: 0000-0001-8661-4799, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Gorbunova E. V. ORCID: 0000-0002-2327-2637, Gordeychuk E. D. ORCID: 0000-0002-6334-907X, Grigorenko E. A. ORCID: 0000-0002-8120-6267, Grigoryeva E. V. ORCID: 0000-0001-6064-560X, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0002-4318-4247, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ermilova A. N. ORCID: 0000-0002-5704-697X, Zhangelova S. B. ORCID: 0000-0003-3702-5642, Zhdankina N. V. ORCID: 0000-0003-1109-3268, Zheleznyak E. I. ORCID: 0000-0002-5165-1044, Ilyanok N. S. ORCID: 0000-0001-5044-8274, Kapsultanova D. A. ORCID: 0000-0003-1449-4438, Karoli N. A. ORCID: 0000-0002-7464-826X,

Kartashova E. A. ORCID: 0000-0003-0912-2568, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kumaritova A. T. ORCID: 0000-0001-6374-3328, Magdeeva N. A. ORCID: 0000-0002-6397-3542, Makarov S. A. ORCID: 0000-0003-4649-2947, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Novikova M. V. ORCID: 0000-0002-3740-918X, Obukhova I. A. ORCID: 0000-0002-3286-4335, Ponomarenko E. V. ORCID: none, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rustamova F. E. ORCID: 0000-0002-5259-6171, Safronenko V. A. ORCID: 0000-0002-6965-5019, Suchkova E. I. ORCID: 0000-0002-7997-0338, Sycheva A. I. ORCID: 0009-0002-8955-7691, Tagaeva D. R. ORCID: 0000-0003-4337-6828, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Trunina T. P. ORCID: 0000-0002-2946-201X, Frolov A. G. ORCID: 0000-0001-7383-0011, Khatlamadzhiyan V. V. ORCID: 0000-0002-8217-0091, Khokhlova Y. I. ORCID: 0000-0003-3789-4813, Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694, Chizhova O. Y. ORCID: 0000-0002-1716-7654, Shambatov M. A. ORCID: 0000-0001-7312-415X, Shnyukova T. V. ORCID: 0000-0003-3932-868X, Shchukin Y. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356.

\*Corresponding author:  
tbatluk@euat.ru

**Received:** 19.03.2024 **Revision Received:** 23.03.2024 **Accepted:** 08.04.2024

**For citation:** Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Batluk T. I., Koziolova N. A., Chesnikova A. I., Vaskin A. Y., Tokmin D. S., Bakulin I. G., Barbarash O. L., Grigoryeva N. U., Gubareva I. V., Izmozherova N. V., Kamilova U. K., Kechedzhieva S. G., Kim Z. F., Koriagina N. A., Mironova S. V., Mitkovskaya N. P., Nemirova S. V., Nurieva L. M., Petrova M. M., Polyanskaya E. A., Rebrov A. P., Svarovskaya A. V., Smirnova E. A., Sugraliev A. B., Khovaeva Y. B., Shavkuta G. V., Shaposhnik I. I., Alieva M. Y., Almukhanova A. B., Aparkina A. V., Bashkinov R. A., Belousova L. N., Blokhina E. I., Bochkareva V. O., Buianova M. V., Valikulova F. Y., Vende A. D., Galyavich A. S., Genkel V. V., Gorbunova E. V., Gordeychuk E. D., Grigorenko E. A., Grigoryeva E. V., Davydkin I. L., Evdokimov D. S., Ermilova A. N., Zhangelova S. B., Zhdankina N. V., Zheleznyak E. I., Ilyanok N. S., Kapsultanova D. A., Karoli N. A., Kartashova E. A., Kuznetsova A. S., Kumaritova A. T., Magdeeva N. A., Makarov S. A., Melnikov E. S., Novikova M. V., Obukhova I. A., Ponomarenko E. V., Rubanenko A. O., Rubanenko O. A., Rustamova F. E., Safronenko V. A., Suchkova E. I., Sycheva A. I., Tagaeva D. R., Trubnikova M. A., Trunina T. P., Frolov A. G., Khatlamadzhiyan V. V., Khokhlova Y. I., Chernyavina A. I., Chizhova O. Y., Shambatov M. A., Shnyukova T. V., Shchukin Y. V. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5837. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5837. EDN AZMGQZ

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертельных исходов, представляют проблему № 1 для здоровья населения большинства стран. Известно, что одним из факторов, повышающих риск пациентов с ИБС, является мультифокальный атеросклероз (МФА), т.е. атеросклеротическое поражение  $\geq 2$  зон артериального русла [1, 2]. К сожалению, в реальной клинической практике далеко не всегда оценивается возможность возникновения МФА у пациентов с ИБС в силу различных причин, в т.ч. в связи с нехваткой времени приема и/или низкой осведомленностью врачей о значимости и методах диагностики МФА [3, 4]. С другой стороны, пациенты с ИБС и МФА с учетом высокого риска ишемических событий требуют усиления антитромботической и гиполипидемической терапии (ГЛТ) [5, 6].

Таким образом, изучение встречаемости МФА у пациентов с ИБС в реальной клинической практике и оценка диагностической эффективности лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) для выявления МФА в целом и для диагностики атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (АНК), в частности, является актуальным.

Регистр, решающий эту задачу, позволит привлечь внимание практических врачей (кардиологов и терапевтов) к МФА как фактору риска "больших" сердечно-сосудистых событий и повысит их осведомленность о методах диагностики и лечения этой категории пациентов.

Целью работы являлось изучение встречаемости и особенностей МФА в популяции евразийского региона с  $\geq 1$  ранее установленными локализациями атеросклеротического поражения артериального

## Ключевые моменты

- 95,6% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют атеросклеротическое поражение сосудистого русла другой локализации и почти у половины пациентов это поражение трех и более зон, среди которых наиболее частыми являются — общая и внутренняя сонные артерии и артерии нижних конечностей.
- 72,8% с мультифокальным атеросклерозом (МФА) перенесли "большие" сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака.
- Несмотря на очень высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с ИБС и МФА качество антитромботической и гиполипидемической терапии является недостаточным.

## Key messages

- 95,6% of patients with coronary artery disease have atherosclerosis involving different locations, and nearly half of them — three or more zones, the most common of which are the common and internal carotid arteries and arterial lesions of the extremities.
- 72,8% of individuals with polyvascular disease experienced major cardiovascular events, including myocardial infarction, ischemic stroke, and transient ischemic attack.
- Despite the very high cardiovascular risk in patients with coronary artery disease and polyvascular disease, the quality of antithrombotic and hypolipidemic therapy is insufficient.

русла, а также оценка диагностической значимости ЛПИ как маркера МФА.

## Материал и методы

КАММА (ClinicalTrials.gov: NCT05189847) представляет собой международный мультицентровой неинтервенционный проспективный регистр реальной клинической практики, организованный и проведенный Евразийской Ассоциацией Терапевтов. В основную ветвь регистра включались мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше с подтвержденным атеросклерозом в  $\geq 2$  артериальных бассейнах, а также с наличием  $\geq 1$  факторов риска атеросклероза: избыточная масса тела, нарушения углеводного и/или липидного обмена, курение сигарет, хроническая болезнь почек  $\geq 3$ а стадии (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/м<sup>2</sup>). В регистр вошли пациенты, находящиеся под наблюдением кардиологов, ведущих амбулаторный прием.

Дизайном было предусмотрено выделение второй ветви регистра, названной КАММА-кардио, куда включались пациенты с исходно подтвержденным методом коронароангиографии (КАГ) атеросклеротическим поражением коронарного бассейна с наличием различных клинических вариантов ИБС (типичная стенокардия, перенесенный острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных артерий).

Дата начала набора пациентов — 01.02.2022, завершение набора 27.11.2022; планируемый период наблюдения — 1 год. 28 исследовательских центров располагались в 7 федеральных округах Российской Федерации (РФ) (Приволжский, Северо-Западный, Северо-Кавказский, Сибирский, Уральский, Цент-

ральный, Южный), а также в Республике Казахстан, Республике Узбекистан и Республике Беларусь.

Подробное описание дизайна регистра КАММА изложено в предыдущей публикации [7]. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом "РНМУ им. Н.И. Пирогова" для исследовательских центров в РФ (Протокол № 212 от 22.11.2021) и локальными этическими комитетами исследовательских центров, находящихся не на территории РФ.

ЛПИ, согласно общепринятым алгоритмам, измерялся ручным или автоматизированным способом с обеих сторон. Низким считали уровень ЛПИ  $\leq 0,9$ , нормальным —  $1,4 > \text{ЛПИ} > 0,9$  и высоким —  $\geq 1,4$ .

При анализе популяции пациентов основной ветви регистра КАММА было выяснено, что она включает в себя 91,6% пациентов с ИБС. В связи с этим исследовательской группой было принято решение об объединении данных 91,6% пациентов с ИБС основной ветви регистра КАММА с данными пациентов ветви КАММА-кардио.

**Статистический анализ.** Обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистических пакетов Python (statsmodels, stats, matplotlib). Ввиду того, что все числовые переменные, анализируемые в рамках публикации, значимо отклонялись от нормального распределения по итогам графического анализа и теста Шапиро-Уилка, в дальнейшем использовались непараметрические тесты. В качестве описательных статистик для числовых переменных использовались медианы (Me), интервалы и межквартильные размахи; для категориальных — частоты. Анализ взаимосвязей формата "категориальная переменная — категориальная переменная" проводился с применением критерия Хи-квадрат, анализ взаимосвязей типа "числовая переменная — числовая переменная" осуществлялся с использова-

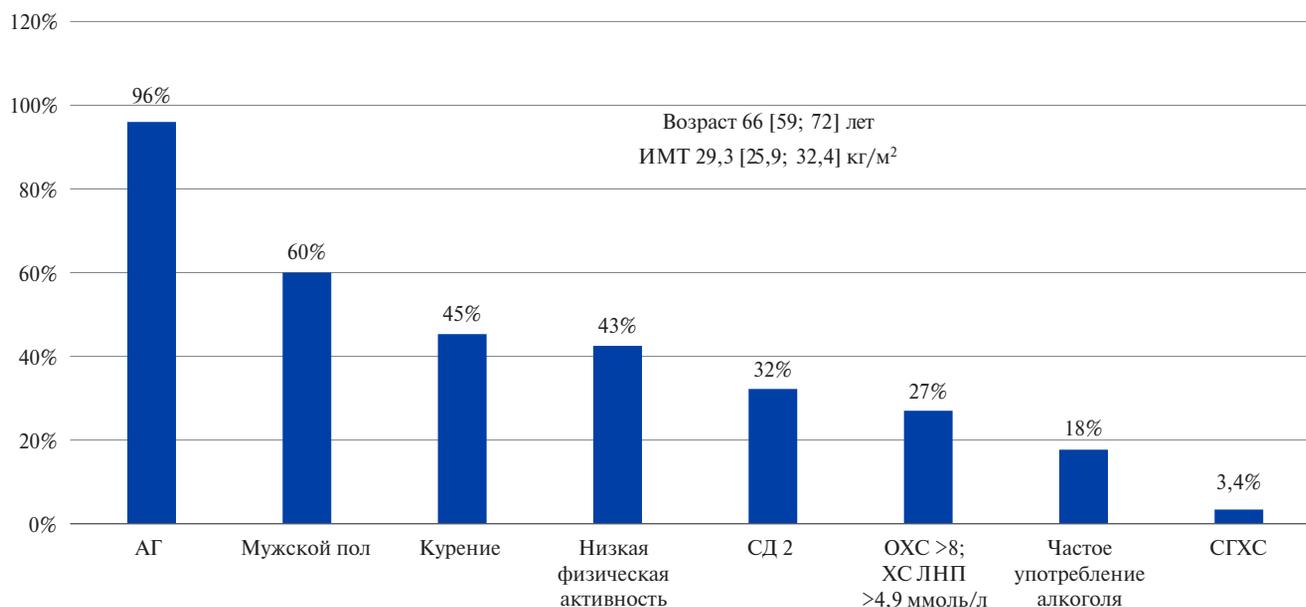


Рис. 1. Встречаемость факторов ССР в популяции пациентов регистра КАММА.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

нием ранговой корреляции Спирмена. Сравнение независимых групп по числовым показателям проводилось с использованием критериев Манна-Уитни и в случае  $\geq 3$  групп — Краскела-Уоллиса. Все сравнения проводились на уровне значимости  $p=0,05$ . Апостериорные сравнения проводились с применением поправки Холма.

### Результаты

Всего в основную ветвь регистра КАММА (пациенты с МФА) было включено 1837 пациентов, среди которых 91,6% имели ИБС ( $n=1683$ ). Для дальнейшего анализа группа пациентов с ИБС была объединена с 1222 пациентами, включенными в КАММА-кардио. Таким образом, сформирована популяция пациентов ( $n=2905$ ), в которой все пациенты имели верифицированную ИБС.

#### Характеристика пациентов

Средний возраст пациентов составил 66,0 [59,0; 72,0] лет, мужчин — 60,3%. Встречаемость факторов риска в популяции регистра КАММА представлена на рисунке 1. Обращает на себя внимание, что 96% пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), причем АГ 1 степени была только у 16,1% пациентов, 2 степени — у 29,4%, а у большинства пациентов (54,5%) встречалась АГ 3 степени. У 32% пациентов был сахарный диабет 2 типа со средним уровнем гликированного гемоглобина — 6,4 [5,7; 7,2]%, у 27% пациентов наблюдалась тяжелая дислипидемия с повышением уровня общего холестерина  $>8$  ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)  $>4,9$  ммоль/л, у 3,4% была диагностирована

семейная гиперхолестеринемия, и почти половина пациентов сообщили о курении (45%) и низком уровне физической активности (43%).

Средний уровень общего холестерина составил 4,9 [4,0; 6,0] ммоль/л, ХС ЛНП — 2,7 [2,0; 3,62] ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности — 1,19 [0,99; 1,42] ммоль/л, триглицеридов — 1,5 [1,1; 2,1] ммоль/л, холестерина липопротеидов невысокой плотности — 3,59 [2,69; 4,54] ммоль/л.

#### Клинические проявления МФА

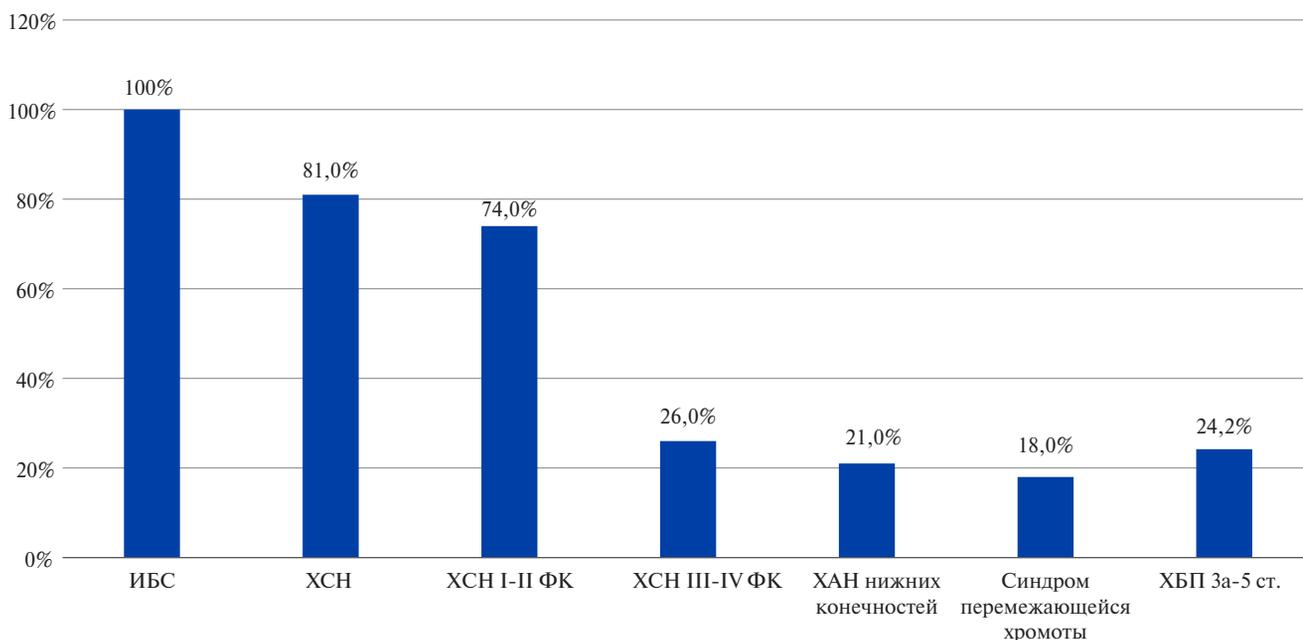
Клинические проявления ИБС имели место у 100% пациентов, хроническая сердечная недостаточность была диагностирована у 81%, из них I-II функциональный класс имели 74% пациентов, III-IV функциональный класс — 26%. Хроническая болезнь почек  $\geq 3$ а стадии наблюдалась у 24,2%. Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей была диагностирована у 21% пациентов, синдром перемежающейся хромоты — у 18% (рис. 2).

Перенесли инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и/или ИМ без подъема сегмента ST — 47,0% пациентов, коронарное шунтирование — 14,1%, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием — 40,5%, ишемический инсульт в анамнезе был у 13,6%, транзиторная ишемическая атака — у 12,2% (рис. 3).

#### Инструментальная верификация МФА

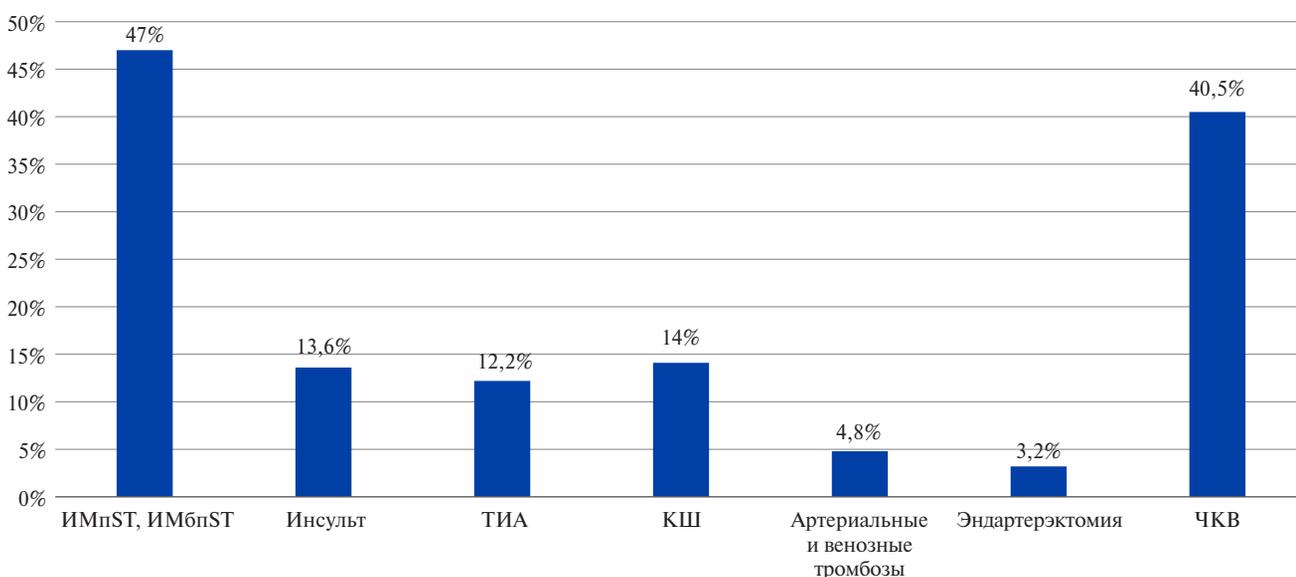
КАГ была проведена 92,4% пациентов, у остальных 7,6% пациентов в анамнезе был ИМ с подъемом сегмента ST, и отсутствовали данные о КАГ.

Среди пациентов, которым была проведена КАГ, большинство (42%) имели поражение трёх коро-



**Рис. 2.** Сердечно-сосудистые заболевания и синдромы в популяции пациентов регистра КАММА.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХАН — хроническая артериальная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



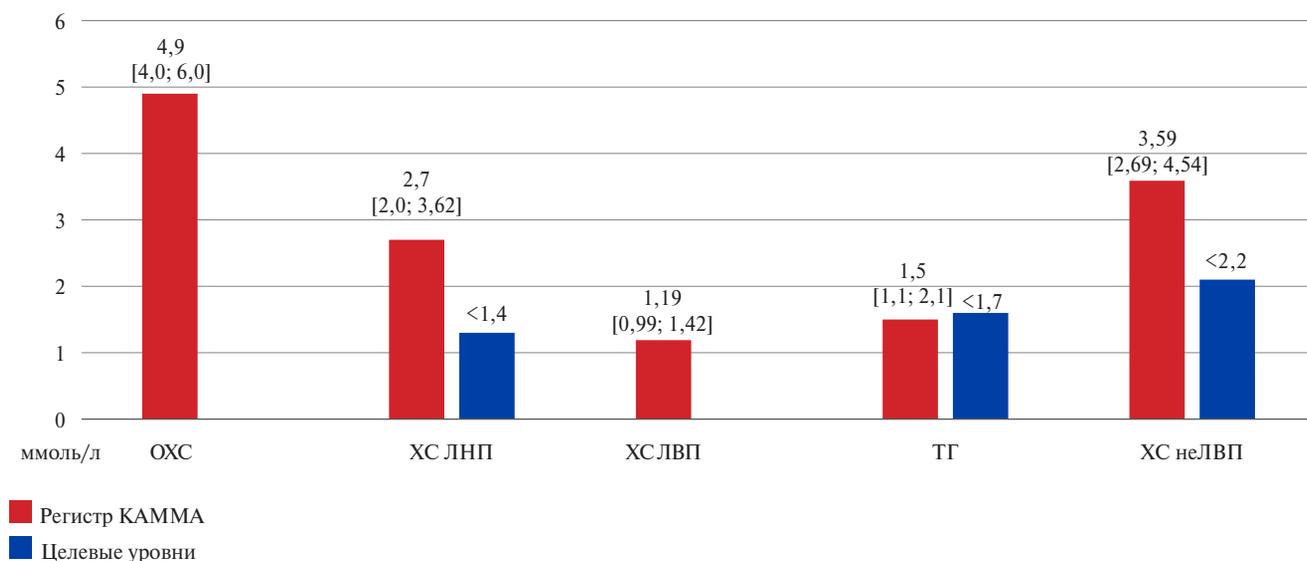
**Рис. 3.** Большие сердечно-сосудистые события и реваскуляризация у пациентов регистра КАММА.

**Сокращения:** ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, КШ — коронарное шунтирование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

нарных артерий, 34,4% — поражение двух артерий и 23,6% — одной коронарной артерии. У 91,3% наблюдался обструктивный атеросклероз коронарных артерий (стенозы  $\geq 50\%$ ) и у 8,7% — неструктивный атеросклероз. Средняя величина максимального стеноза коронарных артерий составила 80,0 [60,0; 90,0]%. Состояние периферических артерий оценивали с помощью ультразвукового исследования. Данные, подлежащие регистрации, включали скорость крово-

тока, наличие или отсутствие артериальных бляшек (простых или комплексных), процент стеноза. МФА имел место у 95,6% пациентов с атеросклерозом коронарных артерий: поражение двух регионов артериального русла наблюдалось у 51,3% пациентов, трёх регионов — у 37,1%, четырёх регионов — у 3,4%, пяти регионов у 2,0%.

У 71% пациентов наблюдались стенозы общей сонной артерии (СА), у 68% — стенозы внутренней



**Рис. 4.** Показатели липидного спектра у пациентов регистра КАММА и целевые показатели согласно клиническим рекомендациям (РКО — 2023г).  
**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ХС неЛВП — холестерин не липопротеидов высокой плотности.

СА, у 52% — стенозы АНК, у 8,3% стенозы почечных и мезентериальных артерий. Средняя величина стеноза общей СА составляла 35,0 [27,0; 45,0]%, для стеноза внутренней СА — 37,5 [30,0; 50,0]%, для АНК — 40,0 [30,0; 60,0]%

#### ЛПИ в популяции пациентов регистра КАММА

Всем пациентам был определен ЛПИ, нормальная величина ЛПИ ( $1,4 > \text{ЛПИ} > 0,9$ ) была у 59%, сниженный ЛПИ ( $\leq 0,9$ ) наблюдался у 39,8%, повышенный ЛПИ ( $\geq 1,4$ ) — у 1,2%. Была определена диагностическая эффективность ЛПИ для выявления пациентов с атеросклерозом АНК: чувствительность — 58,0%, специфичность — 83,6%, прогностичность положительного результата — 98,1%, прогностичность отрицательного результата — 12,0%. Диагностическая эффективность ЛПИ для выявления пациентов с МФА: чувствительность — 44,4%, специфичность — 83,6%, прогностичность положительного результата — 83,6%, прогностичность отрицательного результата — 6,5%.

#### ГЛТ

Получали статины 92,8% пациентов, из них суточную дозу, соответствующую терапии высокой интенсивности (аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг), получали только 53,7% пациентов. Терапию статинами умеренной интенсивности получали 46,3%. Чаще всего пациенты принимали аторвастатин (66%), реже — розувастатин (31,9%), симвастатин (1,3%) и питавастатин (0,7%).

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты получали 11,2%, эзетимиб — 8,4%, фибраты получали 2,9% пациентов, антитела к PCSK9 — 1,4%. Комбинированную ГЛТ получали только 21% паци-

ентов. Достигнутые уровни ХС ЛНП и холестерина липопротеидов невысокой плотности почти в 2 раза превышали целевые показатели (рис. 4).

#### Антитромботическая терапия

Монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) получали 78% пациентов, комбинированную терапию АСК и клопидогрелом получали 11,1%, АСК в сочетании с низкими дозами ривароксабана (2,5 мг × 2 раза) среди пациентов с синусовым ритмом получали 8,7%, комбинацию АСК с тикагрелором получали 2,4%. Таким образом, комбинированную анти тромботическую терапию получали всего 22,2% пациентов.

#### Терапия коморбидных заболеваний

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы получали 90,6% пациентов, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 54,1%, сартаны — 32,3%, валсартан/сакубитрил — 4,2%. Бета-адреноблокаторы получали 72,1%, блокаторы кальциевых каналов — 34,3%. Триметазидин получали 12,5%, пролонгированные нитраты — 7,6%, ранолазин — 3,6%, никорандил — 1,5%.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали метформин в 63,3% случаев, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа — 27,3%, инсулинотерапию — 24,7%, препараты сульфонилмочевины — 17,5%, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 — 7,6%, агонисты рецепторов глюкоподобного пептида-1 — 1,6%.

#### Обсуждение

В регистре КАММА подавляющее большинство (95,6%) пациентов с атеросклерозом коронарных артерий имели атеросклеротическое поражение ар-

териального русла другой локализации, и у почти половины пациентов — это поражение  $\geq 3$  артериальных бассейнов. По данным других регистров частота встречаемости МФА у пациентов с ИБС колеблется от 25,3% [8] до 49,7% [9, 10].

По данным регистра CRUSADE [8], включившего 34205 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, у 25,3% имел место МФА с поражением АНК и/или церебрального русла. По сравнению с группой с поражением только коронарных артерий, пациенты с МФА имели большее бремя сопутствующих заболеваний, реже подвергались реваскуляризации и реже получали рекомендованное при выписке лечение. Трехлетняя смертность нарастала при увеличении количества пораженных артериальных бассейнов: 33% только для ИБС, 49% для ИБС+АНК, 52% для ИБС+цереброваскулярный атеросклероз и 59% для ИБС+АНК+цереброваскулярный атеросклероз.

Согласно анализу общенациональной выборки пациентов в Израиле (2015–2017гг), включившей 2184614 госпитализаций с острым ИМ, 49,7% пациентов имели МФА. Вероятность возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, смертности, инсульта и большого кровотечения была самой высокой у пациентов с вовлечением  $\geq 3$  сосудистых бассейнов [9].

В исследовании Барбараш Л. С. и др. [11] в популяции пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию ( $n=732$ ), МФА встречался в 47,4% случаев, если учитывали стенозы  $\geq 30\%$  и в 27,4% случаев, если учитывали стенозы  $\geq 50\%$ . В исследовании Блохиной А. В. и др. среди госпитализированных пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) ( $n=658$ ) значимый (стенозы  $\geq 50\%$ ) атеросклероз периферических артерий наблюдался в 21,2% в 2015г и в 14,9% в 2022г [12].

В одном из крупных проспективных исследований (e-Ultimaster) изучали встречаемость МФА у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ с использованием стентов нового поколения [10]. Из 37198 пациентов, включенных в исследование, у 62,3% ранее не было известных заболеваний периферических артерий, у 32,6% было поражение сосудов одного бассейна периферических артерий, а у 5,1% было поражение нескольких артериальных бассейнов. Встречаемость МФА у пациентов с ИБС в исследовании e-Ultimaster была ниже, чем в регистре КАММА. Однако демографические и клинические характеристики пациентов с ИБС и МФА были похожи: возраст  $67,7 \pm 9,8$  лет (КАММА — 66,0 [59,0; 72,0] лет), преобладание мужчин — 77,8% (КАММА — 60,3%), сахарный диабет 2 типа — 39,2% (КАММА — 32%), АГ — 80,5% (КАММА — 96%), гиперхолестеринемия — 71,7% (КАММА — 78,2%), атеросклеротическое поражение АНК — 37,8% (КАММА — 52%), хроническая бо-

лезнь почек  $\geq 3$ а стадии — 14,1% (КАММА — 24,2%), ИМ в анамнезе — 59,5% (КАММА — 47%). Основным выводом исследования e-Ultimaster заключался в том, что несмотря на улучшение общих результатов ЧКВ, МФА по-прежнему независимо связан с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, включая смертность. Кроме того, в этом исследовании, помимо повышенного риска ишемии, среди пациентов с МФА был обнаружен повышенный риск кровотечений, несмотря на более низкий уровень приверженности двойной антитромботической терапии при наблюдении в течение 1 года. МФА в настоящее время не является одним из критериев высокого риска кровотечений, но исследователи отмечают высокую частоту кровотечений по шкале Bleeding Academic Research Consortium типа 3 или 5 ( $>3\%$  за 1 год) и предлагают рассматривать МФА как второстепенный критерий высокого риска кровотечений. В связи с этим выбор подходящей антитромботической терапии после ЧКВ у пациентов с МФА должен быть тщательно индивидуализирован [10].

При сравнении популяции пациентов регистра КАММА с пациентами регистров, изучавших встречаемость МФА у пациентов с ИБС, надо отметить, что:

- в КАММА подавляющее большинство пациентов имели ИБС и МФА (95,6%), что значительно чаще, чем в других регистрах;
- при этом почти половина пациентов перенесли ИМ;
- каждый четвертый пациент перенес ишемический инсульт и/или транзиторную ишемическую атаку.

Высокую встречаемость МФА в регистре КАММА можно объяснить тем, что критерием включения в главную ветвь регистра КАММА являлось атеросклеротическое поражение  $\geq 2$  артериальных бассейнов. Таких пациентов в общий анализ было включено 1683 вместе с 1222 пациентами из второй ветви регистра КАММА-кардио.

В регистр CRUSADE включали пациентов, госпитализированных с ИМ без подъема сегмента ST, в общенациональную выборку пациентов в Израиле также включали пациентов, госпитализированных с ИМ, в исследование e-Ultimaster включали пациентов, перенесших ЧКВ с использованием стентов нового поколения. Таким образом, в регистр КАММА вошли более тяжелые пациенты с ИБС, среди которых почти все имели МФА. В доступной нам литературе мы не нашли сообщения о регистре с аналогичной популяцией пациентов.

Всем пациентам регистра КАММА был определен ЛПИ, его специфичность для диагностики атеросклеротического поражения АНК была высокой (83,6%), а чувствительность умеренной (58%). Известно, что специфичность — это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с по-

мощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для включения диагноза в число возможных в случае положительного результата. Таким образом, наиболее ценен положительный результат теста (отклонение от нормы ЛПИ), который с очень высокой степенью вероятности позволяет отнести пациента с ИБС в группу пациентов с МФА.

По данным ряда авторов диагностическая эффективность ЛПИ для выявления заболеваний периферических артерий со стенозом >50%, основанная на методах визуализации в качестве золотого стандарта, достаточно высока, с чувствительностью и специфичностью соответственно от 61 до 73% и от 83 до 96% [13, 14]. Таким образом, диагностическая эффективность ЛПИ по данным регистра КАММА соответствует общепринятым значениям. Многие авторы отмечают умеренную чувствительность ЛПИ. Так, в популяционном исследовании Сан-Диего добавление доплерографии большеберцовой артерии к ЛПИ выявило 20% дополнительных атеросклеротических поражений АНК, пропущенных при определении ЛПИ [15].

Определение ЛПИ является простым и достаточно надежным методом диагностики заболеваний периферических артерий у пациентов с ИБС, который должен выполняться, согласно клиническим рекомендациям "Стабильная ишемическая болезнь сердца" 2020г, при обследовании всех пациентов [16]. Эксперты обосновывают эту рекомендацию тем, что по данным метаанализа 16 популяционных когортных исследований [17] имеет место надежная связь низкого ( $\leq 0,90$ ) и высокого ( $\geq 1,40$ ) ЛПИ со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью. У пациентов с ЛПИ от 0,81 до 0,90 общая смертность увеличивалась вдвое, а у лиц с ЛПИ  $\leq 0,70$  — вчетверо. В этом метаанализе пограничный низкий ЛПИ также был связан со значительно повышенной смертностью.

Так как в регистр КАММА были включены пациенты очень высокого риска, то представляло большой интерес провести анализ качества антитромботической терапии и ГЛТ, которую получали пациенты. С точки зрения экспертов, выявление МФА у пациентов с ИБС является поводом для рассмотрения более агрессивных профилактических стратегий, включая более мощную антитромботическую и ГЛТ [18]. Действительно, в субанализе исследования FOURIER лечение ингибитором PCSK9 эволокумабом приводило к значительному абсолютному снижению ССР у пациентов с МФА [19]. В исследовании COMPASS [20] низкие дозы ривароксабана в сочетании с аспирином привели к лучшим сердечно-сосудистым исходам по сравнению с монотерапией аспирином у пациентов с ИБС и МФА. Во многих клинических рекомендациях предлагается проводить долгосрочную комбинированную антитромботиче-

скую терапию пациентам с высоким ишемическим риском, а МФА рассматривается как один из факторов риска [15, 21, 22].

Тем не менее в реальной клинической практике по данным регистра КАММА качество антитромботической терапии и ГЛТ невысокое: комбинированную антитромботическую терапию получали только 22% пациентов, а высокоинтенсивную ГЛТ статинами — только 53,7%. Уровни ХС ЛНП и холестерина липопротеидов невысокой плотности у пациентов с ИБС и МФА почти в 2 раза превышали целевые значения.

Качество лечения МФА, не соответствующее требованиям клинических рекомендаций, также отмечается в других исследованиях [6]. В исследовании Блохиной А. В. и др. [12] показано, что с 2012 по 2022г возросла доля лиц, принимающих статины на амбулаторном этапе: с 28,8 до 60,4% (с 22,2 до 73,3% при высоком ССР и с 34,8 до 91,7% при очень высоком ССР). Лицам с очень высоким ССР достоверно чаще стали назначать высокоинтенсивную терапию статинами (с 3,8 до 45,8%). Однако в 2022г доля лиц, получивших комбинированную ГЛТ, составила всего 8,9%, и целевой уровень ХС ЛНП  $< 1,8$  и  $< 1,4$  ммоль/л в 2022г на амбулаторном этапе был достигнут только у 18,2 и 13,6% пациентов высокого и очень высокого риска, соответственно.

В исследовании Hess CN, et al. [23], посвященном пациентам, перенесшим периферическую реваскуляризацию, анализ подгруппы с повышенным риском сердечно-сосудистых исходов и ишемии конечностей показал использование аспирина, ингибитора P2Y<sub>12</sub> и статинов только у 67,3%, 57,7% и 61,7% пациентов, соответственно. Авторы исследования считают, что причиной низкого качества терапии является недостаток знаний и понимания важности проблемы МФА среди медицинских работников и пациентов.

### Заключение

Таким образом, по данным регистра КАММА:

- подавляющее большинство (95,6%) пациентов с ИБС имеет атеросклеротическое поражение артериального русла другой локализации и почти у половины это поражение  $\geq 3$  зон артериального русла;
- чаще всего наблюдается атеросклеротическое поражение общей СА, внутренней СА и АНК;
- более половины пациентов с МФА (72,8%) перенесли "большие" сердечно-сосудистые события: ИМ, ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку;
- несмотря на очень высокий кардиоваскулярный риск, почти половина пациентов с ИБС и МФА продолжает курение и имеет низкую физическую активность, а качество антитромботической и ГЛТ является недостаточным.

Рабочая группа регистра КАММА считает, что в реальной клинической практике следует активно выявлять пациентов с МФА в популяции пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, используя как минимум определение ЛПИ, и активно проводить современную антитромботическую и ГЛТ согласно действующим клиническим рекомендациям. Повышение осведомленности практических врачей обо всех

аспектах МФА, включая диагностику, клинические проявления и методы лечения, имеет решающее значение для улучшения результатов среди этой растущей и недостаточно получающей лечение группы пациентов.

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

## Литература/References

- Anand SS, Aboyans V, Bosch J, et al.; XATO A Steering Committee. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATO A registry. *Am Heart J.* 2024;269:191-200. doi:10.1016/j.ahj.2024.01.001.
- Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e185239. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5239.
- Ho V, Brown Johnson C, Ghanzouri I, et al. Physician- and Patient-Elicited Barriers and Facilitators to Implementation of a Machine Learning-Based Screening Tool for Peripheral Arterial Disease: Preimplementation Study With Physician and Patient Stakeholders. *JMIR Cardio.* 2023;7:e44732. doi:10.2196/44732.
- Long C, Williams AO, McGovern AM, et al. Diversity in randomized clinical trials for peripheral artery disease: a systematic review. *Int J Equity Health.* 2024;23(1):29. doi:10.1186/s12939-024-02104-8.
- Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al.; REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010;15(4):259-65. doi:10.1177/1358863X10373299.
- Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(9):e171-e191. doi:10.1161/CIR.0000000000001005. Erratum in: *Circulation.* 2021;144(9):e193.
- Batluk TI, Tarlovskaya EI, Arutyunov GP, et al. Clinical registry on patient population with Multifocal Atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries — КАММА. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(2):6-13. (In Russ.) Батлук Т.И., Тарловская Е.И., Арутюнов Г.П. и др. Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии — КАММА. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(2):6-13. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-6-13.
- Subherwal S, Bhatt DL, Li S, et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):541-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.
- Kobo O, Contractor T, Mohamed MO, et al. Impact of pre-existent vascular and polyvascular disease on acute myocardial infarction management and outcomes: An analysis of 2 million patients from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol.* 2021;327:1-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.051.
- Kobo O, Saada M, von Birgelen C, et al. Impact of multisite artery disease on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis from the e-Ultimaster registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2023;9(4):417-26. doi:10.1093/ehjqcco/qcac043.
- Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV, et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2013;(3):4-11. (In Russ.) Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В. и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013;(3):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
- Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipid-lowering therapy: modern possibilities and real clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(8):3369. (In Russ.) Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н. и др. Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(8):3369. doi:10.15829/1728-8800-2022-3369.
- Stivale O, Paisant A, Belabbas D, et al. Exercise testing criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease assessed by computed-tomography angiography. *PLoS One.* 2019;14:e0219082. doi:10.1371/journal.pone.0219082.
- Herraz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, et al. The accuracy of toe brachial index and ankle brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2020;315:81-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.026.
- Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation.* 2005;112:2703-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.546507.
- 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.
- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208. doi:10.1001/jama.300.2.197.
- Magnani G, Denegri A, Gurgoglione FL, et al. Dual Antiplatelet Therapy or Antiplatelet Plus Anticoagulant Therapy in Patients with Peripheral and Chronic Coronary Artery Disease: An Updated Review. *J Clin Med.* 2023;12(16):5284. doi:10.3390/jcm12165284.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4242.
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2023;148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168. Erratum in: *Circulation.* 2023;148(13):e148. Erratum in: *Circulation.* 2023;148(23):e186.
- Hess CN, Rogers RK, Wang TY, et al. Major adverse limb events and 1-year outcomes after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:999-1011. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.041.

## Зрелые нейтрофилы как маркер гипоехогенных каротидных атеросклеротических бляшек и предиктор прогрессирования мультифокального атеросклероза

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Савочкина А. Ю., Батурина И. Л., Никушкина К. В., Минасова А. А., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Кудринская Я. И., Шапошник И. И., Долгушин И. И.

**Цель.** Оценка диагностической и прогностической ценности циркулирующих зрелых и стареющих нейтрофилов в отношении наличия гипоехогенных каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) и краткосрочного прогрессирования каротидного и мультифокального атеросклероза (МФА).

**Материал и методы.** В исследование были включены 200 пациентов, 89 мужчин и 111 женщин, в возрасте 40-64 лет. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей на первом визите и на повторном визите через 12-24 мес. Ультразвуковую морфологию каротидных АСБ оценивали методом GSM-анализа. Фенотипирование и дифференцировку субпопуляций нейтрофилов осуществляли методом проточной цитометрии.

**Результаты.** Абсолютное и относительное количество зрелых нейтрофилов прямо коррелировало с ультразвуковыми индикаторами атеросклероза сонных артерий, количество стареющих нейтрофилов — со степенью стенозирования артерий нижних конечностей. Пациенты с гипоехогенными каротидными АСБ характеризовались статистически значимо большим абсолютным количеством зрелых нейтрофилов ( $p=0,0340$ ). Увеличение количества зрелых нейтрофилов  $>3023,0$  кл/мкл позволяло прогнозировать наличие гипоехогенных каротидных АСБ с чувствительностью 75,0% и специфичностью 69,5%. Пациенты с прогрессированием каротидного атеросклероза отличались большим абсолютным количеством зрелых нейтрофилов ( $p=0,0140$ ), как и пациенты с прогрессированием МФА ( $p=0,0162$ ). Увеличение количества зрелых нейтрофилов  $>3223,0$  кл/мкл ассоциировалось с увеличением относительного риска прогрессирования МФА в 3,09 раза (95% доверительный интервал: 1,34-7,17;  $p=0,0082$ ) после поправки на исходный сердечно-сосудистый риск.

**Заключение.** Среди пациентов 40-64 лет увеличение количества циркулирующих зрелых нейтрофилов ассоциируется с увеличением бремени каротидного атеросклероза и наличием гипоехогенных каротидных АСБ. Увеличение количества зрелых нейтрофилов  $>3223,0$  кл/мкл ассоциировалось с увеличением относительного риска прогрессирования МФА в 3,09 раза после поправки на исходный сердечно-сосудистый риск.

**Ключевые слова:** атеросклероз, нейтрофилы, GSM-анализ, зрелые нейтрофилы, прогрессирование.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Генкель В. В.\* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0357-5702, Савочкина А. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-0536-0924, Батурина И. Л. — к.м.н., с.н.с. НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-5960-4189, Никушкина К. В. — к.м.н., в.н.с. НИИ иммунологии, ORCID: 0000-0002-3900-9278, Минасова А. А. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ORCID: 0000-0002-9084-0577, Пыхова Л. Р. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ORCID: 0000-0003-0658-7626, Сумеркина В. А. — к.м.н., к.н.с. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0003-4842-0875, Кудринская Я. И. — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7039-838X, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Долгушин И. И. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, президент, ORCID: 0000-0002-0901-8042.

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

АНК — артерии нижних конечностей, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ДС — дуплексное сканирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, ССР — сердечно-сосудистый риск, RR — относительный риск.

Рукопись получена 21.03.2024

Рецензия получена 08.04.2024

Принята к публикации 15.05.2024



**Для цитирования:** Генкель В. В., Кузнецова А. С., Савочкина А. Ю., Батурина И. Л., Никушкина К. В., Минасова А. А., Пыхова Л. Р., Сумеркина В. А., Кудринская Я. И., Шапошник И. И., Долгушин И. И. Зрелые нейтрофилы как маркер гипоехогенных каротидных атеросклеротических бляшек и предиктор прогрессирования мультифокального атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5851. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5851. EDN TTRIVC

## Mature neutrophils as a marker of hypoechoic carotid plaques and a predictor of polyvascular disease progression

Genkel V. V., Kuznetsova A. S., Savochkina A. Yu., Baturina I. L., Nikushkina K. V., Minasova A. A., Pykhova L. R., Sumerkina V. A., Kudrinskaya Ya. I., Shaposhnik I. I., Dolgushin I. I.

**Aim.** To evaluate the diagnostic and prognostic value of circulating mature and aging neutrophils in relation to hypoechoic carotid plaques and short-term progression of carotid and multifocal atherosclerosis.

**Material and methods.** The study included 200 patients (89 males and 111 females), aged 40-64 years. All patients underwent duplex ultrasound of the carotid and lower extremity arteries at the first visit and at a repeat visit after 12-24 months. Ultrasound morphology of carotid plaques was assessed using greyscale median analysis. Phenotyping and differentiation of neutrophil subpopulations was carried out using flow cytometry.

**Results.** The absolute and relative number of mature neutrophils directly correlated with ultrasound indicators of carotid atherosclerosis, while the number of aging

neutrophils — with the degree of lower extremity artery stenosis. Patients with hypoechoic carotid plaques were characterized by a significantly higher absolute number of mature neutrophils ( $p=0,0340$ ). An increase in the number of mature neutrophils over 3023,0 cells/ $\mu$ L made it possible to predict the hypoechoic carotid plaques with a sensitivity of 75,0% and a specificity of 69,5%. Patients with carotid atherosclerosis progression had a higher absolute number of mature neutrophils ( $p=0,0140$ ), as did patients with progression of multifocal atherosclerosis ( $p=0,0162$ ). An increase in the number of mature neutrophils more than 3223,0 cells/ $\mu$ L was associated with an increase in the relative risk of polyvascular disease progression by 3,09 times (95% confidence interval, 1,34-7,17;  $p=0,0082$ ) after adjustment for baseline cardiovascular disease risk.

**Conclusion.** Among patients aged 40-64 years, increased numbers of circulating mature neutrophils are associated with an increased carotid plaque burden and hypoechoic carotid plaques. An increase in the number of mature neutrophils over 3223,0 cells/ $\mu$ L was associated with a 3,09-fold increase in the relative risk of polyvascular disease after adjustment for baseline cardiovascular risk.

**Keywords:** atherosclerosis, neutrophils, greyscale median analysis, mature neutrophils, progression.

**Relationships and Activities:** none.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Genkel V.V.\* ORCID: 0000-0001-5902-3803, Kuznetsova A.S. ORCID: 0000-0002-0357-5702, Savochkina A.Yu. ORCID: 0000-0002-0536-0924, Baturina I.L. ORCID: 0000-0002-5960-4189, Nikushkina K.V. ORCID: 0000-0002-3900-9278,

Minasova A.A. ORCID: 0000-0002-9084-0577, Pykhova L.R. ORCID: 0000-0003-0658-7626, Sumerkina V.A. ORCID: 0000-0003-4842-0875, Kudrinskaya Ya. I. ORCID: 0000-0002-7039-838X, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Dolgushin I.I. ORCID: 0000-0002-0901-8042.

\*Corresponding author:  
henkel-07@mail.ru

**Received:** 21.03.2024 **Revision Received:** 08.04.2024 **Accepted:** 15.04.2024

**For citation:** Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Savochkina A.Yu., Baturina I.L., Nikushkina K.V., Minasova A.A., Pykhova L.R., Sumerkina V.A., Kudrinskaya Ya. I., Shaposhnik I.I., Dolgushin I.I. Mature neutrophils as a marker of hypoechoic carotid plaques and a predictor of polyvascular disease progression. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5851. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5851. EDN TTRIVC

### Ключевые моменты

- Количество циркулирующих зрелых нейтрофилов прямо коррелировало с тяжестью каротидного атеросклероза.
- Циркулирующие зрелые нейтрофилы могут являться маркером "нестабильных" каротидных бляшек.
- Количество циркулирующих зрелых нейтрофилов является независимым предиктором прогрессирования мультифокального атеросклероза.

Исследование роли нейтрофилов в атерогенезе активно ведется в последние несколько лет, что во многом связано с прогрессом в изучении фенотипической и функциональной пластичности нейтрофилов [1]. На сегодняшний день предложено несколько различных подходов к описанию гетерогенности нейтрофилов и идентификации отдельных подтипов: фенотипический профиль, стадия жизненного цикла, пролиферативная способность, тканевая локализация, эффекторные функции и т.д. [2]. Важным стимулом для дальнейших исследований гетерогенности нейтрофилов при различных заболеваниях является то, что отдельные подтипы нейтрофилов являются фактором, существенно модифицирующим течение заболевания и его прогноз, что было наглядно показано в экспериментальных и клинических исследованиях рака [3].

В настоящее время описаны различные механизмы участия нейтрофилов на всех этапах развития атеросклероза [4]. В очаге воспаления в сосудистой стенке активированные нейтрофилы осуществляют несколько синергетических стратегий для реализации своих функций: высвобождение протеолитических ферментов, выделение активных форм кислорода, секреция провоспалительных цитокинов

### Key messages

- The number of circulating mature neutrophils directly correlated with the carotid plaque burden.
- Circulating mature neutrophils may be a marker of "vulnerable" carotid plaques.
- The number of circulating mature neutrophils is an independent predictor of polyvascular atherosclerosis progression.

и аларминов, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), рекрутирование других иммунокомпетентных клеток и т.д. [5]. Вероятно, нейтрофилы играют ключевую роль на этапах роста и дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ). Рекрутирование циркулирующих нейтрофилов в АСБ происходит особенно активно на продвинутых этапах эволюции АСБ, где они главным образом локализируются в регионах, обозначаемых как "плечи" бляшки [4]. Формируемые нейтрофилами в атероме НВЛ индуцируют гибель гладкомышечных клеток, а секретируемые матриксные металлопротеиназы способствуют ремоделированию и биодеградации экстрацеллюлярного матрикса, результатом чего является увеличение липидно-некротического ядра бляшки, рост атеромы и её дестабилизация [4, 6, 7].

В целом ряде клинических исследований было показано, что определение сывороточных маркеров активации нейтрофилов, НВЛ и металлопротеиназы может иметь диагностическое значение в отношении выявления нестабильных АСБ [8, 9]. Целью нашего исследования являлась оценка диагностической и прогностической ценности циркулирующих зрелых и стареющих нейтрофилов в отношении наличия гипоехогенных каротидных АСБ и краткосрочного прогрессирования каротидного и мультифокального атеросклероза (МФА).

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты (n=200)
Возраст, лет, Me (ИИ)	51,5 (45,0; 57,0)
Мужчины/женщины, n (%)	89 (44,5)/111 (55,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	26,9 (23,4; 30,0)
Ожирение, n (%)	49 (24,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	105 (52,5)
Курение, n (%)	37 (18,5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	33 (16,5)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (6,50)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	11 (5,50)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	18 (9,00)
Артериальная гипертензия, n (%)	103 (51,5)
Дезагреганты, n (%)	44 (22,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	41 (20,5)
Ингибиторы РААС, n (%)	71 (35,5)
Диуретики, n (%)	19 (9,50)
Статины, n (%)	55 (27,5)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	18 (9,00)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ)	5,53 (4,69; 6,42)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ)	3,46 (2,79; 4,28)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ)	1,38 (1,16; 1,60)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ)	1,19 (0,86; 1,65)
вчСРБ, мг/л, Me (ИИ)	1,82 (0,90; 2,75)
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (ИИ)	277,0 (213,2; 346,0)
Глюкоза, ммоль/л, Me (ИИ)	5,36 (4,97; 5,90)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ)	5,61 (5,20; 6,05)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Me (ИИ)	72,0 (62,0; 87,0)
Нейтрофилы, 1*10 <sup>9</sup> /л, Me (ИИ)	3,40 (2,64; 4,18)
CD16 <sup>hi</sup> CD11b <sup>hi</sup> CD62L <sup>hi</sup> (зрелые нейтрофилы), %, Me (ИИ)	88,4 (79,5; 92,8)
CD16 <sup>hi</sup> CD11b <sup>hi</sup> CD62L <sup>hi</sup> (зрелые нейтрофилы), кл/мкл, Me (ИИ)	2759,0 (2083,5; 3466,5)
CD16 <sup>hi</sup> CD11b <sup>br</sup> CD62L <sup>lo</sup> CXCR4 <sup>hi</sup> (стареющие нейтрофилы), %, Me (ИИ)	15,8 (6,25; 21,4)
CD16 <sup>hi</sup> CD11b <sup>br</sup> CD62L <sup>lo</sup> CXCR4 <sup>hi</sup> (стареющие нейтрофилы), кл/мкл, Me (ИИ)	410,5 (236,5; 795,5)

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

### Материал и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 64 лет. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом (протокол заседания № 10 от 27.10.2018) и был описан нами ранее [10].

**Дуплексное сканирование (ДС).** Всем пациентам проводили ДС артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК) на первом визите и на повторном визите через 12–24 мес. Исследование проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной доплерографии. Определяли следующие показатели бремени каротидного атеросклероза: суммарная высота каротидных АСБ, максимальная высота каротидных АСБ, суммарная площадь каротидных АСБ [11]. Ультразвуковую мор-

фологию каротидных АСБ оценивали по данным GSM-анализа, методика которого была подробно описана нами ранее [12].

**Лабораторное исследование.** Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, гликированный гемоглобин, глюкоза (венозная кровь), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) (АО "Вектор-Бест", Россия), мочевая кислота, креатинин (с последующим определением скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕП).

Фенотипирование и дифференцировку субпопуляций нейтрофилов осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате "Navios 6/2" ("Beckman Coulter", США) с использованием конъюгатов моно-

Таблица 2

## Результаты ДС сонных артерий и АНК

Показатели	Пациенты (n=200)
АСБ в сонных артериях, n (%)	141 (70,5)
Максимальный стеноз сонных артерий, %, Ме (ИИ)	25,0 (0,00; 33,5)
Суммарная высота каротидных АСБ, мм, Ме (ИИ)	2,94 (1,60; 4,06)
Максимальная высота каротидных АСБ, мм, Ме (ИИ)	1,80 (1,40; 2,21)
Суммарная площадь каротидных АСБ, мм <sup>2</sup> , Ме (ИИ)	22,0 (12,5; 40,5)
Эхогенность каротидных АСБ, усл. ед.	60,0 (40,2; 78,0)
АСБ в АНК, n (%)	107 (53,5)
Максимальный стеноз АНК, %, Ме (ИИ)	30,0 (0,00; 35,0)
АСБ в сонных артериях и АНК, %, Ме (ИИ)	90 (45,0)

**Сокращения:** АНК — артерии нижних конечностей, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИИ — интерквартильный интервал, Ме — медиана.

клональных антител — CD16-PE-Cy7.0 ("Invitrogen", США), CD11b-FITC, CD62L-PE ("Beckman Coulter", США), CD182 (CXCR2)-PE-Cy5.0, ("BD Biosciences", США), CD184 (CXCR4)-PE-CF594 ("BD Biosciences", США). Фенотипирование нейтрофилов проводили в цельной крови с детекцией не <30 тыс. событий.

**Критерии прогрессирования атеросклероза.** С целью оценки прогрессирования каротидного атеросклероза по динамике изменения суммарных площади и высоты АСБ проводили расчет ошибки измерения для указанных показателей (проводили измерения указанных показателей у 20 пациентов с интервалом 24-48 ч). Ошибка измерения ( $\sigma$ ) была равна трем стандартным отклонениям разницы между двумя измерениями, проведенными с интервалом 24-48 ч [13]. Ошибка измерения суммарной площади АСБ и суммарной высоты АСБ составляла 0,053 см<sup>2</sup> и 0,16 мм, соответственно. Прогрессированием считали увеличение суммарной площади АСБ и/или суммарной высоты АСБ >2 $\sigma$ , т.е. более чем на 0,106 см<sup>2</sup> и 0,32 мм, соответственно [13]. Таким образом, критериями прогрессирования субклинического атеросклероза являлись: 1) появление новой АСБ в сонных артериях и/или АНК; 2) увеличение степени стенозирования ранее имеющегося стеноза  $\geq 10\%$ ; 3) увеличение суммарной площади каротидных АСБ более чем на 0,106 см<sup>2</sup> и/или увеличение суммарной высоты АСБ более чем на 0,32 мм.

**Статистическая обработка.** Анализ статистических данных проводили с использованием программного обеспечения MedCalc (версия 22.016), OriginPro 2024. Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Количественные переменные описывали медианой (Ме) с указанием интерквартильного интервала [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группа-

ми использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ). С целью выявления факторов риска для выживаемости использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимым — изучаемый фактор.

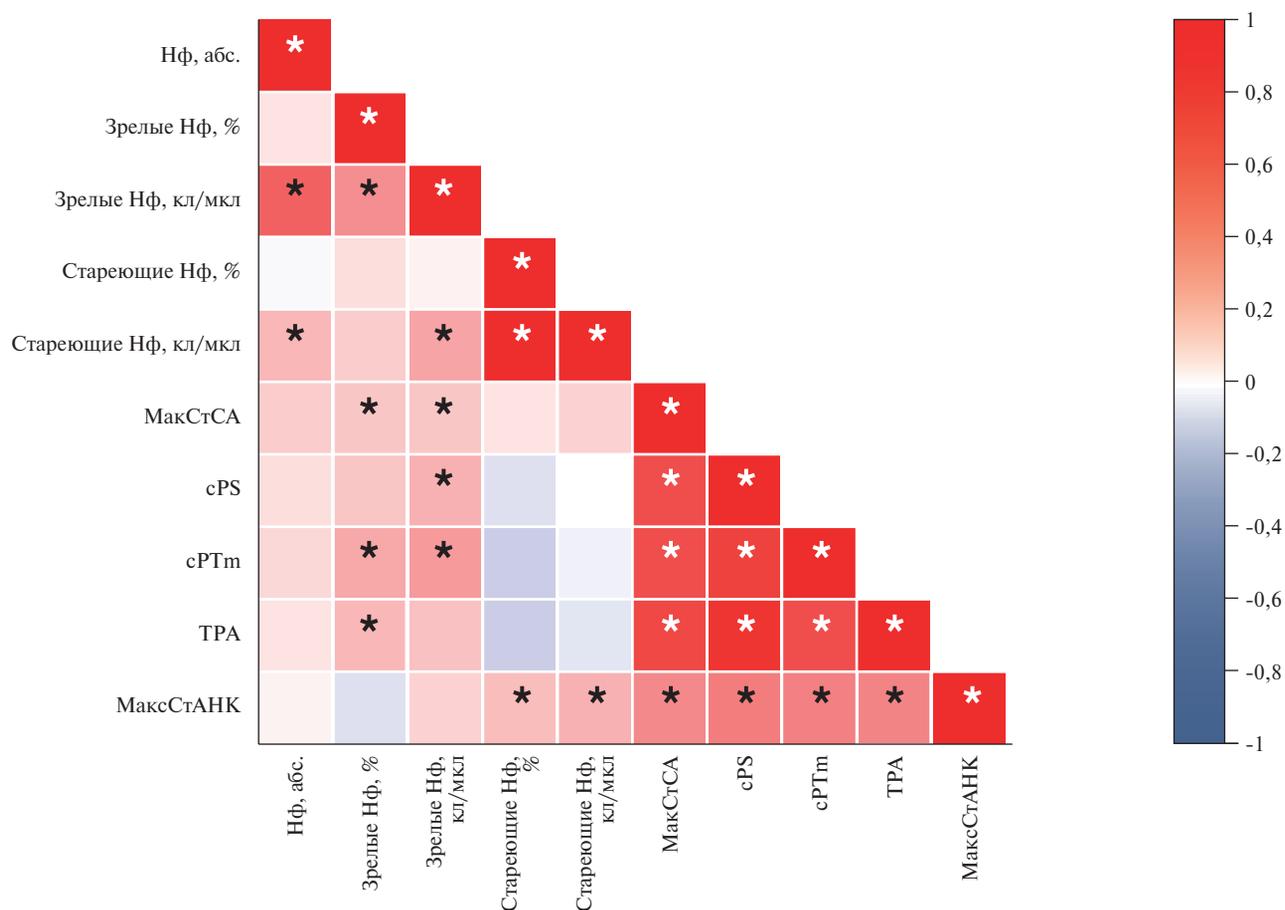
## Результаты

В исследование были включены 200 пациентов, удовлетворявших критериям включения, медиана возраста составляла 51,5 лет. Очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) был установлен у 33 (16,5%) пациентов, высокий — у 32 (16,0%), умеренный — у 84 (42,0%), низкий — у 51 (25,5%) пациента. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Результаты ультразвукового исследования артерий каротидного бассейна и АНК представлены в таблице 2.

С целью определения взаимосвязей между количеством циркулирующих нейтрофилов и ультразвуковыми маркерами атеросклероза сонных артерий и АНК был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены на рисунке 1.

Таким образом, не было выявлено взаимосвязей между общим количеством нейтрофилов и ультразвуковыми маркерами атеросклероза периферических артерий. Напротив, абсолютное и относительное количество зрелых нейтрофилов прямо коррелировало с ультразвуковыми индикаторами атеросклероза сонных артерий. Количество стареющих нейтрофилов, в свою очередь, коррелировало со степенью стенозирования АНК.



**Рис. 1.** Тепловая карта матрицы корреляций между количеством циркулирующих нейтрофилов и ультразвуковыми маркерами атеросклероза периферических артерий.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ . Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

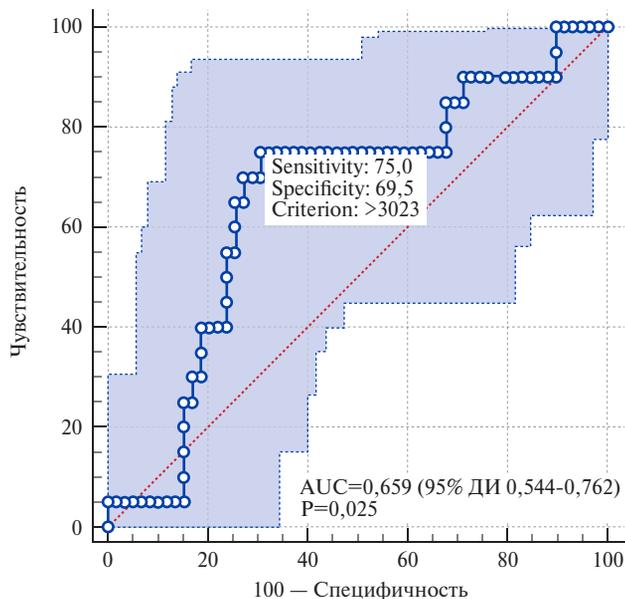
**Сокращения:** Нф — нейтрофилы, МаксСтСА — максимальная степень стенозирования сонных артерий, МаксСтАНК — максимальная степень стенозирования артерий нижних конечностей, cPS — суммарная высота каротидных атеросклеротических бляшек (carotid plaque score), cPTm — максимальная высота каротидных атеросклеротических бляшек (maximal carotid plaque thickness), ТРА — суммарная площадь каротидных атеросклеротических бляшек (total plaque area).

По результатам анализа взаимосвязей между экзогенностью каротидных АСБ и количеством циркулирующих зрелых и стареющих нейтрофилов были выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между абсолютным количеством зрелых нейтрофилов и экзогенностью АСБ, которые, однако, не достигли уровня статистической значимости ( $r = -0,220$ ;  $p = 0,0516$ ). По данным анализа межгрупповых различий в субпопуляционном составе нейтрофилов в зависимости от наличия гипозоногенных каротидных АСБ (экзогенность  $\leq 40$  усл. ед., что соответствует первому квартилю) было установлено, что пациенты с гипозоногенными каротидными АСБ характеризуются статистически значимо большим абсолютным количеством зрелых нейтрофилов — 3383,0 (2660,2; 3742,0) кл/мкл vs 2633,0 (2031,2; 3245,7) кл/мкл ( $p = 0,0340$ ).

С целью оценки потенциальной диагностической ценности абсолютного количества зрелых нейтрофилов в отношении наличия гипозоногенных каротидных АСБ был проведен ROC-анализ (рис. 2).

Таким образом, увеличение количества зрелых нейтрофилов  $> 3023,0$  кл/мкл позволяло прогнозировать наличие гипозоногенных каротидных АСБ с чувствительностью 75,0% и специфичностью 69,5% (индекс Юдена 0,4449).

Повторное ДС периферических артерий было выполнено на втором визите с интервалом 15,5 (12,2; 23,5) мес. Прогрессирование каротидного атеросклероза было установлено у 44,0% пациентов, атеросклероз АНК — у 37,3%, МФА — у 22,3% пациентов. По данным анализа межгрупповых различий в субпопуляционном составе нейтрофилов в зависимости от прогрессирования атеросклероза было установлено, что пациенты с прогрессированием каротидного атеросклероза отличались большим абсолютным количеством зрелых нейтрофилов (3034,0 (2353,0; 3582,0) кл/мкл vs 2624,0 (1923,5; 3145,0) кл/мкл,  $p = 0,0140$ ), как и пациенты с прогрессированием МФА (3463,0 (2326,0; 4052,2) кл/мкл vs 2662,0 (2050,0; 3207,0) кл/мкл,  $p = 0,0162$ ). С целью оценки потенциальной



**Рис. 2.** ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую эффективность абсолютного количества зрелых нейтрофилов в отношении наличия гипоксемических каротидных АСБ.

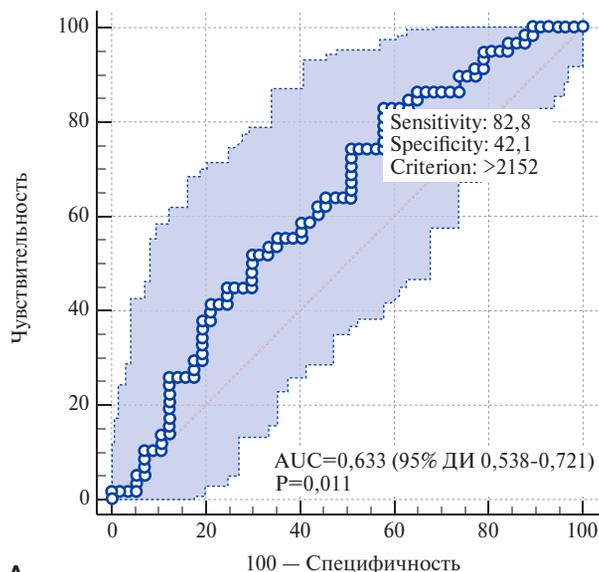
диагностической ценности абсолютного количества зрелых нейтрофилов в отношении прогрессирования атеросклероза был проведен ROC-анализ (рис. 3).

По результатам регрессионного анализа Кокса увеличение абсолютного количества зрелых нейтрофилов не было связано со статистически значимым увеличением риска прогрессирования каротидного

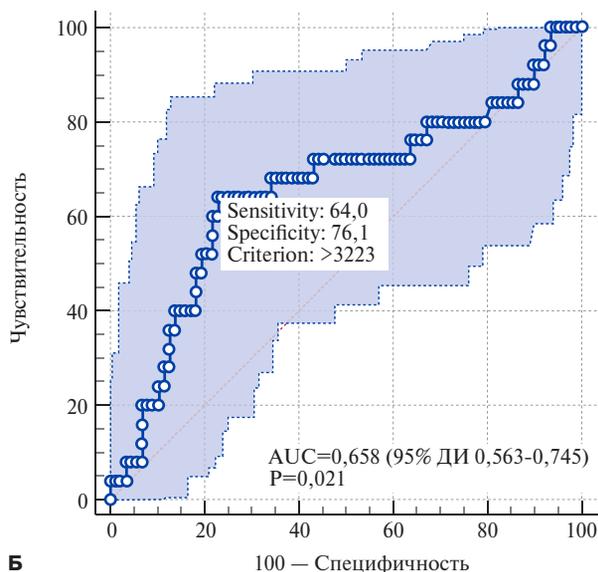
атеросклероза. Напротив, увеличение количества зрелых нейтрофилов >3223,0 кл/мкл ассоциировалось с увеличением относительного риска (RR) прогрессирования МФА в 3,19 раза (95% ДИ: 1,40-7,25;  $p=0,0056$ ) в модели без поправки, в 2,62 раза (95% ДИ: 1,11-6,20;  $p=0,0278$ ) в модели с поправкой на пол и возраст, в 3,09 раза (95% ДИ: 1,34-7,17;  $p=0,0082$ ) в модели с поправкой на исходный ССР.

### Обсуждение

Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии сильных взаимосвязей между количеством нейтрофилов и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, по данным исследования CALIBER (cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records), в которое был включен 775231 участник, увеличение количества нейтрофилов в пределах референсных значений было связано с увеличением RR развития сердечной недостаточности (RR 2,04), атеросклеротического заболевания периферических артерий (RR 1,95), аневризмы брюшной аорты (RR 1,72), нефатального инфаркта миокарда (RR 1,58) и коронарной смерти (RR 1,78) [14]. Вместе с тем в 2023г были опубликованы результаты исследования с Менделевской рандомизацией, продемонстрировавшего, что генетически обусловленное увеличение количества циркулирующих нейтрофилов на одно стандартное отклонение ассоциируется с увеличением RR ишемической болезни сердца (RR 1,15; 95% ДИ: 1,08-1,21), инфаркта миокарда (RR 1,22; 95% ДИ: 1,12-1,34) и атеросклеротического заболевания перифериче-



**А**



**Б**

**Рис. 3.** ROC-кривые, демонстрирующие диагностическую эффективность абсолютного количества зрелых нейтрофилов в отношении прогрессирования каротидного атеросклероза (А) и МФА (Б).

ских артерий (RR 1,19; 95% ДИ: 1,04-1,36) [15]. Таким образом, впервые были получены убедительные данные о каузальной роли нейтрофилов в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых событий [16]. Другой важной находкой являлось то, что различные гематологические индексы, включающие в себя нейтрофилы, такие как отношение нейтрофилов к лимфоцитам, не имеют дополнительной предиктивной ценности.

Основными результатами проведенного исследования являются: 1) количество зрелых нейтрофилов прямо коррелировало с ультразвуковыми индикаторами атеросклероза сонных артерий, стареющих нейтрофилов — с ультразвуковыми индикаторами атеросклероза АНК; общее количество нейтрофилов не коррелировало с ультразвуковыми индикаторами атеросклероза; 2) пациенты с гипоезогенными каротидными АСБ отличались большим количеством циркулирующих зрелых нейтрофилов; абсолютное количество зрелых нейтрофилов демонстрировало умеренную диагностическую эффективность в отношении выявления гипоезогенных каротидных АСБ; 3) пациенты с краткосрочным прогрессированием каротидного и МФА отличались большим количеством циркулирующих зрелых нейтрофилов; увеличение количества зрелых нейтрофилов  $>3223,0$  кл/мкл ассоциировалось с увеличением RR прогрессирования МФА в модели с поправкой на исходный ССР.

Важно отметить, что общее количество нейтрофилов в проведенном исследовании не коррелировало с ультразвуковыми индикаторами бремени атеросклероза и не было связано с увеличением риска прогрессирования атеросклероза. С учетом представленных выше данных о том, что производные от общего количества нейтрофилов гематологические индексы могут иметь крайне ограниченную дополнительную ценность, именно углубленный анализ отдельных подтипов нейтрофилов может быть источником получения дополнительной диагностической и прогностической информации, что также демонстрирует проведенное нами и другие исследования [17].

Зрелые нейтрофилы являются доминирующей субпопуляцией нейтрофилов в системной циркуляции, составляющих в представленном исследовании ~90% от всех нейтрофилов. Вероятно, ассоциации между общим количеством нейтрофилов и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые были получены в крупных исследованиях, опосредованы вкладом именно этого подтипа нейтрофилов, и именно они реализуют общие атерогенные эффекты нейтрофилов. Кроме того, именно зрелые и стареющие нейтрофилы, которые зачастую рассматриваются как один из подтипов зрелых нейтрофилов, обладают наибольшей способностью к хемотаксису и миграции в ткани, в т.ч. и АСБ [18]. По мере роста атеромы важность количества циркулирующих нейтрофилов может существенно возрастать, поскольку нейтрофилы отличаются способностью к адгезии к эндотелию и миграции в стенку сосуда даже при высоких значениях напряжения сдвига, рост которого наблюдается по мере увеличения АСБ и степени стенозирования сосуда [19, 20]. Таким образом, количество зрелых нейтрофилов может служить маркером потенциально уязвимых АСБ, которые, в свою очередь, также являются предикторами прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах [21].

### Заключение

Среди пациентов 40-64 лет увеличение количества циркулирующих зрелых нейтрофилов ассоциируется с увеличением бремени каротидного атеросклероза и наличием гипоезогенных каротидных АСБ. Увеличение количества зрелых нейтрофилов  $>3223,0$  кл/мкл ассоциировалось с увеличением RR риска прогрессирования МФА за 15,5 мес. наблюдения в 3,09 раза (95% ДИ: 1,34-7,17;  $p=0,0082$ ) в модели с поправкой на исходный ССР.

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

### Литература/References

- Garratt LW. Current Understanding of the Neutrophil Transcriptome in Health and Disease. *Cells*. 2021;10(9):2406. doi:10.3390/cells10092406.
- Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):255-65. doi:10.1038/s41577-019-0141-8.
- Palomino-Segura M, Sicilia J, Ballesteros I, et al. Strategies of neutrophil diversification. *Nat Immunol*. 2023;24(4):575-84. doi:10.1038/s41590-023-01452-x.
- Zhang X, Kang Z, Yin D, et al. Role of neutrophils in different stages of atherosclerosis. *Innate Immun*. 2023;29(6):97-109. doi:10.1177/17534259231189195.
- Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, et al. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(6):327-40. doi:10.1038/s41569-019-0326-7.
- Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *Nature*. 2019;569(7755):236-40. doi:10.1038/s41586-019-1167-6.
- Volkov AM, Murashov IS, Polonskaya YaV, et al. Changes in the content of matrix metalloproteinases and their tissue expression in atherosclerotic plaques of different types. *Cardiologia*. 2018;58(10):12-8. (In Russ.) Волков А.М., Мурашов И.С., Полонская Я.В. и др. Изменение содержания матриксных металлопротеиназ и их тканевая экспрессия в атеросклеротических бляшках разных типов. *Кардиология*. 2018;58(10):12-8. doi:10.18087/cardio.2018.10.10180.
- de Vries JJ, Autar ASA, van Dam-Nolen DHK, et al. Association between plaque vulnerability and neutrophil extracellular traps (NETs) levels: The Plaque At RISK study. *PLoS One*. 2022;9;17(6):e0269805. doi:10.1371/journal.pone.0269805.
- Ezhov M, Safarova M, Afanasieva O, et al. Matrix Metalloproteinase 9 as a Predictor of Coronary Atherosclerotic Plaque Instability in Stable Coronary Heart Disease Patients with Elevated Lipoprotein(a) Levels. *Biomolecules*. 2019;9(4):129. doi:10.3390/biom9040129.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, et al. Prognostic significance of atherosclerotic lesion of one or two vascular basins in patients at high and very high cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapeutics and Prevention*. 2021;20(2):2669. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2669. doi:10.15829/1728-8800-2021-2669.
- Genkel V, Kuznetsova A, Lebedev E, et al. Carotid total plaque area as an independent predictor of short-term subclinical polyvascular atherosclerosis progression and

- major adverse cardiac and cerebrovascular events. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2023; 17:17539447231194861. doi:10.1177/17539447231194861.
12. Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, et al. Factors associated with echogenicity of atherosclerotic plaques in patients aged 40-64 years with carotid atherosclerosis. *Cardiologia.* 2021;61(6):35-40. (In Russ.) Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В. и др. Факторы, связанные с эхогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40-64 лет с каротидным атеросклерозом. *Кардиология.* 2021;61(6):35-40. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1536.
  13. Školoudik D, Kešnerová P, Hrbáč T, et al. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQU). *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(2):132-9. doi:10.1136/svn-2021-001068.
  14. Shah AD, Denaxas S, Nicholas O, et al. Neutrophil Counts and Initial Presentation of 12 Cardiovascular Diseases: A CALIBER Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(9):1160-9. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.022.
  15. Luo J, Thomassen JQ, Nordestgaard BG, et al. Neutrophil counts and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2023;44(47):4953-64. doi:10.1093/eurheartj/ehad649.
  16. Soehnlein O, Döring Y. Beyond association: high neutrophil counts are a causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2023;44(47):4965-7. doi:10.1093/eurheartj/ehad711.
  17. Wan M, Lu Y, Mao B, et al. Immature neutrophil is associated with coronary plaque vulnerability based on optical coherence tomography analysis. *Int J Cardiol.* 2023;374:89-93. doi:10.1016/j.ijcard.2023.01.004.
  18. Aroca-Crevillén A, Vicanolo T, Ovadia S, et al. Neutrophils in Physiology and Pathology. *Annu Rev Pathol.* 2024;19:227-59. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-051222-015009.
  19. Liu F, Mao Y, Yan J, et al. Bionic Microbubble Neutrophil Composite for Inflammation-Responsive Atherosclerotic Vulnerable Plaque Pluripotent Intervention. *Research (Wash D C).* 2022;2022:9830627. doi:10.34133/2022/9830627.
  20. Pérez-Rodríguez S, Huang SA, Borau C, et al. Microfluidic model of monocyte extravasation reveals the role of hemodynamics and subendothelial matrix mechanics in regulating endothelial integrity. *Biomicrofluidics.* 2021;15(5):054102. doi:10.1063/5.0061997.
  21. Liu M, Zhang Z, Zhao Y, et al. Combining ultrasound with bio-indicators reveals progression of carotid stenosis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(11):11539-47. doi:10.21037/apm-21-2666.



## Выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (обзор литературы)

Гайгиев Т. И.<sup>1</sup>, Костанян Г. М.<sup>1,2</sup>, Николаев Н. А.<sup>2</sup>

Пациенты с мультифокальным атеросклерозом (МФА), с поражением двух и более сосудистых бассейнов, являются сложной группой для врачей кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и эндоваскулярных хирургов. Актуальность проблемы МФА обусловлена широкой распространенностью, быстрым прогрессированием, коморбидностью — ухудшая прогноз у данной когорты пациентов. Нерешенной остается задача по выбору оптимальной тактики реваскуляризации. Проведен анализ результатов оригинальных исследований по этой проблеме. Показана необходимость применения индивидуального мультидисциплинарного подхода с целью определения лучшей тактики реваскуляризации. Применение различных методов оптимальной медикаментозной терапии, открытой и эндоваскулярной хирургии в каждом конкретном случае является наиболее приемлемой тактикой.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, заболевание периферических артерий, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>БУЗОО КМСЧ № 9, Омск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

Гайгиев Т. И.\* — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-1409-7531, Костанян Г. М. — ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, зав. отделением рентгени-

ургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8266-9215, Николаев Н. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой экстремальной и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-3758-4930.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dag-0515@mail.ru

АНК — артерии нижних конечностей, ЕОК/ЕОСХ — Европейское общество кардиологов и Европейское общество сосудистых хирургов, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, МФА — мультифокальный атеросклероз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИНК — критическая ишемия нижней конечности, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**Рукопись получена** 04.03.2024

**Рецензия получена** 24.03.2024

**Принята к публикации** 08.04.2024



**Для цитирования:** Гайгиев Т. И., Костанян Г. М., Николаев Н. А. Выбор оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5820. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5820. EDN EUJUVSH

## Selection of optimal revascularization tactics in patients with polyvascular disease: a literature review

Gaigiev T. I.<sup>1</sup>, Kostanyan G. M.<sup>1,2</sup>, Nikolaev N. A.<sup>2</sup>

Patients with polyvascular disease (PVD), involving two or more vascular beds, are a difficult group for cardiologists, cardiovascular surgeons and endovascular surgeons. The relevance of the problem is due to its widespread prevalence, rapid progression, and comorbidity, which worsens the prognosis in this cohort of patients. The problem of selecting the optimal revascularization tactics remains unresolved. The results of original research on this problem are analyzed. The need for an individual multidisciplinary approach to determine the best revascularization strategy is demonstrated. The use of various methods of optimal therapy, open and endovascular surgery in each specific case is the most acceptable tactic.

**Keywords:** polyvascular disease, peripheral artery disease, coronary artery disease, revascularization.

**Relationships and Activities:** none.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующее положение в смертности и инвалидизации населения в мире. Успехи кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии привели к значительному снижению смертности, в основном от последствий острых сосудистых катастроф: острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и острой ишемии нижней конечности [1, 2]. Тем не менее остается ряд нере-

<sup>1</sup>Primary Healthcare Unit № 9, Омск; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Омск, Russia.

Gaigiev T. I.\* ORCID: 0000-0002-1409-7531, Kostanyan G. M. ORCID: 0000-0001-8266-9215, Nikolaev N. A. ORCID: 0000-0002-3758-4930.

\*Corresponding author: dag-0515@mail.ru

**Received:** 04.03.2024 **Revision Received:** 24.03.2024 **Accepted:** 08.04.2024

**For citation:** Gaigiev T. I., Kostanyan G. M., Nikolaev N. A. Selection of optimal revascularization tactics in patients with polyvascular disease: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5820. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5820. EDN EUJUVSH

шенных проблем, в частности — лечение пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА), актуальность которой обусловлена его высокой распространенностью и медико-социальным значением.

### Методология исследования

В исследовании представлен обзор современных клинических исследований, посвященных эпидемиологии и хирургическому лечению пациентов с МФА.

**Ключевые моменты**

- Проблема хирургического лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) актуальна и не решена.
- Нет единых клинических рекомендаций по тактике реваскуляризации у пациентов с МФА.
- В каждом конкретном случае тактика и способ реваскуляризации должен быть обсужден мультидисциплинарной командой.

**Key messages**

- The problem of surgical treatment of patients with polyvascular disease (PVD) is relevant and not solved.
- There are no uniform clinical guidelines for revascularization strategy in patients with PVD.
- In each specific case, the tactics and method of revascularization should be discussed by a multi-disciplinary team.

При этом также дается краткая историческая справка по первым шагам хирургического лечения МФА. Анализ литературы проведен в базе данных медицинских публикаций "eLIBRARY.RU", "КиберЛенинка" и "PubMed". Критериями отбора клинических исследований являлись: соответствие теме данного обзора литературы; научная новизна исследования (не более 10-летней давности, за исключением редких высокоинформативных работ, носящих историческую ценность); достоверность представленных результатов исследования; высокий методический уровень исследования.

**Результаты**

По данным регистра REACH (2006г), распространенность МФА составила 19,5% [3]. В рандомизированном клиническом исследовании CAPRIE выявлена сопоставимая распространенность МФА — 18,4% [4]. МФА ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. В популяционном исследовании OXVASC, включавшем пациентов с транзиторной ишемической атакой или ОНМК по ишемическому типу, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз артерий нижних конечностей (АНК) был выявлен в 27,9% случаев, при этом исследователями также отмечен более высокий риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов [6]. Атеросклероз экстракраниального отдела сонных артерий является одной из основных причин ОНМК по ишемическому типу и транзиторной ишемической атаки, на долю которых приходится до 20% случаев [7]. По данным Алеяна Б. Г. и др., у 79,9% больных с атеросклерозом аорты и периферических артерий выявляется поражение как минимум одной коронарной артерии >50%, у 45,6% больных, госпитализированных с диагнозом атеросклеротического поражения аорты и периферических артерий, требуется выполнение реваскуляризации миокарда [8]. Частота МФА у пациентов с ИБС составляет 10-15%, при этом частота МФА у пациентов с атеросклерозом АНК достигает 60-70% [9].

По данным регистра AMERICA у 5-9% пациентов с доказанным коронарным атеросклерозом имеется сопутствующий значимый стеноз сонных артерий. В той же когорте 7-16% пациентов имеют атеросклероз АНК. У 39-61% пациентов с стенозом сонных артерий имеется сопутствующая ИБС, а у 18-22% пациентов — поражение АНК. Интересно, что у больных с ведущим атеросклерозом АНК, доля сопутствующего коронарного атеросклероза может достигать 72%. Стеноз сонных артерий у пациентов с атеросклерозом АНК выявляется с частотой 14-19% [10].

В настоящее время среди специалистов нет единого подхода к хирургическому лечению пациентов с МФА. Целью обзора стал анализ тактики и отдаленных результатов открытого хирургического лечения, эндоваскулярного лечения и гибридного лечения пациентов с гемодинамически значимым МФА.

**Одномоментное и этапное лечение — преимущества и недостатки**

В хирургическом лечении пациентов с МФА существует две основные тактики: одномоментное и этапное. Каждый из способов имеет свои преимущества и недостатки.

Одномоментное хирургическое лечение (включая эндоваскулярную хирургию) нескольких сосудистых бассейнов обеспечивает снижение анестезиологического риска (только одна анестезия), отсутствие необходимости повторной госпитализации, а также нивелирование предоперационной тревоги, но при этом возрастают операционные риски, связанные с длительной анестезией и гемодинамической нагрузкой [11]. Этапное хирургическое лечение (включая эндоваскулярную хирургию) характеризуется меньшей длительностью анестезии и меньшей травматичностью, что значительно снижает операционные риски. Однако к его недостаткам следует отнести повышенный риск осложнений (в неоперируемом бассейне) на первом этапе хирургического лечения, многократность анестезии, длительное пребывание в стационаре и значительное увеличение предоперационной тревоги [12].

Развитие эндоваскулярной хирургии значительно снизило операционные риски у пациентов с МФА. Преимущества эндоваскулярных вмешательств обусловлены более низкой периоперационной заболеваемостью и смертностью, быстротой выполнения, меньшим сроком госпитализации, возможностью многократных вмешательств в данном сосудистом бассейне, возможностью выполнения у пациентов с тяжелой коморбидностью [13]. Применение одномоментных гибридных методов лечения, сочетающих открытую хирургию и эндоваскулярную хирургию, также имеет ряд преимуществ: единый хирургический доступ, возможность реконструкции нескольких артериальных бассейнов за одно вмешательство, отсутствие необходимости повторной анестезии [14].

DeBakey M впервые выполнил эндартерэктомия из внутренней сонной артерии в 1953г [15]. Операции коронарного шунтирования (КШ) начали выполнять в 60-х гг XXв (Колесов В. И. 1964г [16], Favoloro R в 1967г [17]). Также в 1964г Dotter Ch впервые выполнил успешное чрескожное бужирование поверхностной бедренной артерии, а в 1977г Gruntzig A сообщил об успешной баллонной ангиопластике передней межжелудочковой артерии [18]. Впервые одномоментную каротидную эндартерэктомия (КЭЭ) и КШ выполнила группа хирургов — Bernhard V, Johnson W, Peterson J в 1972г [19]. Эти открытия в хирургии стали основой дальнейшего развития оперативного лечения пациентов с МФА.

При анализе результатов хирургического лечения 391 пациента с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в рамках одноцентрового проспективного регистра были реализованы 4 тактики реваскуляризации: поэтапная хирургия в объеме КШ и КЭЭ в различной последовательности (n=222; 56,8%); сочетанная операция КШ и КЭЭ (n=141; 36%); гибридная реваскуляризация в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и КЭЭ (гр. n=28; 7,2%). При наличии гемодинамически значимых стенозов в коронарных и сонных артериях операцией выбора становится одномоментная хирургическая тактика в объеме КШ+КЭЭ, что находит подтверждение в представленном исследовании. Эти пациенты характеризовались наибольшими значениями показателя EuroScore II, что объясняется выраженным многососудистым поражением коронарного русла и исходно тяжелым клиническим статусом больных с высоким риском как коронарных, так и неврологических ишемических осложнений. Результаты анализа показали, что применение такой опции реваскуляризации повышает риск неблагоприятных послеоперационных событий в 4 раза. Предиктором неблагоприятных госпитальных осложнений является не симультанная хирургическая тактика как таковая, а исходные тяжелые клинический, анатомо-ангиографический коронар-

ный и цереброваскулярный статусы пациентов, что и служило причиной выбора агрессивной стратегии лечения [20].

Хорев Н. Г. и др. проанализировали опыт лечения 114 пациентов с МФА, с поражением сонных и коронарных артерий. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от последовательности проведения реваскуляризации сосудистых бассейнов. В первой группе (29 больных) одномоментно проведены КЭЭ, а затем КШ. Во второй группе (13 больных) сначала проведена КЭЭ, а затем через несколько дней без выписки из стационара КШ. В третьей группе (72 больных) КЭЭ проведена у пациентов с противопоказанием реваскуляризации миокарда. Пациенты с МФА, требующие реваскуляризации каротидного и коронарного сосудистых бассейнов, тяжелее пациентов с возможностью изолированного проведения КЭЭ. Частота ишемических неврологических осложнений у больных с МФА при одномоментном или этапном КШ и КЭЭ выше, чем при изолированной КЭЭ [21].

В многоцентровом ретроспективном исследовании Белова Ю. В. и др., посвященном изучению госпитальных и отдаленных результатов сочетанных операций КШ+КЭЭ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него, включавшем 653 пациента с комбинированным поражением коронарных и сонных артерий, продемонстрировано, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа, направляющиеся на сочетанную операцию КЭЭ+КШ, подвержены повышенному риску развития ОНМК, стерномедиастинита в госпитальном послеоперационном периоде, а также всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде наблюдения [22].

В 2009-2012гг в ФГБУ "ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина" выполнено 125 гибридных процедур — одномоментное КШ и стентирование сонной артерии. Особенностью таких операций является доступ для проведения стентирования сонной артерии: после стернотомии и выделения кондуитов для шунтирования в восходящей аорте в месте для кардиоплегической канюли по методике Сельдингера устанавливают интродьюсер 6 Fr, через который выполняют реваскуляризацию сонной артерии. В ближайшем послеоперационном периоде (30 дней) нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) и ОНМК зарегистрированы в 1 (0,8%) и в 2 (1,6%) случаях, соответственно. Летальность зарегистрирована в 3 случаях — в 2 случаях (1,6%) ОНМК в бассейне контрлатеральной окклюзированной верхней сонной артерии и у 1 пациента фатальный ИМ (0,8%). Предложенный метод гибридной хирургической операции может быть методом выбора у пациентов группы высокого риска с МФА [23].

Versaci F, et al., в 2009-2010гг проводили трёхцентровое исследование SHARP — стентирование сонной

артерии через бедренный доступ с последующим КШ в один день в разных операционных. В исследование был включен 101 пациент с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и сонных артерий. Не включались пациенты с атеросклеротическим поражением АНК. Летальность составила двое больных (1,9%) в течение 30 дней после вмешательства от полиорганной недостаточности, 2 (1,9%) нефатальных ОНМК после каротидного стентирования, 3 (2,8%) пациента погибли в сроки от 30 дней до 12 мес. [24]. Негативной стороной данной методики является необходимость бедренной канюляции, что является дополнительным фактором риска осложнений.

Внедрение программ биологического программирования и искусственного интеллекта в клиническую практику обуславливает необходимость разработки и апробации программ для выбора хирургической тактики у пациентов с МФА. В исследовании Тарасова Р. С. и др. выполнено проспективное тестирование работы компьютерной программы для выбора стратегии хирургической реваскуляризации при сочетанном поражении сонных и коронарных артерий. У пациентов, имевших в послеоперационном периоде значимые неблагоприятные сердечно-сосудистые события, автоматизированная система полностью поддерживала решение мультидисциплинарной команды в 13% случаев. В 71% решение консилиума поддерживалось, но предлагалась альтернативная стратегия, сопряженная с аналогичным или меньшим риском, тогда как в 16% программа предлагала иной сценарий лечения. В когорте больных, не имевших осложнений на протяжении периода наблюдения, решения комиссии полностью совпадали с расчетами калькулятора в 10%, решение консилиума поддерживалось, но предлагалась альтернативная стратегия в 82%, в 8% предлагалась иная стратегия. Таким образом, при осложненном течении периода наблюдения совпадение расчетов и решений отмечено только в 84% случаев, тогда как в отсутствие осложнений — в 92% [25]. Результаты исследования оказались весьма обнадеживающими в рамках применения компьютерных программ для определения тактики у пациентов с МФА.

Raghunathan A, et al. проведен субанализ рандомизированного исследования CARP, где участвовали 143 пациента с критической ишемией нижней конечности (КИНК). 30-дневные летальные исходы в группе КИНК составили 3,5% (5 пациентов из 143). У пациентов с КИНК, которым выполнялась реваскуляризация миокарда (61 пациент: КШ — 28, ЧКВ — 33) на госпитальном периоде было 3 (4,9%) летальных исхода, а у пациентов, которым реваскуляризация миокарда не выполнялась (82 пациента), — 2 (2,4%) [26]. ИБС у пациентов с КИНК, которым требуется срочная реваскуляризация АНК, может протекать тяжелее по сравнению с ИБС у пациентов

с хронической ишемией нижней конечности [27]. У пациентов высокого хирургического риска с тяжелым сочетанным поражением коронарных артерий и АНК рентгенэндоваскулярные вмешательства нередко являются единственной альтернативой открытым хирургическим операциям [28].

Zakhariev T, et al. рекомендуют одномоментные гибридные операции при сочетании: 1. стеноза сонной артерии >70% (включая бессимптомный стеноз) или симптомный стеноз >50% в сочетании с ИБС III-IV функционального класса и при нестабильной стенокардии; 2. аневризма брюшного отдела аорты >7 см, ассоциированная с ИБС III-IV функционального класса и при нестабильной стенокардии; 3. заболевания АНК с критической ишемией конечностей на фоне нестабильной ИБС. При отсутствии вышеперечисленных показаний, рекомендуется этапная хирургическая тактика [29].

В исследовании Mohammadian R, et al., включавшем 142 пациента, страдающих многососудистым поражением коронарных артерий и имеющих показания к КШ в сочетании с гемодинамически значимым поражением сонных артерий, всем пациентам за 6 нед. до КШ было выполнено стентирование сонных артерий. Полученные результаты продемонстрировали безопасность данного этапного гибридного метода лечения пациентов с МФА [30].

#### **ИБС и реваскуляризация миокарда**

В 2022г общая заболеваемость ИБС в России увеличилась в сравнении с 2020 и 2021гг, и составила 6517,9 случая на 100 тыс. населения (6439,4 — в 2021г, 6434,8 — в 2020г). Общая заболеваемость хронической ИБС в 2022г повысилась на 2% по сравнению с 2021г [31]. С 2010 по 2019гг отмечается устойчивый рост числа реваскуляризации миокарда с увеличением количества всех операций в 3,6 раза. Несомненно, основной вклад в увеличение количества операций реваскуляризации миокарда вносят ЧКВ. В 2022г в России выполнено — 298672 ЧКВ и 29642 операций КШ [32]. Увеличение продолжительности жизни и общего количества выполненных ЧКВ и КШ обуславливает рост частоты повторных реваскуляризаций миокарда. Однако повторное КШ сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений. В связи с этим в большинстве случаев при повторных реваскуляризациях миокарда отдают предпочтение ЧКВ, которые являются методом выбора при лечении данной категории больных, что подтверждается рядом исследований [33]. КШ после многократных ЧКВ чаще всего также является единственным методом выбора.

В крупном ретроспективном исследовании Cheng YT, et al. оценивалось влияние стентирования коронарных артерий на ближайшие и отдаленные результаты КШ. Всего в исследование было включено 32335 пациентов, перенесших КШ, из которых

3028 ранее перенесли стентирование коронарных артерий. Как отмечают исследователи, у пациентов, перенесших КШ после стентирования коронарных артерий более высокий уровень 30-дневной летальности, чем в группе без предыдущего стентирования (7,2% vs 5%). Также пациенты, подвергшиеся стентированию коронарных артерий до КШ, чаще подвергались повторной реваскуляризации [34]. В исследовании Nakamada K, et al. также сообщается, что многократные предшествующие ЧКВ до КШ были связаны с более высоким риском отдаленной смерти и сердечно-сосудистых событий, но предшествующее ЧКВ не влияло на частоту повторных реваскуляризаций [35].

В российском исследовании Валиева Р.А. и др. был проведен анализ влияния стентирования коронарных артерий в анамнезе на результаты КШ. Исследование включало 281 пациента, из этого числа 96 пациентам (23% женщины, 76% мужчины) до оперативного вмешательства в различные сроки было выполнено стентирование коронарных артерий (1 группа). Основная группа (96 пациентов) была разделена на 2 подгруппы: IA (n=64) — пациенты с одностенным стентированием коронарной артерии и IB (n=32) — после множественного стентирования коронарных артерий. Для достоверности статистических сопоставлений 2 группа (контрольная) составлена из 185 пациентов (21% женщины, 79% мужчины) — каждая 5-я история болезни из оставшихся 927 пациентов, оперированных за этот период времени. У пациентов 1 группы чаще была экстренная рестернотомия из-за продолжающегося кровотечения (7,4 и 8,3% vs 2,0%). Помимо этого, у пациентов, которые перенесли до операции множественное стентирование коронарных артерий, чаще наблюдалось появление таких осложнений, как периоперационный ИМ (8,5% vs 3,1 и 1,4%), острая послеоперационная сердечная недостаточность (7,2% vs 2,3 и 1,4%). У пациентов данной группы часто появлялась необходимость в инотропной поддержке (9,3% vs 3,8 и 2,1%) [36].

Немаловажное значение для необходимости повторной реваскуляризации после КШ у пациентов с предшествующим стентированием коронарных артерий имеет тип ранее имплантированного стента. КШ, выполненное в ранние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии с использованием голометаллических стентов у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением, ассоциируется с большим количеством повторных реваскуляризаций коронарного русла и частоты возврата стенокардии по сравнению с аналогичной стратегией, но с применением современных стентов 3 поколения с лекарственным покрытием сиролимус и биодеградируемым полимером [37].

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с рецидивом стенокардии после

перенесенного КШ безопасна и высокоэффективна, при этом клиническая эффективность вмешательства сопоставима с первичным стентированием коронарных артерий [38].

#### Анализ клинических рекомендаций

Проведен анализ рекомендаций, опубликованных после 2016г, т.к. данные, представленные в ранее опубликованных рекомендациях, необходимо считать устаревшими. Российские клинические рекомендации по хирургическому лечению пациентов с МФА имеют большое сходство с рекомендациями европейских и американских профессиональных сообществ, однако обладают рядом особенностей. В национальных рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний АНК (2019г) и рекомендациях ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017) выделена отдельная глава, посвященная вопросам МФА<sup>1</sup>. В российских рекомендациях, аналогично европейским, нет четких критериев определения хирургической тактики и последовательности реваскуляризации у пациентов с МФА. Рекомендации относительно времени и метода проведения реваскуляризации являются противоречивыми и должны рассматриваться индивидуально для каждого пациента, учитывая клинические проявления, уровень неотложности состояния и степень тяжести заболевания. Класс и уровень доказательности также аналогичен. В российском консенсусе по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий (2022г) отмечается, что для пациентов с симптомными стенозами от 50% до 99%, которым требуется как КЭЭ, так и КШ, рекомендовано выполнение КЭЭ до или одновременно с КШ, что позволяет потенциально снизить риск инсульта или смерти, но при этом последовательность вмешательства будет зависеть от клинической картины и институционального опыта [39]. Использование эндоваскулярных технологий не рассматривается в рамках опции реваскуляризации пациентов с МФА в данном консенсусе. В 2022г Американское общество сосудистых хирургов издало руководство "Клинические рекомендации общества сосудистой хирургии по лечению экстракраниальных цереброваскулярных заболеваний", в данных рекомендациях тактика у пациентов с симптомными стенозами сонных артерий аналогична изложенной в российских и европейских рекомендациях [40]. В рекомендациях Американского колледжа кардиологов по ведению пациентов с заболеванием периферических АНК (2016г) не рассматривается проблема выбора оптимальной тактики реваскуляризации у пациентов

<sup>1</sup> Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Национальные клинические рекомендации, 2019; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS).

с МФА<sup>2</sup>. С 1 января 2022г вступили в силу изменения в Федеральный закон от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", касающиеся обязательного применения медицинскими организациями клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения, при оказании медицинской помощи. При этом отсутствие обновленных Российских клинических рекомендаций по лечению пациентов с заболеваниями периферических артерий подтверждает существующую сложность формирования единых подходов к диагностике, лечению и профилактике.

### Заключение

Лечение больных с МФА остается одной из актуальных задач кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии и эндоваскулярной хирургии. У пациентов с МФА в каждом конкретном случае необходим индивидуальный мультидисциплинарный подход с целью определения лучшей тактики реваскуляризации.

<sup>2</sup> 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease.

### Литература/References

- Benjamin EJ, Muntner P, Bittencourt MS. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- OECD (2019). Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. doi:10.1787/4dd50c09-en.
- Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Tan Q. METTL3-mediated methylation of CYP2C19 mRNA may aggravate clopidogrel resistance in ischemic stroke patients. *Open Med (Wars)*. 2024;7(19(1)):20240899. doi:10.1515/med-2024-0899.
- Omar KA. Effects of a stepwise, structured LDL-C lowering strategy in patients post-acute coronary syndrome. *Neth Heart J*. 2024;26. doi:10.1007/s12471-023-01851-7.
- Heldner MR. Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke*. 2018;49(7):1639-46. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020913.
- Bulwa Z. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. *J Neurol Sci*. 2017;382:49-52. doi:10.1016/j.jns.2017.09.027.
- Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, et al. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):8-16. (In Russ.) Алякян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г. и др. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):8-16. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-8-16.
- Bu F. Unlocking potential biomarkers bridging coronary atherosclerosis and pyrimidine metabolism-associated genes through an integrated bioinformatics and machine learning approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;7(24(1)):148. doi:10.1186/s12872-024-03819-w.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. *Eur Heart J*. 2018;139(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- Umar MF. Staged Versus Concomitant Carotid Endarterectomy and Aortic Valve Replacement: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(12):e49773. doi:10.7759/cureus.49773.
- Offiah C. Frequency of inter-specialty consensus decisions and adherence to advice following discussion at a weekly neurovascular multidisciplinary meeting. *Ir J Med Sci*. 2023;192(6):3051-62. doi:10.1007/s11845-023-03319-4.
- Pokrovsky AV. Critical ischemia of the lower extremities. Infrainguinal lesion: a monograph. Tver: Editorial office of the Tver State Center. Uta, 2018. p 225. (In Russ.) Покровский А. В.

При этом неопределенность в российских и зарубежных рекомендациях по поводу выбора оптимальной хирургической тактики у пациентов с МФА не вызывает сомнений в актуальности и практической значимости дальнейшего изучения проблемы, рассматриваемой в настоящем обзоре. Достижения эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии позволяют выполнять сложные реконструктивные вмешательства с одномоментной коррекцией кровотока в нескольких артериальных бассейнах. Пациенты с МФА — чаще всего пожилые люди с ограниченными компенсаторными возможностями организма и коморбидностью, у которых одномоментные открытые хирургические вмешательства несут высокий риск. Для таких пациентов следует рассмотреть в качестве приоритетного выбора этапное хирургическое лечение с использованием возможностей эндоваскулярной хирургии.

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

Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингвинальное поражение. Тверь: Ред издание центр Тверь гос. У-та, 2018. с. 225. ISBN: 978-5-8388-0179-1.

- Aydin E, Ozen Y, Sarikaya S, et al. Simultaneous coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy can be performed with low mortality rates. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2015;(10):1:301. doi:10.5830/CVJA-2014-0186.
- Bedi VS, Sharma N. Carotid artery stenosis: stroke prevention procedure-indications, controversies, and challenges. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;40(1):3-6. doi:10.1007/s12055-023-01603-7.
- Ilcheva L, Häussler A, Cholubek M, et al. Thirteen Years of Impactful, Minimally Invasive Coronary Surgery: Short- and Long-Term Results for Single and Multi-Vessel Disease. *J Clin Med*. 2024;28;13(3):761. doi:10.3390/jcm13030761.
- Salsano A, Mariscalco G, Santini F. Endoscopic saphenous vein harvesting and surgical site infections after coronary artery bypass surgery. *Ann Transl Med*. 2018;6(1):S37. doi:10.21037/atm.2018.09.51.
- Analeev AI, Semitko SP. The history and prospects of the development of the coronary stenting method (a brief essay). *Consilium Medicum*. 2016;18(10):34-9. (In Russ.) Аналеев А.И., Семитко С.П. История и перспективы развития метода коронарного стентирования (краткий очерк). *Consilium Medicum*. 2016;18(10):34-9. EDN YHUZDF.
- Chang BB, Darling RC 3rd, Shah DM, et al. Carotid endarterectomy can be safely performed with acceptable mortality and morbidity in patients requiring coronary artery bypass grafts. *The American journal of surgery*. 1994;(2):168:94-6. doi:10.1016/s0002-9610(94)80043-x.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Surgical treatment of multifocal atherosclerosis: coronary and brachiocephalic pathology and predictors of early adverse events development. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):37-44. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В. и др. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):37-44. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-37-44.
- Khorev NG, Ermolin PA, Sokolov AV, et al. Surgical treatment of patients with combined atherosclerotic lesions of the carotid and coronary arteries. *Bulletin of Medical Science*. 2018;(9):1:61-7. (In Russ.) Хорев Н.Г., Ермолин П.А., Соколов А.В. и др. Хирургическое лечение больных с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;(9):1:61-7. doi:10.16132.2/133-0046-089.
- Belov YuV, Ustinova AS, Yu GK, et al. Long-term outcomes of combined coronary bypass surgery and carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4924. (In Russ.) Белов Ю.В., Устинова А.С., Ю Г.Х. и др. Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4924. doi:10.15829/1560-4071-2022-4924.

23. Chernyavsky AM, Edemsky AG, Chernyavsky MA, et al. Hybrid technologies in the surgical treatment of combined atherosclerotic lesions of the coronary and carotid arteries. *Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya*. 2013;(1):45-53. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Чернявский М. А. и др. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013;(1):45-53. doi:10.21688/1681-3472-2013-1-45-53.
24. Liu Y, Chen Y, Chang Z, et al. Appropriateness of Percutaneous Coronary Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;21(10):393. doi:10.3390/jcdd10030093.
25. Tarasov RS, Kazantsev AN, Zinets MG, et al. Prospective testing of the program for selecting the optimal surgical strategy in multifocal atherosclerosis. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. Kard. i serd.-sosud. khir.* 2019;12(5):402-9. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Зинец М. Г. и др. Проспективное тестирование программы для выбора хирургической тактики при мультифокальном атеросклерозе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(5):402-9. doi:10.17116/kardio201912051402.
26. Stanley GA, Scherer MD, Hajostek MM, et al. Utilization of coronary computed tomography angiography and computed tomography-derived fractional flow reserve in a critical limb-threatening ischemia cohort. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2023;10(2):101272. doi:10.1016/j.jvscit.2023.101272.
27. Morgan H, Ezad SM, Rahman H, et al. Assessment and Management of Ischaemic Heart Disease in Non-Cardiac Surgery. *Heart Int*. 2023;1(17(2)):19-26. doi:10.17925/HI.2023.17.2.19.
28. Alekyan BG, Pokrovskiy AV, Karapetyan NG, et al. Immediate results of endovascular treatment of patients with combined defeat of coronary arteries and low limb arteries. *Endovascular surgery*. 2020;7(1):24-33. (In Russ.) Алекян Б. Г., Покровский А. В., Карапетян Н. Г. и др. Непосредственные результаты рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с поражением коронарных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2020;7(1):24-33. doi:10.24183/2409-4080-2020-7-1-24-33.
29. Zakhariyev T, Grozdinski L, Stankev M, et al. Kombinirano khirurgichno lechenie na patsienti s multifokalna ateroskleroza [Combined surgical treatment of patients with multifocal atherosclerosis]. *Khirurgiia (Sofia)*. 2001;57(1-2):14-23.
30. Mohammadian R, Tarighatnia A, Sharifipour E, et al. Carotid artery stenting prior to coronary artery bypass grafting in patients with carotid stenosis: Clinical outcomes. *Interv Neuroradiol*. 2023;29(1):30-6. doi:10.1177/15910199221067665.
31. Bockeria LA, Milievskaia EB, Pryanishnikov VV. Cardiovascular surgery — 2022. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. М.: NMITS SSH im. A. N. Bakulev Ministry of Health of Russia. 2023. p 344. (In Russ.) Бокерия Л. А., Милюевская Е. Б., Прянишников В. В. Сердечно-сосудистая хирургия — 2022. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России; 2023. с. 344. ISBN: 978-5-7982-0451-9.
32. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2022). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2023;10 (Special Issue): S5—S256. (In Russ.) Алекян Б. Г., Григорян А. М., Стаферов А. В. и др. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2022 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2023;10 (Специальный выпуск):S5—S256.
33. Petrosyan KV, Abrosimov AV, Nikitina TG, et al. Two-stage endovascular treatment of a patient with progression of multifocal atherosclerosis after coronary artery bypass surgery. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;62(2):127-132. (In Russ.) Петросян К. В., Абросимов А. В., Никитина Т. Г. и др. Двухэтапное эндоваскулярное лечение пациента с прогрессированием мультифокального атеросклероза после операции аортокоронарного шунтирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;62(2):127-132. doi:10.24022/0236-2791-2020-62-2-127-132.
34. Cheng YT, Chen DY, Chien-Chia Wu V, et al. Effect of previous coronary stenting on subsequent coronary artery bypass grafting outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(3):928-39. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.09.068.
35. Hakamada K, Sakaguchi G, Marui A, et al. Effect of Multiple Prior Percutaneous Coronary Interventions on Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circ J*. 2021;25(85(6)):850-6. doi:10.1253/circj.CJ-20-0421.
36. Valieva RA, Multanovsky BL, Sibgatullin NG. Coronary artery bypass grafting in patients with recurrent angina after coronary artery stenting. *Creative surgery and oncology*. 2021;11(3):260-4. (In Russ.) Валиева Р. А., Мультиановский Б. Л., Сибгатуллин Н. Г. Аортокоронарное шунтирование у пациентов с рецидивирующей стенокардией после стентирования коронарных артерий. *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(3):260-4. doi:10.24060/2076-3093-2021-11-3-260-264.
37. Bocharov AV, Popov LV. The influence of the type of coronary stent on the long-term results of coronary artery bypass grafting after stenting of a clinically dependent artery for acute coronary syndrome in patients with multivessel disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):144-52. (In Russ.) Бочаров А. В., Попов Л. В. Влияние типа коронарного стента на отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования после стентирования клинко-зависимой артерии по поводу острого коронарного синдрома у больных с многососудистым поражением. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):144-52. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-144-152.
38. Teplyakov AT, Grakova EV, Krylov AL, et al. Efficacy of stenting in patients with recurrent angina after coronary artery bypass grafting. Results of a 3-year prospective follow-up. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2011;26(2-1):28-35. (In Russ.) Теляков А. Т., Гракова Е. В., Крылов А. Л. и др. Эффективность стентирования у больных с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования. Результаты 3-летнего проспективного наблюдения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2011;26(2-1):28-35.
39. Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М. А., Иртыуга О. Б., Янишевский С. Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
40. AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *J Vasc Surg*. 2022;75(1S):4S-22S. doi:10.1016/j.jvs.2021.04.073.

## Липитензия и факторы кардиометаболического риска в молодом возрасте

Синеглазова А. В., Фахрутдинова А. Ш., Ким Т. Ю., Парве С. Д.

**Цель.** Изучить особенности липитензии у лиц молодого возраста во взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска (КМР).

**Материал и методы.** Дизайн исследования — "случай-контроль" по наличию конституционального ожирения (КО) (33,3% с избыточной массой тела, 33,3% — с КО), сопоставимые по полу и возрасту. Обследован 191 пациент (Me — 35,0 [30,0-39,0] лет; Ж/М — 97 (50,8%)/94 (49,2%)) без кардиометаболических заболеваний. Исследована частота и особенности липитензии с учётом характера дислипидемии и повышенного артериального давления (АД). В зависимости от наличия липитензии выделены 2 группы, в которых изучены факторы КМР: КО и абдоминальное ожирение (АО), уровень висцерального жира, предиабет, инсулинорезистентность, повышение С-реактивного белка, гиперурикемия, изменение скорости клубочковой фильтрации. Данные обработаны в SPSS Statistics 26.

**Результаты.** В целом частота повышенного АД составила 36,1%, артериальной гипертензии (АГ) — 16,2%, дислипидемии — 73,3%. Липитензия диагностирована у 25,1% пациентов. При этом повышение АД и АГ без сочетания с дислипидемией установлены реже (13,1% и 5,2%, соответственно). А дислипидемия без повышения АД и АГ, напротив, чаще (48,2%). Липитензия чаще диагностирована у мужчин, чем у женщин — 32 (66,7%) и 16 (33,3%),  $p=0,005$  (отношение шансов 2,6; 95% доверительный интервал: 1,32-5,18). У пациентов с липитензией в 43,8% диагностирована АГ, оставшиеся 56,2% имели повышение АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст. В структуре дислипидемий при липитензии у 79,2% диагностировано отклонение  $\geq 2$  липидных параметров, из которых чаще установлены повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и гиперхолестеринемия (78,3%). Лица с липитензией чаще имели АО (31,2%), повышение гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $>6\%$  (39%) и инсулинорезистентность (36,2%), чем без липитензии ( $p=0,026$ ,  $p=0,018$ ,  $p=0,044$ , соответственно). При липитензии установлены: более высокий уровень висцерального жира (Me 8 [6-9] Ед.),  $HbA_{1c}$  (Me 5,6 [5,1-6,0]%), чем при её отсутствии (Me 6 [4-9] Ед. и Me 5,4 [5,1-5,9]%, соответственно,  $p=0,000$  и  $p=0,018$ ).

**Заключение.** Повышение АД и АГ чаще установлены в сочетании с дислипидемией, чем как самостоятельный фактор риска. При липитензии наибольшее число пациентов имели  $\geq 2$  нарушения липидного обмена, чаще представленные повышением ХС-ЛНП и гиперхолестеринемией. Наличие липитензии ассоциировалось с АО, повышением  $HbA_{1c}$ , инсулинорезистентностью.

**Ключевые слова:** липитензия, кардиометаболические факторы риска, дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, предиабет.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании "Сервье" (Франция).

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Синеглазова А. В.\* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-7951-0040, Фахрутдинова А. Ш. — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0001-7518-0964, Ким Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-2370-2972, Парве С. Д. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-8069-4350.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, КМР — кардиометаболический риск, КО — конституциональное ожирение, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, УВЖ — уровень висцерального жира, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности,  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Рукопись получена 25.03.2024

Рецензия получена 08.04.2024

Принята к публикации 15.04.2024



**Для цитирования:** Синеглазова А. В., Фахрутдинова А. Ш., Ким Т. Ю., Парве С. Д. Липитензия и факторы кардиометаболического риска в молодом возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5888. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5888. EDN SLBOSZ

## Lipitension and cardiometabolic risk factors in young people

Sineglazova A. V., Fakhrutdinova A. Sh., Kim T. Yu., Parve S. D.

**Aim.** To study the relationship of lipitension and cardiometabolic risk (CMR) factors in young people.

**Material and methods.** The case-control study on general obesity (GO) (overweight — 33,3%, GO — 33,3%) included 191 patients (Me=35,0 [30,0-39,0] years; F/M=97(50,8%)/94(49,2%)) without cardiometabolic diseases, comparable by sex and age. The prevalence and characteristics of lipitension were studied, taking into account the features of dyslipidemia and increased blood pressure (BP). Depending on the presence of lipitension, 2 groups were identified in which the CMR factors were studied: GO and abdominal obesity (AO), visceral fat, prediabetes, insulin resistance, increased C-reactive protein (CRP), hyperuricemia, glomerular filtration rate changes. Data were processed using SPSS Statistics 26.

**Results.** Overall, the incidence of increased BP was 36,1%, hypertension (HTN) — 16,2%, and dyslipidemia — 73,3%. Lipitension was diagnosed in 25,1% of patients. At the same time, increased BP and HTN without combination with dyslipidemia were detected less frequently (13,1% and 5,2%, respectively). Dyslipidemia without increased BP and HTN, on the contrary, is more common (48,2%). Lipitension is more

often diagnosed in men than in women — 32 (66,7%) and 16 (33,3%),  $p=0,005$ ; [odds ratio=2,6; 95% confidence interval: 1,32-5,18]. In patients with lipitension, 43,8% were diagnosed with HTN, while the remaining 56,2% had BP  $\geq 130/85$  mm Hg. In the structure of dyslipidemia in lipitension, 79,2% had abnormalities in  $\geq 2$  lipid parameters, of which increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and hypercholesterolemia (78,3%) were most often detected. Persons with lipitension more often had AO (31,2%), increased glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ )  $>6\%$  (39%) and insulin resistance (36,2%) than those without lipitension ( $p=0,026$ ,  $p=0,018$ ,  $p=0,044$ , respectively). With lipitension, a higher level of visceral fat (Me=8 [6-9] units) and  $HbA_{1c}$  (Me=5,6 [5,1-6,0]%) was established than without it (Me=6 [4-9]U and Me=5,4 [5,1-5,9]%, respectively  $p=0,000$  and  $p=0,018$ ).

**Conclusion.** Increased BP and HTN are more often found in combination with dyslipidemia than as an independent risk factor. In lipitension, the largest number of patients had  $\geq 2$  lipid metabolism disorders, most often represented by increased LDL-C and hypercholesterolemia. The presence of lipitension was associated with AO, increased  $HbA_{1c}$ , and insulin resistance.

**Keywords:** lipitension, cardiometabolic risk factors, dyslipidemia, hypertension, obesity, prediabetes.

**Relationships and Activities.** This article was supported by the Servier company (France).

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Sineglazova A. V.\* ORCID: 0000-0002-7951-0040, Fakhrutdinova A. Sh. ORCID: 0000-0001-7518-0964, Kim T.Yu. ORCID: 0000-0003-2370-2972, Parve S. D. ORCID: 0000-0002-8069-4350.

\*Corresponding author:  
sineglazovaav@mail.ru

**Received:** 25.03.2024 **Revision Received:** 08.04.2024 **Accepted:** 15.04.2024

**For citation:** Sineglazova A. V., Fakhrutdinova A. Sh., Kim T.Yu., Parve S. D. Lipitension and cardiometabolic risk factors in young people. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5888. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5888. EDN SLBOSZ

Повышенное артериальное давление (АД) и дислипидемия (ДЛП) являются ведущими модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска и кардиометаболического риска (КМР) и их бремя в России остается высоким [1]. У большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ) имеется по крайней мере один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [2]. В частности, распространенность ДЛП выше среди людей с АГ и встречается от 1,2 до 1,5 раз чаще по сравнению с общей популяцией [2], с различиями в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [3].

Липитензия — сочетание повышенного АД с ДЛП, рассматривается именно как комбинация факторов риска как для атеросклероз-ассоциированных, так и для кардиометаболических заболеваний. Существование повышенного АД с ДЛП оказывает потенцирующий и взаимоотягчающий эффект [4], увеличивая риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в 2-3 и более раз [2]. Потенциальное увеличение риска также может быть обусловлено наличием у пациентов других дисметаболических расстройств, таких как ожирение (особенно абдоминальное (АО) и висцеральное), нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, гиперурикемия и повышение уровня маркеров воспаления [5]. В связи с чем представляет интерес изучение взаимосвязи липитензии с другими факторами КМР у лиц молодого возраста с целью планирования превентивных мероприятий и предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: изучить особенности липитензии у лиц молодого возраста во взаимосвязи с кардиометаболическими факторами риска.

### Материал и методы

На базе "Консультативно-диагностического центра" Авиастроительного района г. Казани проведено обсервационное одномоментное поперечное исследование по типу "случай-контроль" по наличию конституционального ожирения (КО). Обследован 191 пациент: 97 (50,8%) женщин и 94 (49,2%) мужчины согласно критериям включения/невключения. Медиана возраста составила 35,0 [30,0-39,0] лет.

Критерии включения: возраст 25-44 года, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: психические заболевания, затрудняющие контакт; беременность и лактация; отказ от участия в исследовании; вторичные причины ожирения; наличие верифицированных кардиометаболических заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) и заболеваний почек; сопутствующие заболевания или состояния в стадии декомпенсации функции органов и/или систем (почек, печени, сердечно-сосудистой и дыхательной систем).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России № 6 от 22.06.2022.

Обследование пациентов включало анализ жалоб, анамнеза, медицинской документации, оценку результатов лабораторно-инструментального обследования. Всем пациентам были измерены: рост, вес, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Рассчитан индекс массы тела с трактовкой в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1997, 2003). АО устанавливалось у мужчин и женщин при значении ОТ >94 см и 80 см и/или отношению ОТ к ОБ >0,9 и 0,85, соответственно. Измерение АД проводилось в соответствии с рекомендациями. Фактором риска считалось повышение АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст. при измерении во время осмотра. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [5]. Определяли уровень висцерального жира (УВЖ) методом биоимпедансометрии на аппарате TANITA BC-601. Повышенным УВЖ считалось значение 13-59 Ед.

Для изучения маркеров метаболического профиля проведены следующие лабораторные исследования. На биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США): развернутая липидограмма, гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>), глюкоза плазмы натощак, пероральный глюкозотолерантный тест, С-реактивный белок (СРБ), мочевая кислота, креатинин в сыворотке крови и цистатин С. На анализаторе Immulite 1000 (Siemens, Германия) иммуноферментным методом определяли инсулин.

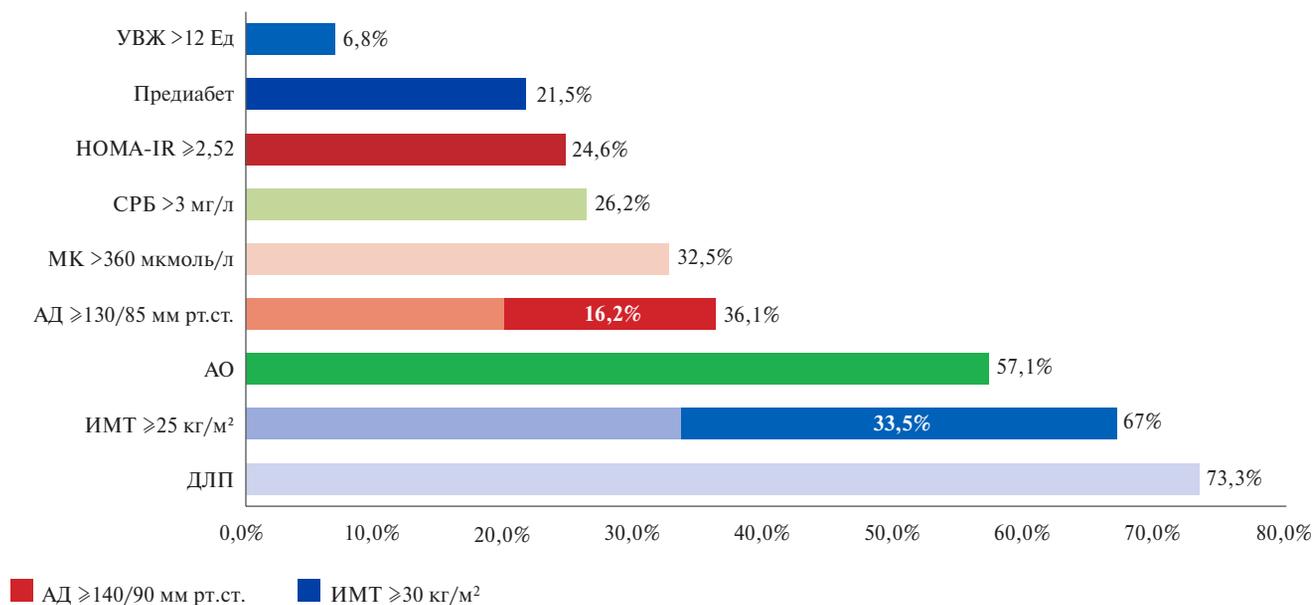


Рис. 1. Частота встречаемости факторов КМР в общей когорте.

Сокращения: АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ДЛП — дислипидемия, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, СРБ — С-реактивный белок, УВЖ — уровень висцерального жира, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Соотношение альбумина к креатинину (А:С) в моче исследовали на анализаторе Clinitek Status® с помощью тест полосок "Clinitek Microalbumin 9".

Расчитаны: индекс инсулинорезистентности по НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), холестерин липопротеинов невысокой плотности и скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ.

Трактовка данных обследования была проведена в соответствии с клиническими рекомендациями и инструкциями к реагентам.

Данные статистически обработаны в программе IBM SPSS Statistics 26. При сравнении независимых признаков применяли U-критерий Манна-Уитни. Количественные показатели описаны при помощи значений медианы и межквартильного интервала — Ме [25%-75%]. Качественные показатели описаны в виде абсолютных чисел и их процентных долей, проанализированы с применением критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В результате проведенного обследования ДЛП выявлена у 73,3% пациентов. Повышенное АД наблюдалось у каждого третьего пациента — 38,2% (n=73), с равной частотой повышения как систолического АД (САД) (27,7%, n=53), так и диастолического АД (ДАД) (25,1%, n=48). В числе лиц с повышенным АД в 42,5% (n=31) случаев установлена АГ. Медианы САД и ДАД в общей когорте составили 121,0 [112,0-130,0] мм рт.ст. и 76,5 [70,0-85,0] мм рт.ст., соответственно.

Частота встречаемости факторов КМР в общей когорте представлена на рисунке 1. В связи с тем, что наличие КО и избыточной массы тела были критериями распределения пациентов на группы при наборе в исследование, частота КО составила 33,3%, избыточной массы тела — 33,3%. Медиана индекса массы тела составила 26,9 [23,9-31,6] кг/м<sup>2</sup>.

Наиболее частым фактором КМР было АО, установленное более чем в половине случаев. При этом медианы ОТ у женщин составили 84,0 [76,0-96,0] см, у мужчин 92,0 [83,7-100,5] см, а медиана отношения ОТ к ОБ у женщин 0,81 [0,73-0,87], у мужчин 0,9 [0,8-0,9]. Гиперурикемия была выявлена у каждого третьего пациента (Ме 312,8 [263,2-371,8] мкмоль/л). Практически у каждого четвертого выявлено повышение уровня СРБ и инсулинорезистентность. Медиана СРБ составила 1,2 [0,6-3,2] мг/л, инсулина 8,1 [5,1-13,5] мкМЕ/мл и НОМА-IR 1,6 [0,9-2,5] ммоль/л.

Предиабет диагностирован у каждого пятого пациента. Средние значения глюкозы составили 4,3 [4,0-4,7] ммоль/л и HbA<sub>1c</sub> 5,4 [5,1-5,9]%. Реже всего установлено повышение УВЖ; средние значения составили 7,0 [4,0-9,0] Ед.

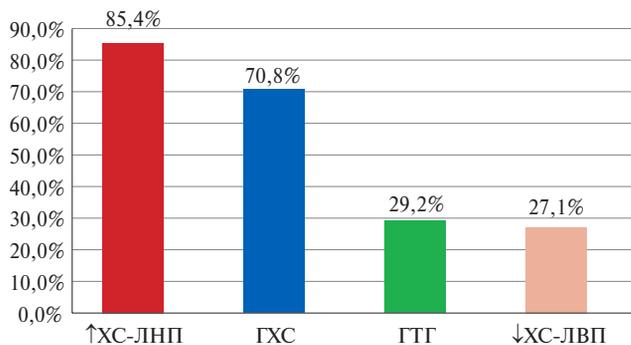
Липитензия наблюдалась у каждого четвертого обследованного — 25,1% (n=48), чаще у мужчин, чем у женщин — 32 (66,7%) и 16 (33,3%), соответственно,  $p=0,009$ . Шансы развития липитензии у мужчин были в 2,6 раза больше, чем у женщин (95% доверительный интервал (ДИ): 1,32-5,18). Группы не различались по возрасту 36 [32,0-39,0] и 34 [30,0-38,0],  $p=0,219$ .

В общей когорте сочетание ДЛП как с повышением АД ≥130/85 мм рт.ст., так и с АГ установлены

чаще ( $n=48$ ; 25,1% и  $n=21$ ; 10,9%, соответственно), чем без сочетания с ДЛП ( $n=21$ ; 10,9% и  $n=10$ ; 5,2%, соответственно). ДЛП без повышения АД встречалась у 48,2% ( $n=92$ ).

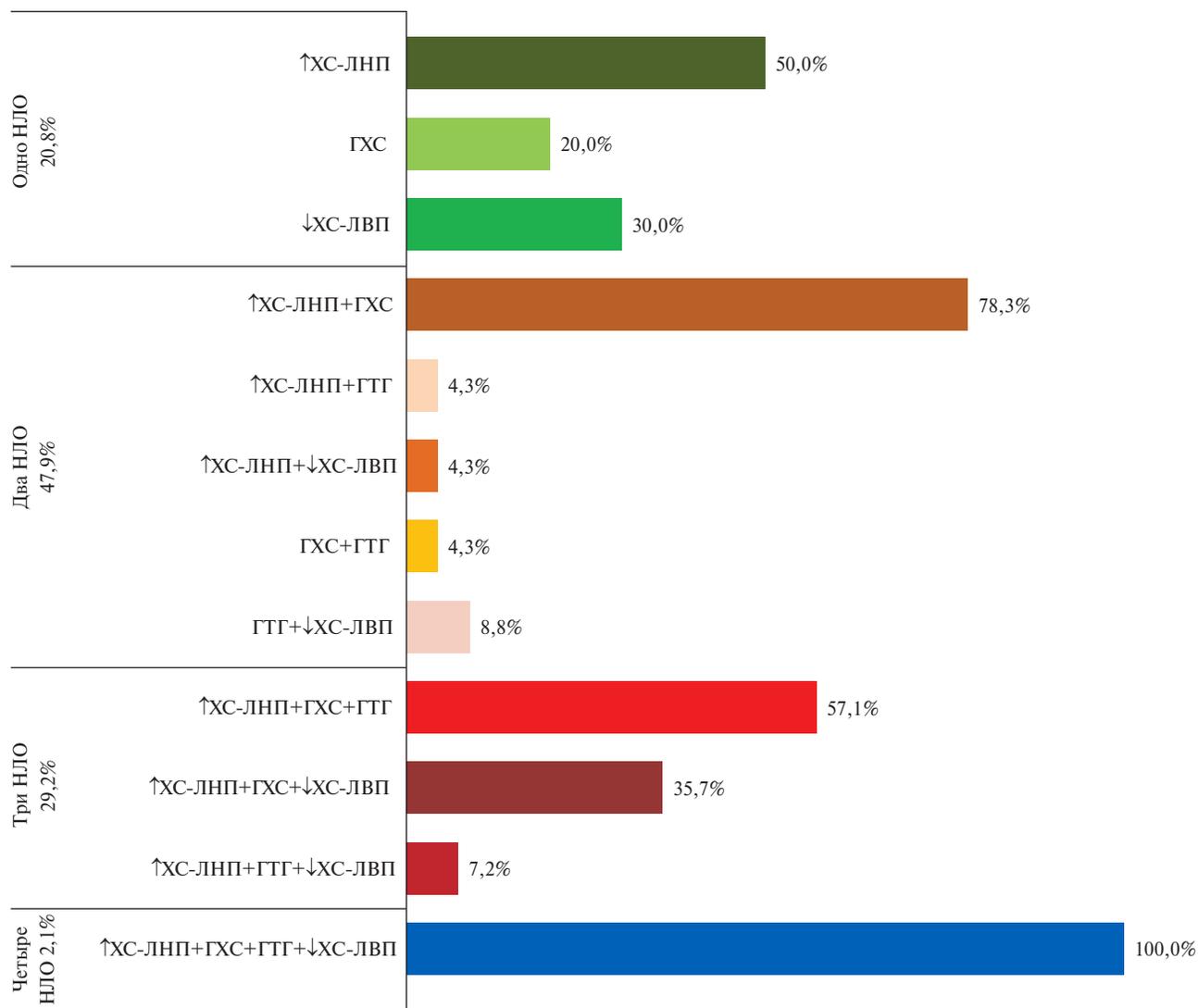
При липитензии АГ или прием гипотензивных препаратов выявлен в 43,8% ( $n=21$ ) случаев. У пациентов с липитензией повышение АД достоверно чаще установлено по повышенному уровню САД — 81,3% ( $n=39$ ), чем по ДАД — 62,5% ( $n=30$ ),  $p<0,001$ .

Наиболее частым типом нарушения липидного обмена у пациентов с липитензией было повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), более чем у половины пациентов наблюдалась гиперхолестеринемия (ГХС). Около трети случаев ДЛП были представлены гипертриглицеридемией и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, рисунок 2.



**Рис. 2.** Частота различных нарушений липидного обмена у пациентов с липитензией.

**Сокращения:** ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.



**Рис. 3.** Количественная характеристика сочетаний показателей липидного профиля с АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст.

**Сокращения:** ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, НЛО — нарушение липидного обмена, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 1

Факторы КМР с учетом наличия липитензии

Факторы кардиометаболического риска	Наличие липитензии, n=48	Отсутствие липитензии, n=143	P <sub>n</sub>
АО, n (%)	34 (70,8)	75 (52,4)	0,026
ОТ↑, n (%)	31 (64,6)	72 (50,3)	0,062
ОТ/ОБ↑, n (%)	21 (43,7)	36 (25,2)	0,015
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	44 (91,7)	84 (58,7)	0,000
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	19 (39,6)	45 (31,5)	0,303
ИМТ кг/м <sup>2</sup> (Ме [Q25-Q75])	28,7 [26,7-33]	25,5 [23,4-31,4]	0,312
Уровень висцерального жира >12, n (%)	5 (10,4)	8 (5,6)	0,251
Уровень висцерального жира, Ед. (Ме [Q25-Q75])	8 [6-9]	6 [4-9]	0,000
Преиабет, n (%)	18 (37,5)	26 (18,2)	0,006
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л, n (%)	2 (4,2)	2 (1,4)	0,247
HbA <sub>1c</sub> >6%, n (%)	16 (33,3)	25 (17,5)	0,018
HbA <sub>1c</sub> , % (Ме [Q25-Q75])	5,6 [5,1-6,0]	5,4 [5,1-5,9]	0,018
Инсулин >27 мкМЕ/мл	4 (8,3)	7 (4,9)	0,404
Инсулин, мкМЕ/мл (Ме [Q25-Q75])	9,6 [6,9-18,5]	7,6 [4,7-12,6]	0,545
Индекс НОМА-IR >2,52	17 (35,4)	30 (20,9)	0,044
Индекс НОМА-IR (Ме [Q25-Q75])	2 [1,3-4,1]	1,4 [0,8-2,4]	0,364

**Примечание:** n — абсолютное число обследованных; % — доля от лиц исследуемых групп при различных фенотипах ожирения; p<sub>n</sub> — статистическая значимость различий между исследуемыми группами по критерию χ<sup>2</sup> Пирсона.

**Сокращения:** АО — абдоминальное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

При углубленном анализе (рис. 3) у каждого пятого пациента липитензия характеризовалась ДЛП с изменением одного показателя липидного профиля; у половины — с отклонениями двух показателей, наиболее часто представленными сочетанием ГХС и повышенного ХС-ЛНП. У каждого третьего пациента липитензия включала ДЛП с изменениями трёх параметров липидного профиля.

Проводился анализ факторов КМР в двух группах (табл. 1): 1 группа — пациенты с липитензией (25,1%, n=48) и 2 группа пациенты без липитензии (74,9%, n=143). Установлено, что частота АО была выше в группе с липитензией. При сравнении средних значений ОТ и отношения ОТ к ОБ в сравниваемых группах достоверных различий не выявлено. Шанс развития липитензии у лиц с АО был в 2,2 раза выше (95% ДИ: 1,09-4,45). При изучении УВЖ у лиц с липитензией были выявлены достоверно более высокие значения.

Среди пациентов с липитензией чаще наблюдалась инсулинорезистентность по НОМА-IR в отличие от лиц без липитензии. При этом у лиц с липитензией шанс развития инсулинорезистентности был в 2,1 раза выше (95% ДИ: 1,01-4,26), чем при ее отсутствии.

Частота преиабета и повышения уровня HbA<sub>1c</sub> была выше в группе с липитензией. А шанс преиабета и повышения HbA<sub>1c</sub> >6% при липитензии увеличивался в 2,7 и 2,4 раза (95% ДИ: 1,31-5,56 и 95% ДИ: 1,15-5,07, соответственно).

При сравнении частоты и средних значений показателей других факторов КМР, включая уровни

мочевой кислоты, СРБ, креатинина, расчётной скорости клубочковой фильтрации, цистатина С, А:С, достоверных различий не выявлено.

**Обсуждение**

Особенностью нашего исследования был его дизайн "случай-контроль" по наличию КО, в связи с чем полученные нами данные по частоте встречаемости повышенного АД и ДЛП, и непосредственно липитензии, не могут быть сопоставлены с эпидемиологическими данными. Данный дизайн был выбран для того, чтобы изучить ассоциацию липитензии с факторами КМР в молодом возрасте.

Проведенное исследование показало, что липитензия у мужчин встречается чаще, чем у женщин, а шанс наличия липитензии у молодых лиц мужского пола возрастал в 2,6 раз. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного в России [6], но отличаются от зарубежных данных, где липитензия встречалась чаще у женщин [7], что может объясняться этническими и межкультурными особенностями [8]. Важно отметить, что липитензия была установлена у каждого 4 пациента, тогда как изолированное повышение АД без ДЛП только в 13,1% случаев.

В структуре липитензии преобладает сочетание двух видов нарушений липидного обмена, среди них наиболее часто встречается сочетание повышения ХС-ЛНП и ГХС. Эти данные сопоставимы с исследованием Гринштейна Ю. Н. и др. (2021) [6]. В проведенном нами исследовании также выявлено, что 4 из 5 паци-

ентов с липитензией имели два и более нарушения липидного обмена одновременно. Эти данные аналогичны результатам другого исследования и свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых событий с неблагоприятным прогнозом [9].

Наличие липитензии ассоциировалось с увеличением шанса АО в 2,2 раза, предиабета в 2,7 раза, инсулинорезистентности в 2,1 раз и с достоверно более высокими УВЖ, что по данным других исследователей может приводить к дополнительному увеличению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10], в т.ч. обусловленного остаточным сердечно-сосудистым риском [11]. Это необходимо учитывать при планировании скрининга и превентивных мероприятий.

Согласно данным исследований строгое соблюдение диеты и/или регулярная физическая активность могут снизить риск сердечно-сосудистых событий только на 14–21%, и этот эффект еще ниже при сочетании АГ и ДЛП [12]. Поэтому для первичной и вторичной профилактики с целью достижения целевых значений в контроле факторов риска должна быть рассмотрена активная медикаментозная терапия с фоку-

сом на повышение приверженности [13], что возможно при применении комбинированных препаратов с фиксированными дозами [14].

### Заключение

Повышение АД и АГ чаще сочетались с ДЛП, чем выявлялись как самостоятельные факторы риска. У мужчин липитензия выявлялась чаще, чем у женщин. У каждого пятого пациента липитензия регистрировалась с изменением одного из показателей липидного профиля. У половины пациентов — с двумя показателями, наиболее часто представленными сочетанием ГХС и повышением ХС-ЛНП. У лиц с липитензией чаще установлено АО, предиабет и инсулинорезистентность, а также более высокие УВЖ. Полученные данные указывают на необходимость комплексного подхода в коррекции факторов сердечно-сосудистого и КМР у лиц молодого возраста в контексте повышения эффективности профилактических программ и улучшения прогноза.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании "Сервье" (Франция).

### Литература/References

- Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol.* 2024;82(25):2350–473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007.
- Borghesi C, Fogacci F, Agnoletti D, et al. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29:221–30. doi:10.1007/s40292-022-00507-8.
- Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, et al. Lipitension: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):240–5. doi:10.4103/2230-8210.93742.
- Correia ET de O, Mechanick JL, Jorge AJL, et al. The hypertension-based chronic disease model in a primary care setting. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2023;18:200204. doi:10.1016/j.ijcrp.2023.200204.
- 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.
- Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2865. (In Russ.) Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2865. doi:10.15829/1728-8800-2021-2865.
- Cheng W, Zhuang J, Chen S. Dyslipidemia and the Prevalence of Hypertension: A Cross-Sectional Study Based on Chinese Adults Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 9:938363. doi:10.3389/fcvm.2022.938363.
- Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Mechanick JL. Cardiometabolic risk: New chronic care models. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(S2):85–92. doi:10.1002/jpen.2264.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Boytsov SA. Risk factors, lipid profile indicators and hypolipidemic therapy in patients of various categories of cardiovascular risk: the results of the Aterostop registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2023;2(51):43–53. (In Russ.) Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Бойцов С. А. Факторы риска, показатели липидного профиля и гиполипидемическая терапия у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска: данные регистра Атеростоп. Атеросклероз и дислипидемии. 2023;2(51):43–53. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0005.
- Greiner GG, Emmert-Fees KMF, Becker J, et al. Toward targeted prevention: risk factors for prediabetes defined by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany. *Acta Diabetol.* 2020;57(12):1481–91. doi:10.1007/s00592-020-01573-x.
- Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(4):181–94. doi:10.1016/j.tcm.2021.04.002.
- Shan Z, Li Y, Baden MY, et al. Association Between Healthy Eating Patterns and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(8):1090–100. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2176.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.

## Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде

Олейников В. Э., Саямова Л. И., Чернова А. А., Тонкоглаз А. А., Вершинина О. Д., Бабкина И. А., Плаксин Н. С.

**Цель.** Изучить влияние 48-недельной терапии аторвастатином и эзетимибом на лабораторные показатели, структурно-функциональные характеристики артерий и маркеры хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

**Материал и методы.** Включено 87 пациентов с острым инфарктом миокарда, которым в первые 24 ч назначали аторвастатин 80 мг/сут. Во время госпитализации, через 5-6, 24, 48 нед. проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. При уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >1,4 ммоль/л и снижении <50% на одном из повторных визитов дополнительно назначали эзетимиб 10 мг/сут.

**Результаты.** Исследование завершил 81 человек (93%). Больных разделили на группы: 1-я (n=32) — монотерапия аторвастатином; 2-я (n=49) — пациенты дополнительно получали эзетимиб. В 1 группе ХС ЛНП снизился через 48 нед. на 53% (p<0,001), во 2 группе на 63,2% (p<0,001). По результатам ультразвукового исследования общих сонных артерий технологией RF во 2 группе выявлено снижение толщины комплекса интима-медиа через 24 и 48 нед. на 9,1% (p<0,001) и 10,5% (p<0,001) по сравнению с исходным значением, в 1 группе — на 4,5% только на 24 нед. (p=0,012). При анализе эндотелиальной функции произошло увеличение потокозависимой вазодилатации только во 2 группе с 9,1 (5,6; 11,8)% до 14,3±6,8% через 48 нед. (p<0,001). При добавлении эзетимиба отмечен регресс N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида через 24 нед. на 69,6% (p=0,005), через 48 нед. — на 72,4% (p=0,009). Во 2 группе показатель снизился к окончанию наблюдения на 75,5% (p=0,010).

**Заключение.** Результаты подтверждают целесообразность добавления эзетимиба к статинам у пациентов очень высокого риска в связи с максимально выраженным гиполипидемическим действием, улучшением структурно-функциональных свойств общих сонных артерий, эндотелиальной функции и клинико-лабораторных маркеров хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, эзетимиб, аторвастатин, холестерин липопротеидов низкой плотности, плеiotропный эффект, артериальная жесткость.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

**ID исследования:** NCT04347434.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Саямова Л. И. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Чернова А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0002-7957-8034, Тонкоглаз А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-5647-9837, Вершинина О. Д. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4127-6607, Бабкина И. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-3845-0854, Плаксин Н. С. — клинический ординатор кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0001-9551-7701.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, ОСА — общие сонные артерии, ОХС — общий холестерин, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦУ — целевой уровень, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

**Рукопись получена** 14.02.2024

**Рецензия получена** 19.02.2024

**Принята к публикации** 26.02.2024



**Для цитирования:** Олейников В. Э., Саямова Л. И., Чернова А. А., Тонкоглаз А. А., Вершинина О. Д., Бабкина И. А., Плаксин Н. С. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5800. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5800. EDN OXVMLI

## Combined lipid-lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period

Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Chernova A. A., Tonkoglaz A. A., Vershinina O. D., Babkina I. A., Plaksin N. S.

**Aim.** To study the effect of 48-week therapy with atorvastatin and ezetimibe on laboratory parameters, structural and functional arterial characteristics and heart failure markers in the post-infarction period.

**Material and methods.** A total of 87 patients with acute myocardial infarction were included. In the first 24 hours, atorvastatin 80 mg/day was prescribed. During hospitalization, after 5-6, 24, 48 weeks, clinical and paraclinical examinations were performed. In the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >1,4 mmol/l and the decrease <50% at one of the follow-up visits, ezetimibe 10 mg/day was additionally prescribed.

**Results.** Eighty participants (93%) completed the study. Patients were divided into following groups: group 1 (n=32) — atorvastatin monotherapy; group 2 (n=49) — ezetimibe and atorvastatin therapy. In group 1, LDL-C decreased after 48 weeks by 53% (p<0,001), while in group 2 by 63,2% (p<0,001). According to carotid ultrasound in group 2, a decrease in the intima-media thickness after 24 and 48 weeks was revealed by 9,1% (p<0,001) and 10,5% (p<0,001) compared to the baseline value, while in group 1 — by 4,5% only on the 24<sup>th</sup> week (p=0,012).

When analyzing endothelial function, there was an increase in flow-dependent vasodilation only in group 2 from 9,1 (5,6; 11,8)% to 14,3±6,8% after 48 weeks (p<0,001). With the addition of ezetimibe, there was a regression of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide after 24 weeks by 69,6% (p=0,005), after 48 weeks — by 72,4% (p=0,009). In group 2, it decreased by 75,5% by the end of follow-up (p=0,010).

**Conclusion.** The results rationale adding ezetimibe to statins in very high-risk patients due to the most pronounced lipid-lowering effect, improvement of the structural and functional properties of the common carotid arteries, endothelial function and clinical and laboratory heart failure markers.

**Keywords:** myocardial infarction, ezetimibe, atorvastatin, low-density lipoprotein cholesterol, pleiotropic effects, arterial stiffness.

**Relationships and Activities.** The research was supported by a Russian Science Foundation grant № 23-25-00381.

Trial ID: NCT04347434.

Penza State University, Penza, Russia.

Oleynikov V.E.\* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L.I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Chernova A.A. ORCID: 0009-0002-7957-8034, Tonkoglaz A.A. ORCID: 0000-0002-5647-9837, Vershinina O.D. ORCID: 0000-0002-4127-6607, Babkina I.A. ORCID: 0000-0002-3845-0854, Plaksin N.S. ORCID: 0009-0001-9551-7701.

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

Received: 14.02.2024 Revision Received: 19.02.2024 Accepted: 26.02.2024

**For citation:** Oleynikov V.E., Salyamova L.I., Chernova A.A., Tonkoglaz A.A., Vershinina O.D., Babkina I.A., Plaksin N.S. Combined lipid-lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5800. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5800. EDN OXVMLI

### Ключевые моменты

- Статины остаются терапией "первой линии" в лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, однако у большинства больных сохраняется высокий "остаточный риск" повторных сердечно-сосудистых событий.
- Добавление эзетимиба к статинам в рамках вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска характеризуется максимально выраженным гиполипидемическим действием и значительно более высокой частотой достижения целевого холестерина липопротеидов низкой плотности.
- Двойное блокирование холестерина на уровне всасывания в кишечнике и образования в печени способствует улучшению структурно-функциональных свойств общих сонных артерий, эндотелиальной функции и клинико-лабораторных маркеров хронической сердечной недостаточности.

### Key messages

- Statins remain the first-line treatment for patients with ST-segment elevation and non-ST segment elevation myocardial infarction; however, most patients remain at high residual risk of recurrent cardiovascular events.
- The addition of ezetimibe to statins in secondary prevention in very high-risk patients is characterized by the greatest lipid-lowering effect and a significantly higher rate of target low-density lipoprotein cholesterol.
- Double blocking of cholesterol at the level of intestinal absorption and production in the liver helps improve the structural and functional properties of the common carotid arteries, endothelial function and clinical and laboratory markers of heart failure.

Кардиоваскулярная патология, в первую очередь ишемическая болезнь сердца, остается лидирующей причиной смертности во всем мире, в т.ч. в нашей стране. Определенный оптимизм внушает её снижение от инфаркта миокарда (ИМ) с 44,6 в 2005г до 39,7 на 100 тыс. в 2020г. Однако частота заболеваемости практически не изменилась — 133,3 и 133,1 на 100 тыс., соответственно [1], что говорит о критической неэффективности первичной профилактики ишемической болезни сердца. Особую озабоченность вызывают высокие показатели инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста, требующие интенсификации мер по ее раннему выявлению и лечению [2].

Ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза является дислипидемия. Высокая концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) тесно связана с риском атеротромботических событий, снижение данного лабораторного показателя является одной из главных це-

лей профилактических и лечебных мероприятий [3]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы остаются терапией "первой линии" в лечении пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST в связи с позитивным влиянием на прогноз, помимо гиполипидемического действия [4, 5]. Однако у большинства больных сохраняется высокий "остаточный риск" повторных сердечно-сосудистых событий [6].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, при недостижении пороговых значений атерогенных липопротеидов необходимо дополнительное применение эзетимиба, снижающего кишечную абсорбцию холестерина путем ингибирования транспортного белка Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) [6]. В исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к статинам сопровождалось регрессом ХС ЛНП на 24% по сравнению с монотерапией симвастатином [7]. Поскольку выраженным липид-снижающим действием достоинства комбинированной терапии не ограничиваются, актуальным представляется изучение других прогностически важных эффектов у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования — изучить влияние 48-нед. терапии аторвастатином и эзетимибом на лабораторные показатели, структурно-функциональные характеристики артерий и маркеры хронической сердечной недостаточности (ХСН) в постинфарктном периоде.

**Материал и методы**

В открытом одноцентровом проспективном контролируемом клиническом исследовании приняли участие 87 пациентов с острым ИМ, госпитализированных в отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол "КОНТРАСТ-2" одобрил Локальный этический комитет. Все участники подписывали информированное согласие. ID клинического испытания — NCT04347434 (ClinicalTrials.gov).

Критерии включения: первичный ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST по данным электрокардиографии, диагностически значимое повышение тропонина I, наличие инфаркт-связанной артерии по результатам коронароангиографии.

Критерии исключения: повторный или рецидивирующий ИМ; тяжелые сопутствующие заболевания, в т.ч. ХСН III-IV функционального класса, заболевания печени, ассоциированные с высоким уровнем печеночных трансаминаз; сахарный диабет 1 или 2 типа, требующий коррекции инсулином; индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>; индивидуальная непереносимость статинов, эзетимиба.

Всем пациентам в первые 24 ч от индексного события назначали аторвастатин 80 мг/сут. Исходно во время госпитализации, через 6, 24 и 48 нед. определяли ХС ЛНП, при недостижении целевого уровня (ЦУ)  $\leq 1,4$  ммоль/л и снижении  $>50\%$  дополнительно назначали эзетимиб 10 мг/сут. (Отрио, производитель АО "АКРИХИН").

Общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды (ТГ), аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли на биохимическом анализаторе AU680 ("Beckman Coulter", США). ХС ЛНП получали расчетным методом. Концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Infinite F50 ("Tecan", Австрия).

Тест 6-минутной ходьбы использовали для оценки переносимости физической нагрузки, начиная с 5-6 нед. после ИМ.

С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) технологией высокочастотного сигнала RF на сканере MyLab 90 (" Esaote", Италия) оценивали структурно-функциональные характеристики общих сонных ар-

**Таблица 1**

**Сравнительная характеристика групп**

Показатель	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=49)	p
Возраст, годы	57,8±8,0	60 (52; 64)	0,646
Мужчины, n (%)	30 (93,7)	43 (87,8)	0,384
Женщины, n (%)	2 (6,3)	6 (12,2)	0,384
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,7±3,3	28,7±3,7	0,212
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	28 (87,5)	40 (81,6)	0,480
ИМ без подъема сегмента ST, n (%)	4 (12,5)	9 (18,4)	0,480
ИБС в анамнезе, n (%)	6 (18,8)	15 (30,6)	0,236
Артериальная гипертония, n (%)	31 (96,9)	43 (87,8)	0,153
Сахарный диабет, n (%)	1 (3,1)	2 (4,1)	0,816
ОХС, ммоль/л	5,2±1,5	5,8±1,5	0,088
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±1,2	3,8 (2,9; 4,4)	0,098
<b>Медикаментозное лечение</b>			
Статины, n (%)	32 (100)	49 (100)	1,000
Эзетимиб, n (%)	—	49 (100)	—
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	32 (100)	49 (100)	1,000
β-адреноблокаторы, n (%)	31 (96,9)	45 (91,8)	0,352
Ингибиторы АПФ/сартаны, n (%)	31 (96,9)	49 (100)	0,215
Диуретики, n (%)	11 (34,4)	10 (20,4)	0,160
Антагонисты кальция, n (%)	4 (12,5)	6 (12,2)	0,968

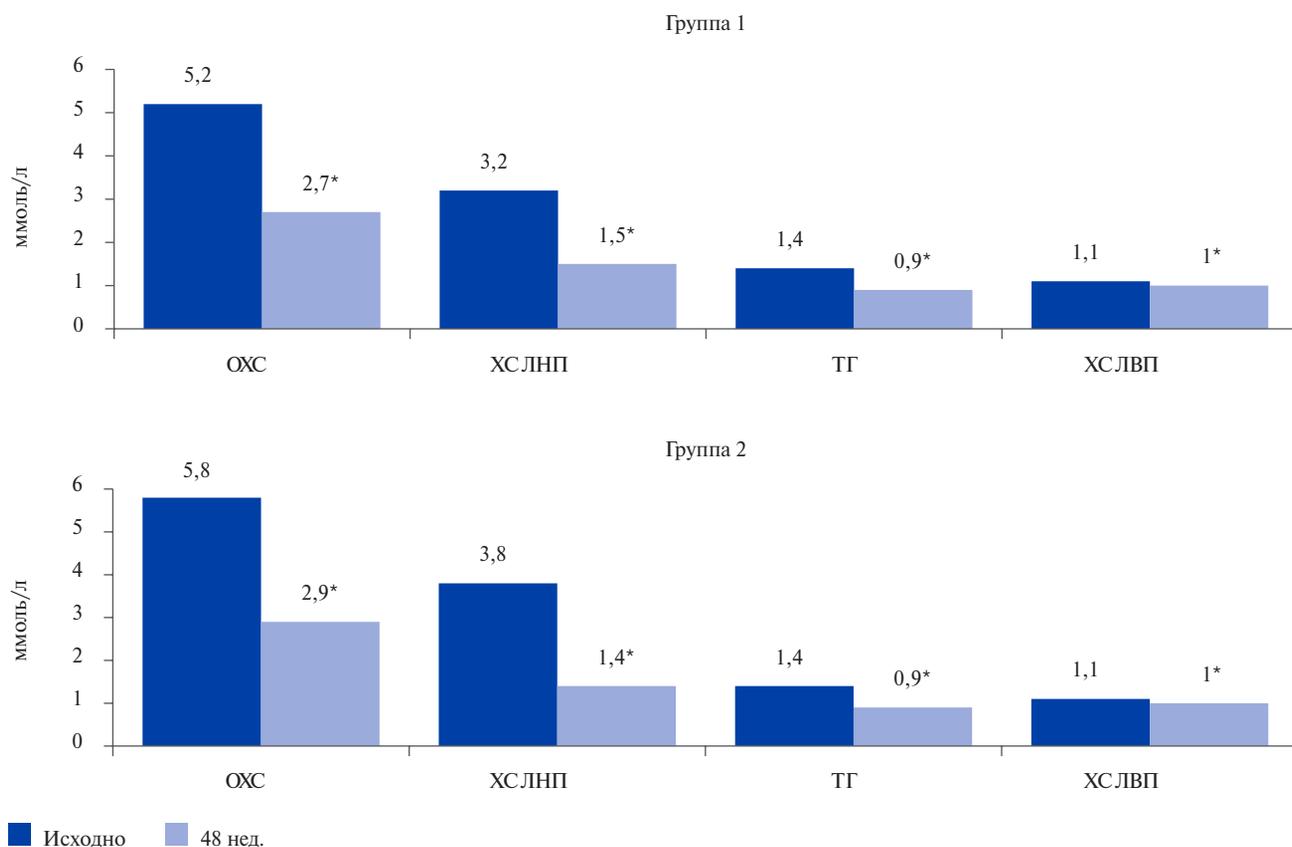
**Примечание:** данные представлены в виде M±SD при нормальном распределении, Me (Q25; Q75) — при неправильном распределении.

**Сокращения:** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, n — количество больных, p — достоверность.

терий (ОСА) по следующим показателям: толщина комплекса интима-медиа, коэффициенты поперечной растяжимости (DC) и поперечной податливости (CC), индексы жесткости  $\alpha$  и  $\beta$ , локальная скорость распространения пульсовой волны (loc PWV).

По результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией анализировали эндотелиальную функцию на ультразвуковом сканере MyLab 90 (" Esaote", Италия) с определением потокозависимой вазодилатации (ПЗВД), индекса реактивности.

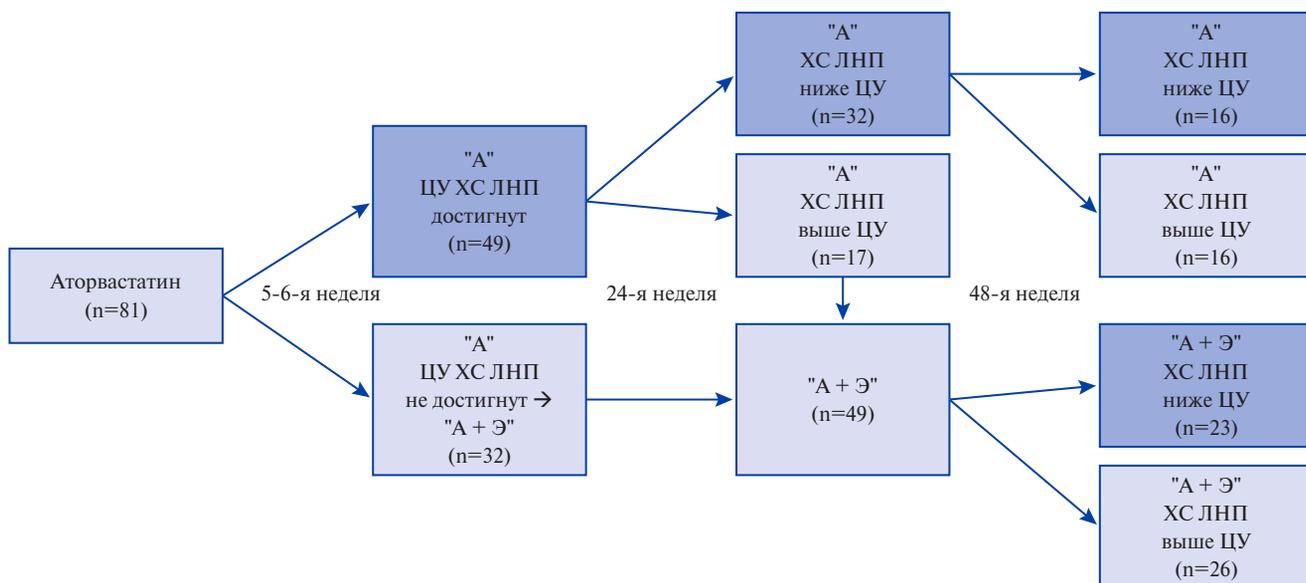
Статистический анализ проводили с использованием лицензионной версии Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). В случае симметричного распределения данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Показатели, не соответствующие нормальному распределению, указывали как медиану (Me) и 25-й и 75-й процентиля (Q25; Q75). При анализе параметрических значений в двух группах применяли критерий Стьюдента, непараметрических — критерий Манна-Уитни и Вилкоксона для несвязанных и связанных выборок соответственно. Качественные параметры оценивали при помощи  $\chi^2$  для несвязанных выборок и критерия МакНемара при парном сравнении. Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .



**Рис. 1.** Динамика показателей липидного обмена в группах сравнения.

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверные отличия между исходными значениями и 48-й нед.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.



**Рис. 2.** Распределение больных в зависимости от липидснижающей терапии на всех этапах исследования.

**Сокращения:** "А" — аторвастатин, "А+Э" — комбинация аторвастатина и эзетимиба, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦУ — целевой уровень.

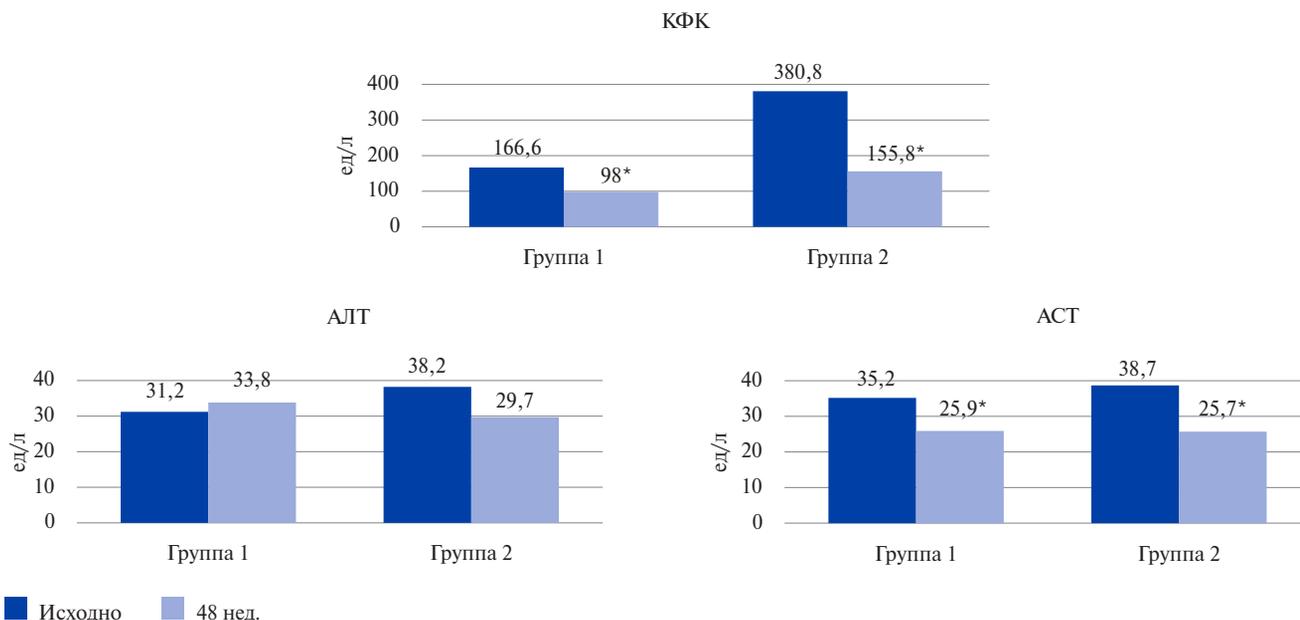


Рис. 3. Динамика ферментов крови в группах сравнения.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверные отличия между исходными значениями и 48-й нед.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа.

### Результаты

Из 87 включенных пациентов исследование завершил 81 человек (93%), из них — 73 (90,1%) мужчины и 8 (9,9%) женщины. Средний возраст — 59 (53; 63) лет. Не закончили наблюдение 6 больных: 1 умер из-за декомпенсации ХСН; 1 сменил регион проживания; 4 пациента прекратили лечение вследствие низкой приверженности.

В зависимости от объема липидснижающей терапии были выделены: 1 группа ( $n=32$ ) — монотерапия аторвастатином; 2 группа ( $n=49$ ) — больные дополнительно получали эзетимиб. Группы не отличались по возрасту, антропометрическим и анамнестическим параметрам, стандартной фармакотерапии (табл. 1).

В 1 группе к окончанию наблюдения 31 человек (96,9%) принимал аторвастатин в дозе 80 мг и 1 пациент в дозе 40 мг (3,1%); во 2 группе — 42 (85,7%) и 7 (14,3%) больных, соответственно ( $p=0,099$ ).

**Динамика показателей липидного профиля.** За время наблюдения в 1 группе ОХС снизился через 48 нед. на 48,1% за счет регресса ХС ЛНП на 53% и ТГ на 35,7% (рис. 1). В свою очередь, комбинированная терапия характеризовалась снижением ОХС на 50% через 48 нед. за счет благоприятной динамики ХС ЛНП на 63,2% и ТГ на 35,7%.

Количество больных, достигших ЦУ ХС ЛНП к окончанию наблюдения, в 1 группе составило 50%, во 2-й — 47%. Распределение больных в зависимости от липидснижающей терапии на всех этапах исследования представлено на рисунке 2. Важно отметить, что в 1 группе у 16 больных на промежуточных ви-

зитах значения атерогенных липопротеидов соответствовали целевым, однако к окончанию наблюдения выявлено превышение ЦУ. Фактически аторвастатин обеспечил снижение показателя менее пороговых значений через 48 нед. только в 20% случаев, поскольку в группу комбинированной терапии пациентов переводили при недостижении ЦУ ХС ЛНП на фоне монотерапии.

**Оценка безопасности лечения.** Комбинированная липидснижающая терапия показала высокую безопасность на протяжении всего периода наблюдения, сопоставимую с монотерапией аторвастатином. Зарегистрировано статистически значимое снижение АСТ и КФК при отсутствии динамики АЛТ в обеих группах (рис. 3).

Повышение АЛТ  $>3$  верхних границ нормы (ВГН) на промежуточных визитах наблюдалось у двух человек 1-й (6%) и двух 2-й группы (4%;  $p=0,680$ ). Следует подчеркнуть, что увеличения КФК  $>10$  ВГН не выявлено ни у одного из включенных в исследование больных. Уровень КФК, превышающий 4 ВГН, на фоне аторвастатина зарегистрирован не был, при добавлении эзетимиба отмечен у одного больного (2%;  $p=0,421$ ), в связи с чем больному была проведена коррекция лечения с уменьшением дозы аторвастатина до 40 мг при сохранении комбинированной терапии. Других побочных эффектов, потребовавших отмены терапии, в группах сравнения не выявлено.

**Динамика структурно-функциональных характеристик артерий.** По результатам УЗИ ОСА технологией RF лечение аторвастатином и эзетимибом характе-

Таблица 2

## Динамика структурно-функциональных характеристик артерий в группах сравнения

Показатель	Группа	Исходно	24 нед.	$P_{0-24}$	48 нед.	$P_{0-48}$
Ультразвуковое исследование общих сонных артерий технологиями RF						
ТКИМ, мкм	1	802±150	765,6±123,4	0,012	760,9±161,7	0,432
	2	788 (702; 906)	716 (645; 878)	<0,001	705,1±94,5	<0,001
DC, 1/кПа	1	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,015; 0,02)	0,408	0,02 (0,015; 0,02)	1,000
	2	0,015 (0,01; 0,02)	0,02 (0,015; 0,025)	0,057	0,02 (0,015; 0,02)	0,361
СС, мм <sup>2</sup> /кПа	1	0,85 (0,7; 0,95)	0,86 (0,74; 1,02)	0,176	0,88±0,29	0,830
	2	0,74 (0,55; 0,9)	0,84 (0,67; 1,06)	0,003	0,76 (0,65; 0,95)	0,143
Индекс $\alpha$	1	4,8 (3,6; 5,7)	4,2±1	0,028	4,6±1,2	0,475
	2	5,2 (4; 6,3)	4,1 (3; 5,4)	0,002	4,5 (3,9; 5,5)	0,012
Индекс $\beta$	1	9,8 (7,5; 11,7)	8,7±2,1	0,030	9±2,4	0,199
	2	10,7 (8,1; 12,9)	8,4 (6,2; 10,9)	0,002	9 (8; 11,1)	0,012
loc PWV, м/с	1	7,8±1,4	7,1±1	0,011	7,4±1	0,241
	2	8,1 (6,9; 8,8)	7,3 (6,1; 8,3)	0,004	7,3 (6,7; 7,9)	0,028
Проба с постокклюзионной реактивной гиперемией						
ПЗВД, %	1	10,3 (6,6; 12,8)	13,2±6,6	0,192	11,9±5,5	0,378
	2	9,1 (5,6; 11,8)	12,8 (8,3; 15,8)	0,005	14,3±6,8	<0,001
ИРе	1	1,4±0,4	1,2 (1,1; 1,6)	0,704	1,4 (1,3; 1,7)	0,153
	2	1,6±0,7	1,3 (1,2; 1,8)	0,363	1,5 (1,2; 2,0)	0,455
Офисное артериальное давление						
САД, мм рт.ст.	1	129,2±14,6	130 (125; 135)	0,819	130 (125; 139)	0,778
	2	128,5±16,3	130 (125; 140)	0,052	128,5±13,4	0,873
ДАД, мм рт.ст.	1	80 (79; 82,5)	80 (70; 80)	0,334	80 (75; 87,5)	0,231
	2	80 (70; 90)	80 (80; 90)	0,379	78,7±8,8	0,501

**Примечание:** данные представлены в виде  $M \pm SD$  при нормальном распределении,  $Me$  (Q25; Q75) — при неправильном распределении.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИРе — индекс реактивности, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация, САД — систолическое артериальное давление, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, СС — коэффициент поперечной податливости, DC — коэффициент поперечной растяжимости, loc PWV — локальная скорость распространения пульсовой волны, p — достоверность.

ризовалось благоприятным снижением толщины комплекса интима-медиа на повторных визитах на 9,1% и 10,5% по сравнению с исходным значением (табл. 2), в то время как на фоне монотерапии выявлен регресс показателя на 4,5% только на 24 нед. Аналогичная динамика в группах сравнения выявлена и для индексов жесткости  $\alpha$  и  $\beta$ . Локальная скорость распространения пульсовой волны в 1 группе снизилась на 9,9% на двух повторных визитах, во 2 группе — только через 24 нед. на 9%. В свою очередь, коэффициент поперечной податливости СС в группе комбинированной терапии увеличился на промежуточном визите с последующим возвращением к исходному уровню; в группе сравнения показатель не изменился.

Оценка эндотелиальной функции выявила благоприятный прирост абсолютных значений ПЗВД через 24 и 48 нед. во 2 группе при отсутствии динамики показателя в 1 группе. Важно отметить, что выявленные различия в структурно-функциональных характеристиках артерий не зависели от офисного артериального давления, которое статистически значимо не изменялось в группах на протяжении всего периода наблюдения.

### Динамика клинико-лабораторных маркеров ХСН.

Исходно уровень NT-proBNP преобладал у пациентов 2 группы. В дальнейшем выявлен регресс показателя на фоне комбинированной липидснижающей терапии, включавшей эзетимиб, уже через 24 нед. на 69,6%, через 48 нед. — на 72,4% по сравнению с исходным уровнем (рис. 4), в то время как монотерапия аторвастатином характеризовалась снижением NT-proBNP лишь к окончанию наблюдения (-75,5%).

Только в группе лечения эзетимибом выявлен прирост пройденного расстояния по данным теста 6-мин ходьбы на двух повторных визитах, соответственно, на 5,6% и 8,7%.

### Обсуждение

Статины являются неотъемлемым компонентом лечения пациентов с ИМ, направленным на достижение ЦУ ХС ЛНП и улучшение отдаленного сердечно-сосудистого прогноза [4, 5]. Однако за последние 15 лет отношение к объему липидснижающей терапии и целевым значениям атерогенной фракции липопротеидов претерпело значительную эволюцию. Так, в клинических рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена III пере-

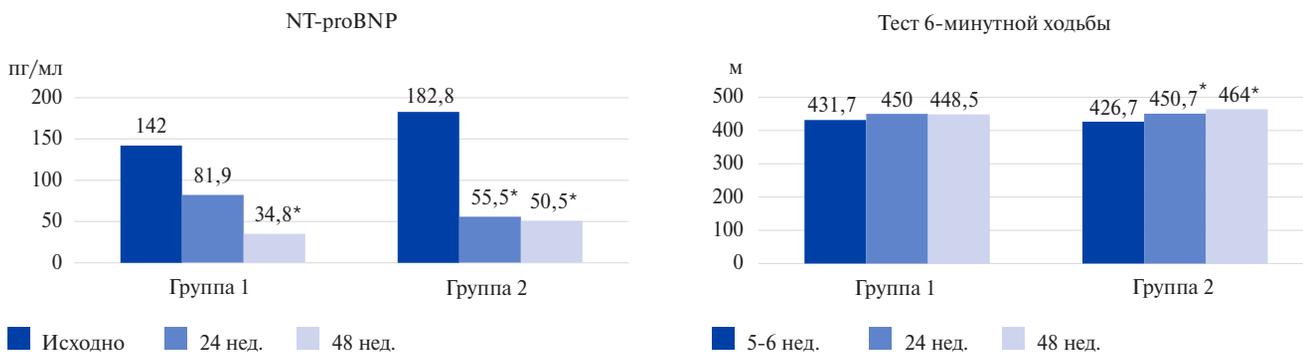


Рис. 4. Динамика маркеров ХСН в группах сравнения.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверные отличия между исходными значениями и последующими визитами.

Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

смотр (2009г) указывалось на необходимость назначения статинов у лиц очень высокого риска при уровне ХС ЛНП  $> 2,0$  ммоль/л [8]. По мере завершения рандомизированных клинических исследований ЦУ ХС ЛНП снижался с 2,0 ммоль до 1,8-1,5-1,4 ммоль/л [9-11], более строгие критерии привели к уменьшению эффективности высокодозовой статинотерапии с 45% до 22% [12]. Очевидная связь риска повторных сердечно-сосудистых событий с характеристиками липидного профиля повлекла за собой рекомендацию по использованию дополнительных приемов для снижения ХС ЛНП, в первую очередь комбинации статинов и эзетимиба.

Исследование IMPROVE-IT показало, что лечение статином в высокой дозе и эзетимибом по сравнению с монотерапией статином позволяет эффективнее контролировать ХС ЛНП (1,4 ммоль/л vs 1,8 ммоль/л) в течение года после острого коронарного синдрома, снижая относительный и абсолютный сердечно-сосудистый риск на 6,4% и 2%, соответственно [7]. В настоящей работе дополнительное назначение эзетимиба также характеризовалось явной позитивной динамикой параметров липидного обмена. Примечательно, что добавление эзетимиба к аторвастатину в высокой дозе не сопровождалось более выраженным уменьшением холестерина липопротеидов высокой плотности.

В нашей работе применение аторвастатина привело к снижению ХС ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л и  $\geq 50\%$  лишь у 20% больных, тогда как добавление эзетимиба характеризовалось достижением целевых значений в 2,4 раз чаще. Представленные результаты согласуются с литературными данными. Так, в исследовании DA VINCI лечение статинами в различных дозах позволило снизить ХС ЛНП ниже пороговых значений у 14-22% пациентов очень высокого риска, двойная липидснижающая терапия — в 37% случаев [12].

Важным результатом настоящей работы является демонстрация безопасности комбинации Отрио

и аторвастатина. Поскольку повышение КФК и АСТ более специфично для острой стадии ИМ, их уровень закономерно снизился в двух группах спустя 24 и 48 нед. В ряде исследований комбинированная липидснижающая терапия, включавшая эзетимиб, также характеризовалась хорошей переносимостью [7].

Известно, что эзетимиб способствует снижению ХС ЛНП, жиров в печени и циркулирующих свободных жирных кислот, что сопровождается уменьшением инсулинорезистентности, восстановлением эндотелиальной функции, стабилизацией атеросклеротических бляшек, наряду с противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [13].

Влияние эзетимиба в дополнение к терапии высокими дозами аторвастатина на состав атеросклеротических бляшек было продемонстрировано у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в исследовании OUSTIVUS [14]. По результатам внутрисосудистого УЗИ через 12 мес. терапии эзетимибом в дополнение к аторвастатину наблюдалось уменьшение объема атеромы, не связанной с ИМ. По данным исследования PRECISE-IVUS также был выявлен более выраженный регресс коронарных бляшек на фоне лечения статинами и эзетимибом [6].

В настоящей работе мы проводили комплексное неинвазивное исследование артерий. По данным УЗИ технологией RF отмечена благоприятная динамика большинства анализируемых структурно-функциональных характеристик ОСА в группе комбинированной гиполипидемической терапии. Кроме того, только применение эзетимиба в исследуемой когорте больных сопровождалось улучшением эндотелиальной функции по результатам пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией. По данным Nochioka K, et al., эзетимиб значительно улучшал ПЗВД и снижал активность Rho-киназы у здоровых добровольцев [15].

Также у пациентов, получавших эзетимиб в сочетании со статинами, наблюдалось улучшение толерантности к физической нагрузке по данным теста

6-мин ходьбы с более ранним регрессом лабораторного маркера ХСН. Однако механизмы данных благоприятных изменений еще предстоит уточнить.

### Заключение

Полученные результаты подтверждают целесообразность добавления эзетимиба к статинам в рамках вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска в связи с максимально выраженным гиполипидемическим действием и значительно более высокой частотой достижения целевых значений ХС ЛНП. Кроме того, двойное блокирование холестерина на уровне всасывания в кишечнике

и образования в печени способствовало улучшению структурно-функциональных свойств ОСА, эндотелиальной функции и клинико-лабораторных маркеров ХСН. Продемонстрированная безопасность двойной липидснижающей терапии остается исключительно важным фактором, который, вероятно, позволит преодолеть терапевтическую инертность и улучшить комплаенс больных в реальной клинической практике.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

### Литература/References

1. Health care in Russia. 2021: stat. sb. Rosstat. 2021:171. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. Росстат. 2021:171.
2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141-56. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046.
4. Russian Society of Cardiology (RSC). Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *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.
5. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
6. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.; PRECISE—IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):495-507. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.065.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
8. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (IV revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6S3):3-58. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6S3):3-58. EDN: WKFBDD.
9. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4s1):4-32. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4s1):4-32.
10. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3(28):5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5-22.
11. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
12. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
13. Shaposhnik II, Genkel VV. Pleiotropic effects of ezetimibe. *Kardiologia*. 2019;59(12S):12-7. (In Russ.) Шапошник И.И., Генкель В.В. Плейотропные эффекты эзетимиба. *Кардиология*. 2019;59(12S):12-7. doi:10.18087/cardio.n875.
14. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(2):110-7. doi:10.1016/j.carrev.2016.11.010.
15. Nochioka K, Tanaka S, Miura M, et al. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. *Circ J*. 2012;76(8):2023-30. doi:10.1253/circj.cj-12-0331.



## Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

Подзолков В. И.<sup>1</sup>, Тарзиманова А. И.<sup>1</sup>, Пономарева Л. А.<sup>1</sup>, Соколова Е. Е.<sup>1</sup>, Чинова А. А.<sup>2</sup>, Попова Е. Н.<sup>1</sup>, Пономарев А. Б.<sup>1</sup>, Лория И. Ж.<sup>1</sup>, Варгина Т. С.<sup>1</sup>, Сизова Ж. М.<sup>1</sup>, Зискина Н. К.<sup>1</sup>

**Цель.** Выявить предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

**Материал и методы.** В исследование включено 92 пациента с ХСН с промежуточной или низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нозокомиальной пневмонией. На основании микробиологического исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа пациенты были разделены на 2 группы: в I группу были включены 51 больной с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, во II группу — 41 пациент с ХСН и пневмонией, вызванной другими возбудителями (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). За время пребывания в стационаре были оценены следующие ССО: смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей.

**Результаты.** ССО достоверно чаще наблюдались у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* — 30 (58,8%), чем у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae* — 5 (12,1%). В общем анализе крови у пациентов I группы выявлено снижение уровня гемоглобина до 114 [95; 133] г/л, при сравнении с больными II группы — 139 [118; 150] г/л ( $p < 0,001$ ) и повышение уровня лейкоцитов  $10,2 \times 10^9$ /л и  $6,96 \times 10^9$ /л ( $p < 0,001$ ). В биохимическом анализе крови у пациентов I группы обнаружено значимое увеличение С-реактивного белка (СРБ) 105 [60; 191] и 18 [14; 55,1] мг/л ( $p < 0,001$ ). Пациенты с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, имели более распространенное поражение легких, чем пациенты с пневмонией другой этиологии.

**Заключение.** Наиболее значимыми предикторами развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, являются: снижение ФВ ЛЖ  $< 40\%$  (относительный риск (RR) 1,833; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,188-3,400;  $p = 0,005$ ), лейкоцитоз  $> 11 \times 10^9$ /л (RR 2,412; 95% ДИ: 1,399-4,158;  $p = 0,048$ ), увеличение СРБ  $> 133$  мг/л (RR 3,115; 95% ДИ: 1,611-6,025;  $p < 0,001$ ) и гипопротейнемия  $< 57$  г/л (RR 5,225; 95% ДИ: 1,249-21,854;  $p = 0,012$ ).

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, пневмония, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые осложнения.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И. — д. м. н., про-

фессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Пономарева Л. А.\* — ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-3179-470X, Соколова Е. Е. — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Чинова А. А. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова, ORCID: 0000-0003-3720-451X, Попова Е. Н. — д. м. н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ORCID: 0000-0001-5164-4621, Пономарев А. Б. — к. м. н., доцент института клинической морфологии и цифровой патологии, ORCID: 0000-0002-1052-4620, Лория И. Ж. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Варгина Т. С. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3076-4231, Сизова Ж. М. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1242-7074, Зискина Н. К. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0009-0002-9057-7649.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): liubaronomareva18@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, RR — относительный риск.

Рукопись получена 02.03.2024

Рецензия получена 11.03.2024

Принята к публикации 25.03.2024



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А., Соколова Е. Е., Чинова А. А., Попова Е. Н., Пономарев А. Б., Лория И. Ж., Варгина Т. С., Сизова Ж. М., Зискина Н. К. Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5817. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5817. EDN PNNAGK

## Predictors of cardiovascular events in patients with heart failure and *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

Podzolkov V. I.<sup>1</sup>, Tarzimanova A. I.<sup>1</sup>, Ponomareva L. A.<sup>1</sup>, Sokolova E. E.<sup>1</sup>, Chinova A. A.<sup>2</sup>, Popova E. N.<sup>1</sup>, Ponomarev A. B.<sup>1</sup>, Loria I. Zh.<sup>1</sup>, Vargina T. S.<sup>1</sup>, Sizova Zh. M.<sup>1</sup>, Ziskina N. K.<sup>1</sup>

**Aim.** To identify predictors of cardiovascular events (CVEs) in patients with heart failure (HF) and *P. aeruginosa* pneumonia.

**Material and methods.** The study included 92 patients with HF with mildly reduced or reduced ejection fraction and nosocomial pneumonia. Based on sputum or bronchoalveolar lavage microbiological examination, patients were divided into 2 following groups: group I — 51 patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia, group II — 41 patients with HF and pneumonia caused by other

pathogens (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). During the hospital stay, the following morbidities were assessed: cardiovascular death, acute coronary syndrome, non-fatal cerebrovascular accident, pulmonary embolism, lower extremity venous thrombosis.

**Results.** CVEs were significantly more often observed in patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia — 30 (58,8%) than in patients with HF and pneumonia caused by *S. aureus* or *S. pneumoniae* — 5 (12,1%). Complete blood count in

group I patients revealed a decrease in hemoglobin level to 114 [95; 133] g/l, when compared with patients in group II — 139 [118; 150] g/l ( $p < 0,001$ ) and an increase in white blood cell count ( $10,2 \times 10^9/l$  and  $6,96 \times 10^9/l$ , respectively ( $p < 0,001$ )). A biochemical blood test in group I patients revealed a significant increase in C-reactive protein (CRP) of 105 [60; 191] and 18 [14; 55,1] mg/l ( $p < 0,001$ ). Patients with *P. aeruginosa* pneumonia had more widespread lung involvement than patients with pneumonia of other etiologies.

**Conclusion.** There are following most significant predictors of cardiovascular events in patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia: decreased LVEF  $< 40\%$  (relative risk (RR) 1,833; 95% confidence interval (CI) 1,188-3,400;  $p = 0,005$ ), white blood cell count  $> 11 \times 10^9/l$  (RR 2,412; 95% CI 1,399-4,158;  $p = 0,048$ ), CRP  $> 133$  mg/l (RR 3,115; 95% CI 1,611-6,025;  $p < 0,001$ ) and hypoproteinemia  $< 57$  g/l (RR 5,225; 95% CI 1,249-21,854;  $p = 0,012$ ).

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, pneumonia, heart failure, cardiovascular events.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ponomareva L.A.\* ORCID: 0000-0002-3179-470X, Sokolova E.E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Chinova A.A. ORCID: 0000-0003-3720-451X, Popova E.N. ORCID: 0000-0001-5164-4621, Ponomarev A.B. ORCID: 0000-0002-1052-4620, Loria I.Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Vargina T.S. ORCID: 0000-0003-3076-4231, Sizova Zh. M. ORCID: 0000-0002-1242-7074, Ziskina N.K. ORCID: 0009-0002-9057-7649.

\*Corresponding author:  
liubaponomareva18@yandex.ru

**Received:** 02.03.2024 **Revision Received:** 11.03.2024 **Accepted:** 25.03.2024

**For citation:** Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Ponomareva L.A., Sokolova E.E., Chinova A.A., Popova E.N., Ponomarev A.B., Loria I.Zh., Vargina T.S., Sizova Zh. M., Ziskina N.K. Predictors of cardiovascular events in patients with heart failure and *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5817. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5817. EDN PNNAGK

### Ключевые моменты

#### Что уже известно о предмете исследования?

- Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) достоверно чаще заболевают пневмонией, что приводит к декомпенсации ХСН, повторным госпитализациям и увеличивает риск летальности.
- *P. aeruginosa* относится к одному из самых распространенных возбудителей внутрибольничной инфекции, в особенности, среди полиморбидных пациентов.

#### Что нового?

- Были установлены наиболее значимые предикторы и их пороговые значения для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

#### Возможный вклад в клиническую практику

- Мониторинг гемоглобина, воспалительных маркеров и общего белка позволит предупредить развитие ССО у пациентов с пневмонией *P. aeruginosa*.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно продолжающимся популяционным исследованиям, влияние бронхолегочной инфекции имеет важное значение в развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ХСН. В исследовании McMurray JJ, et al. (2013) было показано, что у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ)

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Patients with heart failure (HF) are significantly more likely to develop pneumonia, which leads to decompensated HF, rehospitalizations and increases the risk of mortality.
- *P. aeruginosa* is one of the most common pathogens of nosocomial infections, especially among multi-morbid patients.

#### What might this study add?

- The most significant predictors and their threshold values for cardiovascular events (CVEs) in patients with HF and *P. aeruginosa* pneumonia were established.

#### How might this impact on clinical practice?

- Monitoring hemoglobin, inflammatory markers and total protein will help prevent cardiovascular events in patients with *P. aeruginosa* pneumonia.

левого желудочка (ЛЖ) перенесенная пневмония увеличивала риск развития летального исхода в 4,34 раза, а также приводила к более длительной декомпенсации ХСН [1].

Несмотря на достижения в создании новых антибактериальных препаратов, пневмония, названная сэром Уильямом Ослером "другом стариков", остается одним из самых тяжелых заболеваний среди ослабленных пациентов с коморбидными патологиями [2]. Возникновение пневмонии в 4 раза увеличивает риск ССО в течение первого месяца госпитализации и более чем в 100 раз в первые 3 дня после госпитализации [3].

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p-value
Количество пациентов, n (%)	51 (100%)	41 (100%)	—
Возраст, лет	62 [48,0; 71,0]	65 [48,0; 74,0]	0,368
Мужчины, n (%)	26 (51%)	26 (63%)	0,232
Женщины, n (%)	25 (49%)	15 (36%)	0,232
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (67%)	26 (63%)	0,750
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	40 (78%)	31 (76%)	0,821
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	10 (20%)	6 (15%)	0,535
Сахарный диабет, n (%)	6 (12%)	10 (24%)	0,114
Ожирение, n (%)	31 (60%)	30 (73%)	0,194
ХБП, n (%)	20 (39%)	21 (51%)	0,252
ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (от 40% до 49%), n (%)	36 (70,5%)	37 (90%)	0,022
ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40%), n (%)	15 (29,5%)	4 (10%)	0,025

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В большом проспективном обсервационном исследовании, включавшем 3921 пациента, госпитализированного с внебольничной пневмонией, у 315 (8%) больных были диагностированы несколько ССО во время госпитализации. Авторы показали, что факторами риска развития острых ССО являются: возраст старше 65 лет, ХСН, тахикардия, септический шок, мультилобарная пневмония, гипоальбуминемия <30 г/л и пневмококковая пневмония [4].

Патогенез развития ССО у пациентов с ХСН и пневмонией обусловлен системной воспалительной реакцией, повреждением эндотелия и развитием протромботической активности. Поскольку ССО чаще возникают после тяжелого течения инфекции, можно полагать, что вирулентность возбудителя и иммунный ответ вносят определенный вклад в их развитие [5].

В настоящее время имеются единичные клинические исследования, посвященные изучению роли пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, в развитии ССО у больных с ХСН. Учитывая высокую вирулентность бактерии, можно предположить, что пневмония, ассоциированная с *P. aeruginosa*, будет приводить к более тяжелым ССО, чем пневмония другой этиологии.

Цель исследования: выявить предикторы развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

**Материал и методы**

В исследование включено 92 пациента с ХСН с промежуточной или низкой ФВ ЛЖ и нозокомиальной пневмонией, госпитализированных в клинику факультетской терапии № 2 УКБ № 4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). На основании микробиологического исследования мокроты или бронхоальвеолярного лаважа пациенты были разделены на 2 группы:

в I группу были включены 51 больной с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, во II группу — 41 пациент с ХСН и пневмонией, вызванной другими возбудителями (*S. aureus*, *S. pneumoniae*). Критериями исключения были подтвержденная коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая патология внутренних органов, онкологические заболевания, беременность.

Верификация ХСН проводилась на основании повышения уровня мозгового натрийуретического пептида >400 пг/мл (NT-proBNP) и данных эхокардиографии (ЭхоКГ) (наличия диастолической дисфункции миокарда или снижение ФВ ЛЖ <50%), что соответствует критериям диагноза ХСН в современных клинических рекомендациях [6]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовского Университета), протокол № 23-22 от 17.11.2022. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Пациенты I и II группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте встречаемости артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения, хронической болезни почек. У пациентов I группы достоверно чаще была диагностирована ХСН с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, чем во II группе. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

За время пребывания в стационаре были оценены следующие ССО: смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (ОКС), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз вен нижних конечностей. Медиана

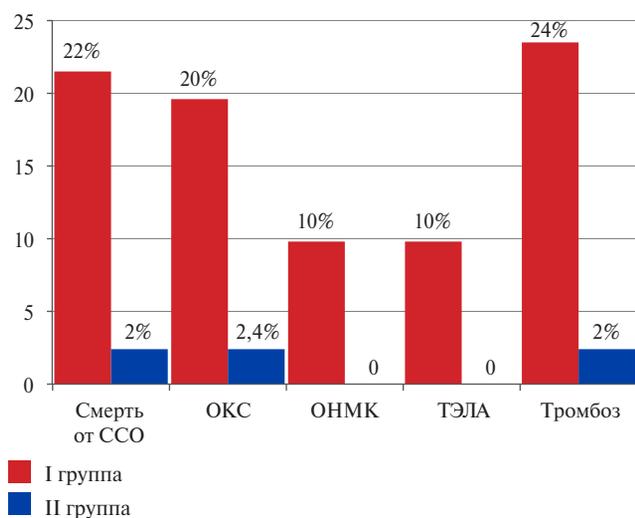


Рис. 1. Распространенность ССО в исследуемых группах.

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.

длительности наблюдения составила  $20 \pm 2,3$  дней. Для диагностики ССО проводилось общеклиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, коагулограмму и определение мозгового натрийуретического пептида, компьютерную томографию органов грудной клетки и головного мозга, спирометрию, пульсоксиметрию, трансторакальную ЭхоКГ, электрокардиографию, ультразвуковую доплерографию сосудов нижних конечностей.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы jamovi версии 2.0.1 для операционной системы macOS BigSur версии 11.5.2. Для представления количественных данных использовалась медиана с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Представление качественных переменных осуществлялось с помощью указания абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Сравнение количественных данных производилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовались точный критерий Фишера (при частоте ожидаемых явлений  $< 5$ ), критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (при частоте ожидаемых явлений 6-9) и критерий  $\chi^2$  Пирсона (при частоте ожидаемых явлений  $> 10$ ). Для всех критериев использован уровень статистической значимости 5%, статистические различия признавались значимыми при  $p < 0,05$ . Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий. Для оценки чувствительности и специфичности маркера проводился ROC-анализ с использованием программного обеспечения MedCalc 22.019.

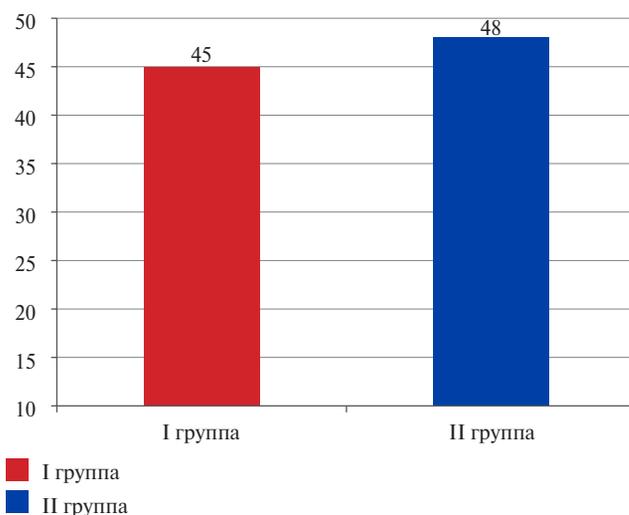


Рис. 2. Значение ФВ ЛЖ в исследуемых группах.

## Результаты

ССО достоверно чаще наблюдались у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* — 30 (58,8%), чем у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae* — 5 (12,1%). Смерть от сердечно-сосудистых причин была диагностирована у 11 (21,5%) пациентов I группы и у 1 (2,4%) больного II группы; ОКС — у 10 (19,6%) и 1 (2,4%) пациента, соответственно; ОНМК — у 5 (9,8%) больных I группы, во II группе ОНМК не было; ТЭЛА — у 5 (9,8%) пациентов в группе I, во II группе ТЭЛА не диагностировалась; тромбоз вен нижних конечностей достоверно чаще был диагностирован в I группе — 12 (23,5%), чем во II группе — 1 (2,4%) ( $p < 0,05$ ), что представлено на рисунке 1.

В общем анализе крови у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, выявлено снижение уровня гемоглобина до 114 [95; 133] г/л, при сравнении с больными ХСН и пневмонией, вызванной *S. aureus* или *S. pneumoniae* — 139 [118; 150] г/л ( $p < 0,001$ ); повышение уровня тромбоцитов  $357 \times 10^9$ /л и  $215 \times 10^9$ /л ( $p < 0,001$ ) и лейкоцитов  $10,2 \times 10^9$ /л и  $6,96 \times 10^9$ /л ( $p < 0,001$ ). В биохимическом анализе крови у пациентов I группы обнаружено значимое увеличение С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена в сравнении с аналогичными показателями во II группе: СРБ — 105 [60; 191] и 18 [14; 55,1] мг/л ( $p < 0,001$ ), фибриноген — 5,4 [4; 7] и 3,4 [3; 4] г/л ( $p = 0,006$ ), соответственно (табл. 2).

При проведении ЭхоКГ было установлено, что средние значения ФВ ЛЖ были снижены как у больных I группы — 45 [39,0; 54]%, так и во II группе — 48 [40; 59]%, но достоверно не различались (рис. 2).

Пациенты с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, имели более распространенное поражение легких, чем пациенты с пневмонией другой этиологии.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у пациентов I и II групп

Показатель	I группа	II группа	p-value
Гемоглобин, г/л	114 [95,3; 133]	139 [118; 150]	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	357 [244; 453]	215 [164; 276]	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,14 [3,16; 4,48]	4,52 [4,13; 5,17]	0,001
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	10,2 [8,50; 15,0]	6,96 [5,80; 9,10]	<0,001
СОЭ, мм/ч	46,5 [34,3; 62,0]	12,0 [9,75; 24,5]	<0,001
Общий белок, г/л	63 [56,0; 72,0]	70 [64,1; 74,0]	0,016
СРБ, мг/л	105 [57,75; 197]	18 [14; 55,1]	<0,001
Фибриноген, г/л	5,40 [3,80; 6,67]	3,38 [2,80; 4,35]	0,006

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

Поражение легких в исследуемых группах

	I группа	II группа	p-value
Количество пораженных сегментов легких, n	5 [3; 7]	2 [1; 3,5]	0,011
Дыхательная недостаточность			
1 степени	11 (21,5%)	9 (22%)	0,954
2 степени	6 (10%)	2 (10%)	0,962
3 степени	3 (6%)	0 (0%)	0,112
Спирометрия			
ОФВ1, %	83,0 [77,0; 95,0]	91,0 [66,0; 95,0]	>0,999
ЖЕЛ, %	90,0 [81,0; 103,0]	85,0 [74,0; 106,0]	0,628
ФЖЕЛ, %	92,0 [85,5; 112,0]	94,0 [80,0; 105,0]	0,764
Индекс Тиффно, %	79,0 [75,0; 90,5]	74,5 [71,0; 78,0]	0,368
Сатурация кислорода на воздухе ( $SpO_2$ ), %	91 [89; 94]	94 [92; 95]	0,022

Сокращения: ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 4

Независимые предикторы развития ССО у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*

Показатель	RR	95% ДИ	p-value
Снижение гемоглобина	2,119	1,212-3,707	<0,001
Тромбоцитоз	3,216	1,453-7,118	0,001
Лейкоцитоз	2,412	1,399-4,158	0,048
Увеличение СОЭ	2,412	1,452-4,007	<0,001
Увеличение СРБ	3,115	1,611-6,025	<0,001
Гипопротеинемия	5,225	1,249-21,854	0,012
Увеличение фибриногена	1,847	1,035-3,296	0,020
Снижение ФВ ЛЖ <40%	1,833	1,188-3,400	0,005
Количество пораженных сегментов на МСКТ >3	2,871	1,383-5,960	0,045

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, RR — относительный риск.

Среднее количество пораженных сегментов легких было достоверно выше в I группе, чем во II группе (5 vs 2,  $p=0,011$ ). Сатурация кислорода на воздухе ( $SpO_2$ ) была достоверно меньше у пациентов I группы — 91 [89; 94], чем у больных II группы — 94 [92; 95], ( $p=0,022$ ), при этом достоверных различий по показателям спирометрии обнаружено не было (табл. 3).

При проведении многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами развития ССО при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, были снижение гемоглобина (относительный риск (RR) 2,119; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,212-3,707;  $p<0,001$ ), тромбоцитоз (RR 3,216; 95% ДИ: 1,453-7,118;  $p=0,001$ ), лейкоцитоз (RR 2,412; 95% ДИ: 1,399-4,158;  $p=0,048$ ), уве-

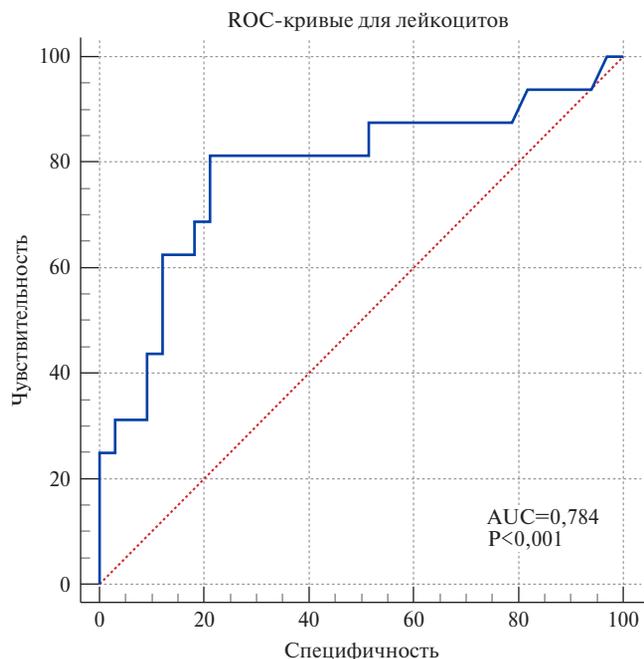


Рис. 3. ROC-кривая для прогнозирования развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* при повышении лейкоцитов  $>11 \times 10^9/\text{л}$ .

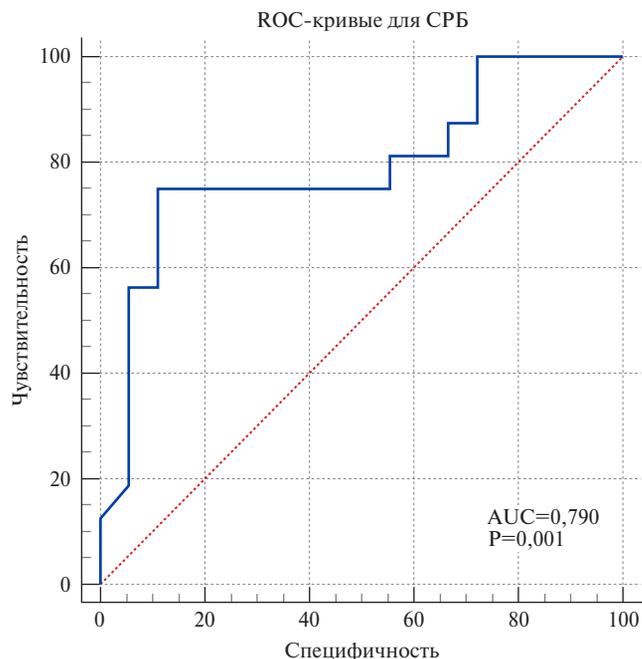


Рис. 4. ROC-кривая для прогнозирования развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* при увеличении концентрации СРБ  $>133 \text{ мг/л}$ .

**Сокращение:** СРБ — С-реактивный белок.

личение скорости оседания эритроцитов (RR 2,412; 95% ДИ: 1,452-4,007;  $p < 0,001$ ), увеличение СРБ (RR 3,115; 95% ДИ: 1,611-6,025;  $p < 0,001$ ), гипопроотеинемия (OR 5,225; 95% ДИ: 1,249-21,854;  $p = 0,012$ ), увеличение фибриногена (RR 1,847; 95% ДИ: 1,035-3,296;  $p = 0,020$ ), снижение ФВ ЛЖ  $< 40\%$  (RR 1,833; 95% ДИ: 1,188-3,400;  $p = 0,005$ ), количество пораженных сегментов на мультиспиральной компьютерной томографии  $> 3$  (RR 2,871; 95% ДИ: 1,383-5,960;  $p = 0,045$ ) (табл. 4).

Для определения пороговых значений маркеров возникновения ССО у больных с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, был выполнен ROC-анализ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали лейкоцитоз  $> 11 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СРБ  $> 133 \text{ мг/л}$ , гипопроотеинемия  $< 57 \text{ г/л}$  и снижение гемоглобина  $< 110 \text{ г/л}$ .

Лейкоцитоз  $> 11 \times 10^9/\text{л}$  с чувствительностью 81,2% и специфичностью 78,8% свидетельствует о высоком риске развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* (Area Under Curve, AUC=0,784) (рис. 3).

Увеличение СРБ  $> 133 \text{ мг/л}$  с чувствительностью 75% и специфичностью 88,9% свидетельствует о высоком риске развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* (Area Under Curve, AUC=0,790) (рис. 4).

Гипопроотеинемия  $< 57 \text{ г/л}$  обладает высокой диагностической ценностью для определения риска развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* с чувствительностью 92,3% и специфичностью 93,7% (Area Under Curve, AUC=0,957) (рис. 5).

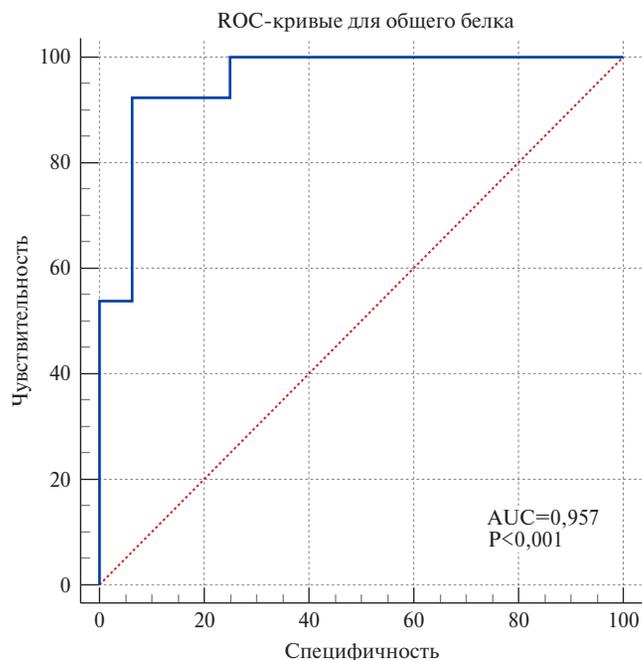


Рис. 5. ROC-кривая для прогнозирования развития ССО у больных с пневмонией *P. aeruginosa* при снижении уровня белка плазмы крови  $< 57 \text{ г/л}$ .

### Обсуждение

Большинство исследований, проведенных до настоящего времени, доказывает важное значение внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, в возникновении ССО у коморбидных пациентов [7, 8].

*Pseudomonas aeruginosa* — один из самых распространенных возбудителей пневмонии и сепсиса в условиях стационара, уровень летальности которой достигает 30%. Инфекция *P. aeruginosa* характеризуется синдромом системного воспалительного ответа, экспрессией патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов (PAMPs) и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), в кровеносное русло, что ведет к вторичным осложнениям, включая нарушение инотропной функции сердца. Циркулирующие эндотоксины и другие PAMPs/DAMPs активируют тромбоциты, приводя к прокоагулянтному состоянию. Данные патологические изменения увеличивают частоту сердечных сокращений и сосудистое сопротивление, что снижает сердечный выброс и кровоснабжение миокарда [9].

В нашем исследовании мы показали, что течение ассоциированной с *P. aeruginosa* пневмонии характеризуется высоким риском смерти от ССО, ОКС и тромбоза вен нижних конечностей. Нами было выявлено, что независимыми факторами высокого риска неблагоприятного прогноза у пациентов I группы были анемия, тромбоцитоз, увеличение уровня фибриногена. В исследовании Minandri F, et al. (2016) было показано, что *P. aeruginosa* поглощает железо для поддержания стабильного бактериального роста [10]. В специально воспроизведенной модели мышей инфекция *P. aeruginosa* приводила к развитию железодефицитной анемии в отличие от *S. pneumoniae* [11].

Тромбоциты и фибриноген являются маркерами инфекционно-воспалительного синдрома, и их повышенный уровень у пациентов с вызванной *P. aeruginosa* пневмонией по сравнению с группой пациентов с пневмонией, вызванной *S. aureus*, *S. pneumoniae*, предрасполагает к развитию тромбоэмболических осложнений. Состояние гиперкоагуляции наблюдается при пневмонии и коррелирует с уровнем эндотоксинов [12], а маркеры повышенной активности тромбоцитов связаны с развитием инфаркта миокарда у пациентов с пневмонией [13]. Hansen GM, et al. (2016) при исследовании тромбов коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST обнаружили ДНК *P. aeruginosa* [14].

В нашем исследовании было показано, что пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, характеризуется более распространенным поражением легочной ткани. Многоочаговый характер поражения с формированием инфильтратов и ретикулярных изменений позволяет рассматривать поражение легких у больных во многом сходный с идиопатическими аналогами интерстициальной болезни легких, отличающийся развитием необратимого фиброза, длительно сохраняющейся активностью воспаления и фиброобразования на территории альвеолокапиллярной мембраны, что требует более длительного наблюдения и лечения данных больных.

Молекулярные механизмы повреждения миокарда *P. aeruginosa* до конца не ясны. Было показано, что индуктор ферроптоза доксорубин вызывал кардиомиопатию у мышей, а применение ингибитора ферроптоза ферростатина-1 уменьшало выраженность кардиомиопатии и увеличивало выживаемость у исследуемых животных. На данный момент ферроптоз изучен только у *P. aeruginosa* и *M. tuberculosis* [15]. Другой недавно открытый механизм *P. aeruginosa*-ассоциированного повреждения сердца связан с повышенной экспрессией кальпротектина. Kumar N, et al. (2023) обнаружили, что при инфекции *P. aeruginosa* увеличивается инфильтрация миокарда клетками иммунной системы и повышается уровень S100A8/A9 (кальпротектина) в крови. S100A8/A9 обеспечивает защиту от бактериальной инфекции, однако его избыточная выработка активирует иммунные реакции, что приводит к тяжелым ССО [9].

### Заключение

Наиболее значимыми предикторами развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, являются: снижение ФВ ЛЖ <40% (RR 1,833; 95% ДИ: 1,188-3,400; p=0,005), лейкоцитоз >11×10<sup>9</sup>/л (RR 2,412; 95% ДИ: 1,399-4,158; p=0,048), увеличение СРБ >133 мг/л (RR 3,115; 95% ДИ: 1,611-6,025; p<0,001) и гипопроотеинемия <57 г/л (RR 5,225; 95% ДИ: 1,249-21,854; p=0,012).

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

### Литература/References

- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1062-73. doi:10.1093/eurjhf/hft052.
- Zaytsev AA, Lihodiy VI, Kulagina IC. Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in elderly patients during hospital stay. *Clinical gerontology.* 2018;24(11-12):13-7. (In Russ.) Зайцев А.А., Лиходий В.И., Кулагина И.Ц. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у пожилых в условиях стационара. *Клиническая геронтология.* 2018;24(11-12):13-7. doi:10.26347/1607-2499201811-12013-017.
- Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(6):e1001048. doi:10.1371/journal.pmed.1001048.
- Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2013;66(1):27-33. doi:10.1016/j.jinf.2012.09.003.
- Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2022;(1):6-35. (In Russ.) Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др.

- Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(1):6-35. doi:10.17116/anaesthesiology20220116.
6. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
  7. Tada A, Omote K, Nagai T, et al. Prevalence, Determinants, and Prognostic Significance of Hospital Acquired Pneumonia in Patients with Acute Heart Failure. *J Clin Med*. 2020;9(7):2219. doi:10.3390/jcm9072219.
  8. Aksenova AV, Shostak NA, Guseva OA. The post-streptococcal diseases in the clinical practice. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(2):39-43. (In Russ.) Аксенова А. В., Шостак Н. А., Гусева О. А. Постстрептококковые заболевания в клинической практике. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):39-43. doi:10.17116/otorino201681239-43.
  9. Kumar N, Pestrak MJ, Wu Q, et al. *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection results in S100A8/A9-dependent cardiac dysfunction. *PLoS Pathog*. 2023;19(8):e1011573. doi:10.1371/journal.ppat.1011573.
  10. Minandri F, Imperi F, Frangipani E, et al. Role of Iron Uptake Systems in *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Airway Infection. *Infect Immun*. 2016;84(8):2324-35. doi:10.1128/IAI.00098-16.
  11. Boshuizen M, van Bruggen R, Zaat SA, et al. Development of a model for anemia of inflammation that is relevant to critical care. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(Suppl 1):47. doi:10.1186/s40635-019-0261-2.
  12. Cangemi R, Della Valle P, Calvieri C, et al. Low-grade endotoxemia and clotting activation in the early phase of pneumonia. *Respirology*. 2016;21(8):1465-71. doi:10.1111/resp.12854.
  13. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1917-25. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.985.
  14. Hansen GM, Belstrøm D, Nilsson M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Microcolonies in Coronary Thrombi from Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168771. doi:10.1371/journal.pone.0168771.
  15. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Ponomareva LA, et al. Ferroptosis-associated lesion as a potential target for cardiovascular disease: A review. *Ter Arkh*. 2022;94(12):1421-5. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Пономарева Л. А. и др. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2022;16;94(12):1421-5. doi:10.26442/00403660.2022.12.201996.



## Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями: ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы

Лясникова Е. А., Гареева А. И., Муслимова В. К., Жабина Е. С., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В.

**Цель.** Высокая распространенность ожирения в когорте пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно низкой фракцией выброса (СНунФВ) определяет актуальность уточнения роли биомаркерного профиля и автономного дисбаланса в процессах ремоделирования миокарда с учетом метаболических факторов риска.

**Материал и методы.** Обследовано 19 мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и СНунФВ (медиана возраста 62 года) II функционального класса, избыточным весом/ожирением I-II ст., сахарным диабетом 2 типа в 53/47%, 48% случаев, соответственно, находящихся на стабильной терапии. В панель исследуемых биомаркеров вошли N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), галектин-3, C-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP), C-терминальный телопептид коллагена I типа, матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1 (TIMP-1), лептин и адипонектин. Значения вариабельности сердечного ритма (BCP) и его турбулентности получены с помощью 24-ч холтеровского мониторирования. Оценивали временную и частотную области BCP (24 ч) и 5 мин записи бодрствования в покое, высчитали ТО (начало турбулентности), TS (наклон турбулентности).

**Результаты.** Подтверждены достоверные положительные ассоциации уровня лептина и TIMP-1 с маркерами гипертрофии левого желудочка. Выявлены положительные корреляции пика  $e'$  с показателями BCP: SDNN ( $r=0,68$ ;  $p=0,02$ ) и RMSSD ( $r=0,69$ ;  $p=0,003$ ). Меньшие значения TS были ассоциированы с более высокими показателями индексных параметров массы миокарда левого желудочка (все  $p<0,05$ ). Наблюдались связи биомаркеров с показателями автономной нервной системы (АНС): MMP-9 с RMSSD ( $r=0,54$ ) и pNN50 ( $r=0,51$ ); TIMP-1 с ТО ( $r=0,46$ ); отношения PICP/PIIINP с HFn (5 мин) ( $r=-0,49$ ); отношения NT-proBNP/адипонектин с SDNN ( $r=-0,49$ ); уровня лептина с TS ( $r=-0,54$ ) (все  $p<0,05$ ).

**Заключение.** У пациентов с СНунФВ ишемической этиологии и дополнительных метаболическими рисками сывороточные биомаркеры фиброза, адипокины, а также показатели АНС ассоциированы в основном с маркерами повышения давления наполнения левого желудочка. Результаты исследования предопределяют дальнейший поиск потенциальных риск-стратификационных маркеров неблагоприятного ремоделирования миокарда и прогноза в больших выборках пациентов с метаболическими девиациями и СН с ФВ >40% на фоне современной медикаментозной терапии в условиях проспективного наблюдения.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ожирение, биомаркеры, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма, ремоделирование сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает признательность и искреннюю благодарность за помощь в проведении различных этапов исследования сотрудникам ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова": Лелявиной Татьяне Александровне, Галенко Виктории Леонидовне, Трукшиной Марии Александровне, Дзедобоевой Альбине Юрьевне.

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

Лясникова Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, в.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-

0613-829X, Гареева А. И. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0002-5575-1456, Муслимова В. К. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0001-6074-0551, Жабина Е. С. — к.м.н., с.н.с. НИЛ электрокардиологии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0002-9001-8743, Козлова С. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0002-9967-697X, Ситникова М. Ю. — д.м.н., г.н.с., зав. НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры факультетской терапии ИМО, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, зав. кафедрой факультетской терапии с клиникой ИМО, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elka77@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНС — автономная нервная система, BCP — вариабельность сердечного ритма, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НУП — натрийуретические пептиды, ОЛП — объем левого предсердия, ОТ — окружность талии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, TCP — турбулентность сердечного ритма, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, СТИР — C-терминальный телопептид коллагена I типа, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, HF — высокочастотный компонент, HFn — нормализованные единицы частотного компонента HF, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PICP — C-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, pNN50 — процент от общего количества последовательных пар интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс, RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1, ТО — начало турбулентности, TS — наклон турбулентности.

Рукопись получена 08.01.2024

Рецензия получена 25.01.2024

Принята к публикации 15.03.2024



**Для цитирования:** Лясникова Е. А., Гареева А. И., Муслимова В. К., Жабина Е. С., Козлова С. Н., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса и метаболическими нарушениями: ассоциация с биомаркерами и параметрами автономной нервной системы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5752. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5752. EDN LMWSDJ

## Cardiac remodeling in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction and metabolic disorders: association with biomarkers and autonomic nervous system parameters

Lyasnikova E. A., Gareeva A. I., Muslimova V. K., Zhabina E. S., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V.

**Aim.** The high prevalence of obesity in a cohort of patients with heart failure and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) determines the relevance of clarifying the role of biomarkers and autonomic imbalance in myocardial remodeling, taking into account metabolic risk factors.

**Material and methods.** We examined 19 men with postinfarction cardioclerosis and class II HFmrEF (median age 62 years), overweight/class I-II obesity, type 2 diabetes in 53/47%, 48% of cases, respectively, who received therapy. The biomarker panel included N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3, pro-collagen I C-terminal propeptide (PICP), N-terminal propeptide of procollagen type III (PIIINP), C-terminal telopeptide of type I collagen, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of matrix proteinase-1 (TIMP-1), leptin and adiponectin. Heart rate variability (HRV) and turbulence were obtained using 24-hour Holter monitoring. We assessed the time and frequency domains of HRV (24 h) and 5 min recordings of wakefulness at rest, calculated TO (turbulence onset) and TS (turbulence slope).

**Results.** Significant positive associations of leptin and TIMP-1 levels with left ventricular hypertrophy markers were confirmed. Positive correlations of peak e' with following HRV indicators were revealed: SDNN ( $r=0,68$ ;  $p=0,02$ ) and RMSSD ( $r=0,69$ ;  $p=0,003$ ). Lower TS values were associated with higher index parameters of left ventricular mass ( $p<0,05$  for all). Associations of biomarkers with autonomic nervous system (ANS) were observed: MMP-9 with RMSSD ( $r=0,54$ ) and pNN50 ( $r=0,51$ ); TIMP-1 with TO ( $r=0,46$ ); PICP/PIIINP ratio with HFn (5 min) ( $r=-0,49$ ); NT-proBNP/adiponectin ratio with SDNN ( $r=-0,49$ ); leptin level with TS ( $r=-0,54$ ) ( $p<0,05$  for all).

**Conclusion.** In patients with HFmrEF of ischemic origin and additional metabolic risks, serum biomarkers of fibrosis, adipokines, and ANS parameters are associated mainly with markers of increased left ventricular filling pressure. The study results predetermine the further search for potential risk-stratification markers of unfavorable myocardial remodeling and prognosis in large samples

of patients with metabolic deviations and HF with EF >40% against the background of modern drug therapy.

**Keywords:** heart failure with mildly reduced ejection fraction, obesity, biomarkers, heart rate variability, heart rate turbulence, cardiac remodeling.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The team of authors are grateful to the staff of the National Medical Research Center: Tatyana A. Lelyavina, Victoria L. Galenko, Maria A. Trukshina, Albina Yu. Dzeboeva.

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

Lyasnikova E. A.\* ORCID: 0000-0003-0613-829X, Gareeva A. I. ORCID: 0000-0002-5575-1456, Muslimova V. K. ORCID: 0000-0001-6074-0551, Zhabina E. S. ORCID: 0000-0002-9001-8743, Kozlova S. N. ORCID: 0000-0002-9967-697X, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author: elka77@mail.ru

**Received:** 08.01.2024 **Revision Received:** 25.01.2024 **Accepted:** 15.03.2024

**For citation:** Lyasnikova E. A., Gareeva A. I., Muslimova V. K., Zhabina E. S., Kozlova S. N., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V. Cardiac remodeling in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction and metabolic disorders: association with biomarkers and autonomic nervous system parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5752. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5752. EDN LMWSDJ

### Ключевые моменты

- Высокая распространенность ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений в когорте пациентов с сердечной недостаточностью и умеренно низкой фракцией выброса (СНунФВ) ишемической этиологии определяет поиск ассоциаций автономного дисбаланса с биомаркерным профилем и неблагоприятным структурно-функциональным ремоделированием сердца.
- Продемонстрировано, что у пациентов с СНунФВ и метаболическими рисками показатели вариабельности и турбулентности сердечного ритма ассоциированы с сывороточными биомаркерами фиброза, адипокинами, маркерами повышения давления наполнения левого желудочка.
- Баланс между адипокинами и автономной нервной системой может быть звеном многофакторного механизма, влияющего на уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациентов с ожирением и сердечной недостаточностью.

### Key messages

- The high prevalence of obesity and associated metabolic disorders in a cohort of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) of ischemic origin determines the search for associations of autonomic imbalance with a biomarker profile and unfavorable structural and functional cardiac remodeling.
- We demonstrated that in patients with HFmrEF and metabolic risks, heart rate variability and turbulence indicators are associated with serum biomarkers of fibrosis, adipokines, markers of increased left ventricular filling pressure.
- The balance between adipokines and the autonomic nervous system may be part of a multifactorial mechanism affecting N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in obese patients with heart failure.

С 2022г в медицинском сообществе термин "сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса" заменен на термин "сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса (СНунФВ)", что подчеркивает единство между данным фенотипом сердечной недостаточности (СН) и СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНнФВ) по ряду параметров, включая этиологию, коморбидность и медикаментозный подход [1]. Немалый вклад в патофизиологию СНунФВ наряду с атеросклерозом коронарных артерий и артериальной гипертензией (АГ), вносят метаболические факторы риска — ожирение и часто сопутствующие ему нарушения углеводного обмена, приводящие к структурно-функциональной перестройке миокарда: интерстициальному фиброзу, повышению жесткости и развитию диастолической дисфункции.

Диапазон встречаемости метаболических факторов, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2), в когорте пациентов с СНунФВ различной этиологии по данным ряда исследований довольно широк [1]. Более 50% больных с СНунФВ и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) из амбулаторной выборки имеют избыточный вес или ожирение, а у каждого четвертого диагностируется СД2. Существуют определенные трудности в постановке диагноза СН у тучных пациентов и ФВ ЛЖ >40% в силу общности ряда симптомов, неоптимальной эхокардиографической (ЭхоКГ) визуализации и остающихся на сегодняшний день разногласий в подходах к интерпретации данных ЭхоКГ, связанных с индексацией размеров левого предсердия (ЛП) и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) у больных с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> [2].

Многокомпонентные процессы ремоделирования сердца при ожирении связывают с гормонально-метаболическими нарушениями и автономным дисбалансом, свойственными ему, уделяя особое внимание роли адипокинов. СН в коморбидности с ожирением может быть результатом дисбаланса лептина/адипонектина, чрезмерной активности неприлизина и/или усиленной передачи сигналов минералокортикоидов [3, 4]. Патофизиологический механизм, ассоциированный с ожирением, приводящий к развитию гипертрофии, низкоуровневому воспалению и фиброзу миокарда, позволяет расценивать это состояние как дополнительное звено патогенеза СН, развивающейся преимущественно на фоне ФВ ЛЖ >40%, и морфо-функционального ремоделирования сердца на определённой стадии сердечно-сосудистого континуума. Значительное внимание в процессах ремоделирования сердечной мышцы и экстрацеллюлярного матрикса уделяется лептину и адипонектину, являющимся маркерами воспаления и метаболических нарушений [3].

Немаловажную кардиопротективную роль в патогенезе СН играет система натрийуретических пептидов (НУП), препятствующая вышеописанным патофизиологическим процессам. Надо отметить, что в когорте пациентов с метаболическим синдромом наблюдается "дефицит НУП", причины которого до конца не определены [2, 5]. Среди множества факторов снижения НУП при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> обсуждается роль адипокинов, не исключается модулирующее влияние автономного дисбаланса [2].

Вариабельность (ВСР) и турбулентность сердечного ритма (ТСР) являются оригинальными маркерами оценки автономной нервной системы (АНС) сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими метаболическими рисками. Независимая прогностическая значимость автономного дисбаланса, параметров ВСР и ТСР в отношении фатальных аритмических событий и смертности показана у пациентов с ПИКС и СН различной этиологии [6-8]. Стоит заметить, что и заместительный фиброз миокарда, развивающийся после повреждения, и интерстициальный фиброз, ассоциированный с метаболическими рисками, обеспечивают электрическую гетерогенность и субстрат для развития аритмий, что определяет поиск ассоциаций автономного дисбаланса с маркерами фиброза и неблагоприятного структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования сердца. Наибольшее количество работ по оценке АНС проведено на когорте пациентов с СНнФВ. Вместе с тем исследования роли вегетативного дисбаланса в развитии диастолической дисфункции и в прогнозе у пациентов с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) менее многочисленны и противоречивы, а работы, посвященные этой тематике в группе пациентов с СНунФВ, в доступной литературе не представлены [9, 10].

Учитывая вышеизложенное, изучение потенциальной роли биомаркеров и автономного дисбаланса в ремоделировании миокарда у пациентов с СНунФВ с учетом широкого распространения метаболических девиаций в данной группе приобретает особую актуальность.

Цель исследования: проанализировать связи клинических, ЭхоКГ параметров, уровней биомаркеров, показателей ВСР и ТСР у пациентов с СНунФВ ишемической этиологии с учетом метаболических факторов риска.

### Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова (протокол № 06-21 от 15.06.2021г), у всех участников получено письменное информированное согласие.

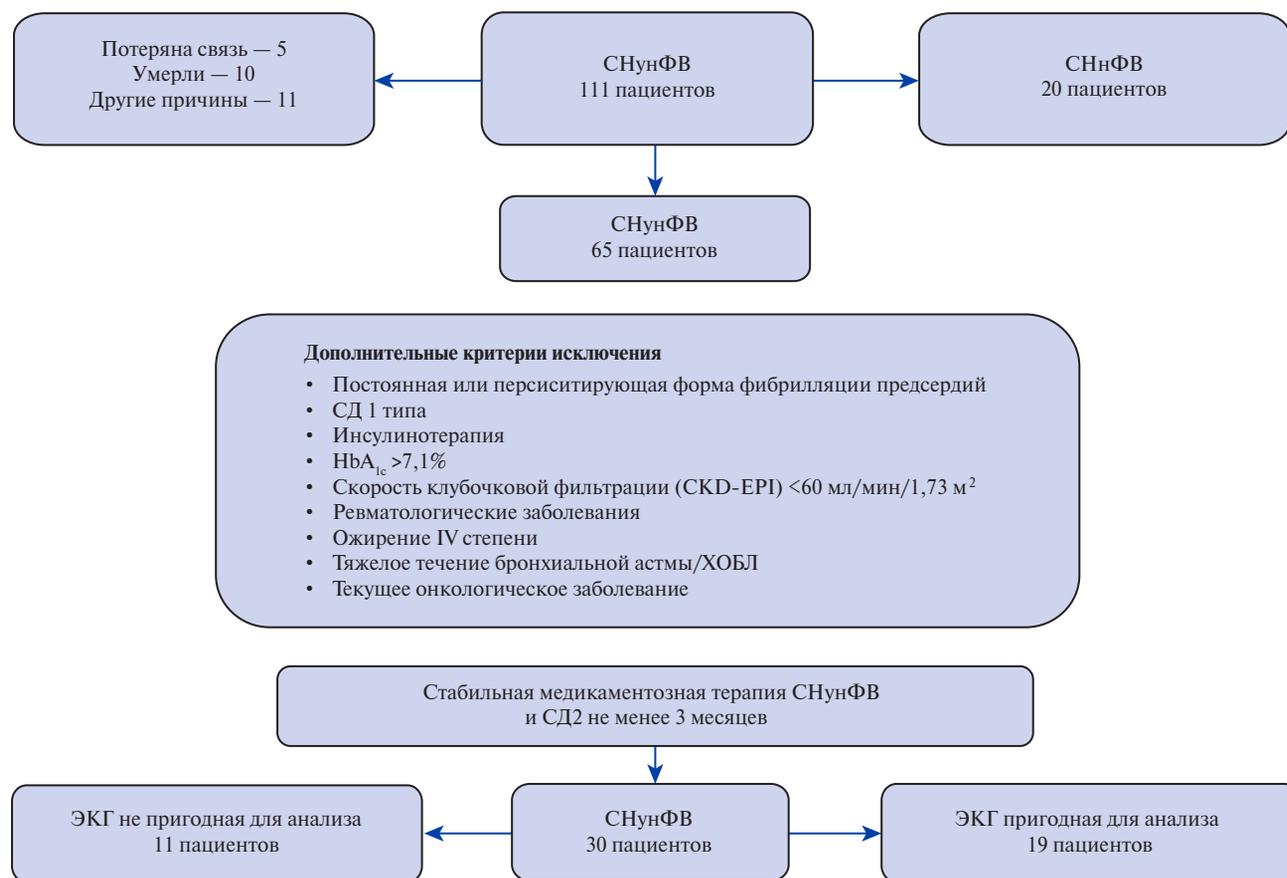


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиография,  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин.

Набор больных проводился из когорты 111 пациентов с ПИКС и СНунФВ с клиническими проявлениями СН преимущественно II функционального класса (ФК), обследованных в 2020г и вошедших в исследование, описанное на предыдущих этапах работы [2]. На предмет соответствия критериям включения/невключения было обследовано 30 мужчин с ПИКС и СНунФВ II ФК, из которых в протокол исследования были включены 19 пациентов.

Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, перенесенный  $>12$  мес. назад инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ (Симпсон) 41-49%, клинические проявления стабильной хронической СН (ХСН) II ФК, оптимальная и стабильная медикаментозная терапия СН, АГ и СД2 не менее 3 мес.

Критерии не включения в исследование: постмиокардитическая, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, болезни накопления, вторичные АГ, тромбоэмболия легочной артерии или госпитализация по причине декомпен-

сации ХСН в течение последних 6 мес., ангинозный синдром на уровне III-IV ФК, эквивалентная стенокардия, а также реваскуляризация миокарда, вальвулопластика или любое электрофизиологическое вмешательство в течение 12 мес. до включения в исследование, неоптимальная визуализация при проведении ЭхоКГ [2].

Дополнительными критериями не включения, потенциально способными повлиять на показатели автономного баланса и маркеры фиброза, явились: постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий, сахарного диабета 1 типа, инсулинотерапия, уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $>7,1\%$ , скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ревматологические заболевания, ожирение IV степени; тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; текущее онкологическое заболевание. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Использованы стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (ос-

мощности, измерение артериального давления, веса, роста, окружности талии (ОТ), расчет ИМТ, электрокардиография). Исследованы гликемический статус,  $HbA_{1c}$ , уровень инсулина для расчета индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin Resistance). Ожирение оценивали по индексу сухой массы тела пациентов в состоянии эуволемии (без отечного синдрома). О наличии абдоминального ожирения судили по величине ОТ  $\geq 94$  см [11]. ЭхоКГ выполняли по стандартному протоколу центра на аппарате Toshiba Medical Systems (Япония) одним заслепленным оператором. Объем ЛП (ОЛП) и ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста (в метрах) [2, 12, 13]. Холтеровское мониторирование в 12 отведениях проводили с помощью носимого суточного монитора ЭКГ "Кардиотехника-4000-7", полученные данные обрабатывали в программе "КТ Result 3" (ЗАО "Инкарт", РФ). Показатели ВСР и ТСР рассчитывали автоматически. Проводили временной и частотный анализы ВСР. Посредством обработки временных отрезков между сердечными сокращениями в ходе 24-часовой записи оценивали следующие показатели: стандартное отклонение NN интервалов (SDNN), отражающее все циклические компоненты, ответственные за ВСР, и зависящее как от симпатического, так и от парасимпатического отделов АНС; квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (RMSSD) и пропорцию интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мс, к общему количеству NN интервалов в записи (pNN50), отражающие быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР и активность парасимпатического отдела АНС. С помощью спектрального метода в ходе 5-минутной записи в период бодрствования в покое оценивали показатели: LF, HF, nHF, а также, согласно действующим рекомендациям, рассчитывали симпато-вагальный индекс (LF/HF) [6, 7]. При анализе ТСР вычисляли параметры: ТО — "начало турбулентности" и TS — "наклон турбулентности". Значения ТО  $< 0\%$  и TS  $> 2,5$  мс/RR считаются нормальными, а ТО  $> 0\%$  и TS  $< 2,5$  мс/RR — патологическими [8, 14].

Образцы крови собирали у каждого испытуемого натощак, после утреннего приема текущей терапии, далее образцы сыворотки крови на биомаркеры замораживали при  $-80^\circ\text{C}$  до проведения анализа. Сывороточную концентрацию N-концевого промозгового НУП (NT-proBNP) оценивали электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка определяли иммунотурбидиметрическим методом при использовании реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus (Roche, Франция). Сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), тканевого ин-

гибитора матриксной протеиназы-1 (TIMP-1) (R&D system), С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP), N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) (USCN Life Science), являющиеся маркерами синтеза коллагена I и III типов, соответственно, и С-терминального телопептида коллагена I типа (СТIP) (Serum CrossLaps (CTX-I) ELISA), являющегося маркером деградации коллагена I типа, оценивали методом иммуноферментного анализа. Определение уровней лептина и адипонектина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монометр, автоматизированный анализатор, США).

Дополнительно рассчитывали соотношения лептин/адипонектин, NT-proBNP/адипонектин, ММР-9/TIMP-1, PICP/PIIINP, PICP/СТIP.

Забор крови на биомаркеры, электрокардиография, ЭхоКГ, постановка холтеровского мониторирования всем пациентам были проведены на фоне синусового ритма, в один день.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Непрерывные переменные представлены как медиана и межквартильный диапазон (Ме, 25% квартиль — 75% квартиль), категориальные переменные представлены как число (n) и процент (%). Анализ вида распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Размер выборки и характер распределения признаков при уровне статистической мощности 0,8 и доверительной вероятности 95% позволяли выявлять средние и сильные корреляционные связи между изучаемыми параметрами (величина коэффициента корреляции Спирмена (r)  $\geq 0,60$ ) [15]. Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены мужчины от 43 до 65 лет (Ме 62), имеющие СНунФВ II ФК. В таблице 1 представлены основные характеристики группы.

АГ в анамнезе регистрировалась у всех больных и выступала как конкурирующая по отношению к ишемической болезни сердца причина СН. В 100% случаев ранее была выполнена реваскуляризация миокарда, показаний к реваскуляризации на момент обследования не было. Стенокардия напряжения II ФК наблюдалась в 43% случаев. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в анамнезе фигурировала у 26% больных. СД2, избыточный вес и ожирение диагностировались в 48%, 53% и 47% случаев, соответственно. Выявлялось преимущественно ожирение I степени (в 66% случаев), при этом ОТ у всех респондентов, независимо от значения ИМТ, превы-

Таблица 1

## Характеристика исследуемой группы пациентов

Показатель	Пациенты с СНунФВ (n=19), Ме (25;75)
Возраст, лет, Ме (25; 75), (мин-макс)	62 (58; 63), (43-65)
Реваскуляризация, % (n)	100 (19)
Стенокардия напряжения II ФК, % (n)	43 (8)
Артериальная гипертензия, % (n)	100 (19)
Офисное САД, мм рт.ст.	120 (110; 130)
ЧСС средняя по данным ХМ, уд./мин	71 (60; 85)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, % (n)	26 (5)
ХОБЛ, % (n)	47 (9)
СД 2 типа, % (n)	42 (8)
HbA <sub>1c</sub> (у пациентов с СД 2 типа), %	6,5 (6; 7)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,8 (25,3; 33,5)
Избыточный вес/ожирение I-II степени % (n)	53 (10)/47 (9)
Окружность талии, см	102 (100; 111)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82 (73; 93)
Гемоглобин, г/л	145 (142; 152)
ЛНП, ммоль/л	1,9 (1,2; 2,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (1; 1,4)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 (5,5; 6,7)
НОМА-IR	3,2 (2,6; 4,0)
<b>Текущая терапия</b>	
иАПФ/АРНИ, % (n)	53 (10)/47 (9)
Бета-адреноблокаторы, % (n)	100 (19)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, % (n)	53 (10)
Диуретики, % (n)	100 (19)
ИНГКТ-2, % (n)	53 (10)
Метформин, % (n)	31 (6)
Статины/эзетемиб, % (n)	100 (19)/26 (5)
<b>Эхокардиографические параметры, Ме (25; 75)</b>	
Фракция выброса (Simpson), %	43 (40; 47)
Левое предсердие, размер, мм	49 (44; 51)
Объём левого предсердия/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	43 (39; 48)
Объём левого предсердия/(рост, м) <sup>2</sup> , мл/м <sup>2</sup>	28 (25; 34)
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	34 (30; 41)
E/e' сред.	9 (8; 11)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	59 (55; 63)
Конечно-диастолический объём ЛЖ, мл	160 (134; 237)
Межжелудочковая перегородка ЛЖ, мм	12 (8; 14)
Задняя стенка ЛЖ, мм	10 (8; 11)
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,36 (0,29; 0,40)
ММЛЖ, г	270 (193; 342)
ММЛЖ/(рост, м) <sup>1</sup> , г/м <sup>1</sup>	146 (106; 191)
ММЛЖ/(рост, м) <sup>2,7</sup> , г/м <sup>2,7</sup>	56 (39; 71)
ММЛЖ/ППТ, г/м <sup>2</sup>	134 (95; 156)
<b>Циркулирующие биомаркеры, Ме (25; 75)</b>	
NT-proBNP, пг/мл	320 (142; 525)
вчСРБ, мг/л	1,6 (0,5; 2,6)
Адипонектин, мкг/мл	5,9 (4,7; 7,3)
Лептин, нг/мл	10,1 (5,5; 27,2)
Лептин/адипонектин, нг/мкг	2,3 (0,8; 7,7)
NT-proBNP/адипонектин, пг/мкг	46 (28; 71)
ТИМР-1, нг/мл	211 (196; 289)
ММР-9, нг/мл	892 (464; 1350)

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Пациенты с СНунФВ (n=19), Me (25;75)
MMP-9/TIMP-1	3 (2; 5)
PCP, нг/мл	60 (54; 64)
PIIINP, нг/мл	14 (7; 16)
CTIP, нг/мл	0,2 (0,1; 0,3)
PCP/PIIINP	4,2 (3,5; 8,5)
PCP/CTIP	321 (230; 412)
Галектин-3, нг/мл	4,1 (3,4; 5,4)

**Сокращения:** АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ХМ — Холтеровское мониторирование, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, СТIP — С-терминальный телопептид коллагена I типа, E/e' — отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик E), к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме (пик e'), HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PCP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1.

Таблица 2

**Корреляции между маркерами ремоделирования миокарда и метаболическими факторами риска, уровнями циркулирующих NT-proBNP и адипокинов**

ЛП, размер	ОЛП/(рост, м) <sup>2</sup>	ММЛЖ	ММЛЖ/ППТ
<b>Объём талии</b>			
r=0,56; p=0,011	нс	нс	нс
<b>Глюкоза натощак</b>			
r=0,51; p=0,032	нс	нс	нс
<b>Триглицериды</b>			
нс	нс	r=0,49; p=0,038	r=0,51; p=0,029
<b>NT-proBNP</b>			
нс	r=0,55; p=0,017	нс	нс
<b>Лептин</b>			
нс	нс	r=0,46; p=0,046	нс
<b>Адипонектин</b>			
нс	нс	r=-0,48; p=0,033	r=-0,46; p=0,048

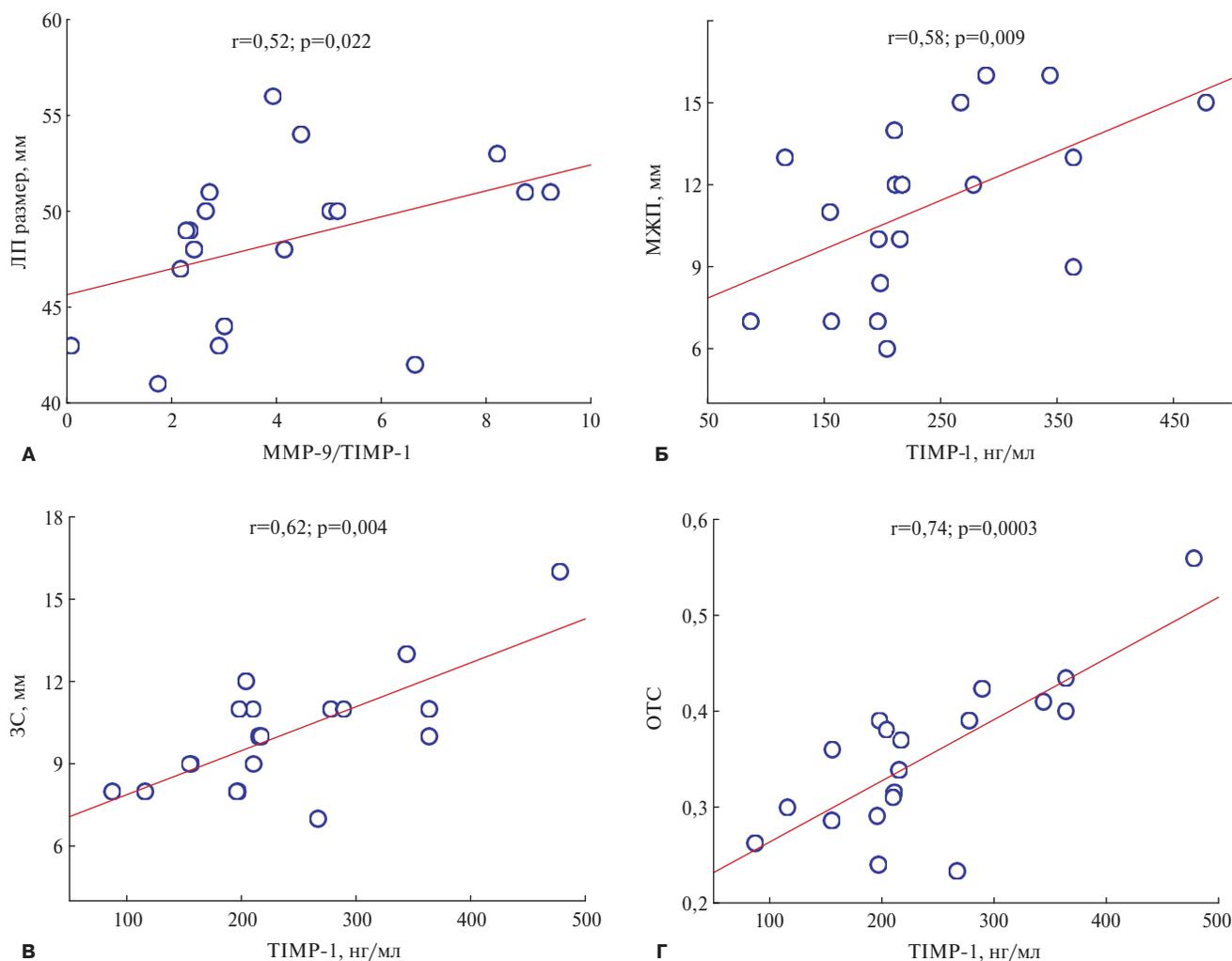
**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, нс — различия статистически незначимые, ОЛП — объём левого предсердия, ППТ — площадь поверхности тела.

шала нормативные значения, что являлось косвенным маркером абдоминального ожирения.

Терапия ХСН была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (периндоприлом)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором, рекомендованными для терапии СНнФВ бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, диуретиками (торасемидом) в 100%, 100%, 53% и 100% случаев, соответственно (табл. 1). Диета, метформин, и/или ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа применялись в качестве сахароснижающей терапии. Дапаглифлозин или эмпаглифлозин применялись в 53% случаев.

По данным ЭхоКГ у 100% больных выявлялись маркеры гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), увеличение ОЛП, приведенного к (росту, м)<sup>2</sup>, и диастолическая дисфункция преимущественно I степени. При проведении корреляционного анализа был получен ряд взаимосвязей параметров морфо-функционального ремоделирования миокарда, являющихся индикаторами повышения давления наполнения ЛЖ, с факторами метаболического риска и циркулирующими биомаркерами миокардиального стресса и метаболических нарушений. ОТ и уровень глюкозы натощак положительно ассоциировались с размером ЛП (r<sub>1</sub>=0,56; p<sub>1</sub>=0,011 и r<sub>2</sub>=0,51; p<sub>2</sub>=0,032), а более высокий уровень триглицеридов ассоциировался с более высоким значением ММЛЖ и его индексным значением, приведенным к ППТ (r<sub>1</sub>=0,49; p<sub>1</sub>=0,038 и r<sub>2</sub>=0,51; p<sub>2</sub>=0,029). Как и ожидалось, NT-proBNP положительно ассоциировался с ОЛП, приведенным к (росту, м)<sup>2</sup> (r=0,55; p=0,017), и показателем E/A (r=0,66; p=0,002). Значимая позитивная связь прослеживалась между циркулирующим уровнем лептина и ММЛЖ (r=0,46; p=0,046). В то же время уровень адипонектина отрицательно ассоциировался с ММЛЖ и её индексным значением, приведенным к ППТ (r<sub>1</sub>=-0,48; p<sub>1</sub>=0,033 и r<sub>2</sub>=-0,46; p<sub>2</sub>=0,048). Данные корреляционного анализа между маркерами структурного ремоделирования миокарда, метаболическими факторами риска, уровнями циркулирующих NT-proBNP и адипокинов представлены в таблице 2.

При дальнейшем анализе взаимосвязей было показано, что баланс металлопротеиназ и их ингибиторов, представленный соотношением MMP-9/TIMP-1, положительно ассоциировался с размером ЛП (r=0,52; p=0,022). Обнаружены позитивные корреляции уровня TIMP-1 с маркерами ГЛЖ: толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,58; p=0,009),



**Рис. 2.** Корреляции между соотношением MMP-9/TIMP-1 и размером ЛП (**А**), TIMP-1 и толщиной межжелудочковой перегородки (**Б**), задней стенки ЛЖ (**В**) и относительной толщиной стенки ЛЖ (**Г**).

**Сокращения:** ЗС — задняя стенка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТС — относительная толщина стенки, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1.

размером задней стенки ( $r=0,62$ ;  $p=0,004$ ) и относительной толщиной стенки ЛЖ ( $r=0,74$ ;  $p=0,0003$ ). Данные представлены на рисунке 2.

Соотношение между циркулирующим маркером синтеза коллагена 1 типа и маркером его деградации (PICP/CTIP) у пациентов с ГЛЖ и ММЛЖ/(рост, м)<sup>2,7</sup> >48 г/м<sup>2,7</sup> было достоверно меньше по сравнению с группой пациентов с ММЛЖ/(рост, м)<sup>2,7</sup> ≤48 г/м<sup>2,7</sup> (250 (162; 321) vs 408 (364; 725),  $p=0,02$ ).

Анализ взаимосвязей показателей ВСП и ТСП у больных СНунФВ также продемонстрировал ряд корреляций с ЭхоКГ параметрами ремоделирования сердца и биомаркерами. Обнаружены положительные связи SDNN — маркера, отражающего общий тонус вегетативной нервной системы, с ФВ ЛЖ ( $r=0,54$ ;  $p=0,043$ ), пиком e' ( $r=0,68$ ;  $p=0,007$ ) и отрицательные корреляции SDNN с соотношением NT-proBNP/адипонектин ( $r=-0,49$ ;  $p=0,043$ ). Временные

показатели ВРС, характеризующие высокочастотный компонент спектра — RMSSD и pNN50 — положительно ассоциировались с MMP-9 ( $r=0,54$  и  $r=0,51$ ; все  $p<0,05$ ). Спектральные показатели низкочастотного компонента ВСП, включая как абсолютный, так и нормализованный показатели HF, отрицательно коррелировали с ОЛП/(рост, м)<sup>2</sup> ( $r=-0,62$ ;  $p=0,005$ ) и PICP/PIINP ( $r=-0,49$ ;  $p=0,03$ ), соответственно. В то же время показатель LF/HF, отражающий симпато-вагальный баланс, положительно коррелировал с показателем PICP/PIINP ( $r=0,50$ ;  $p=0,03$ ). Увеличение показателя ТО ассоциировалось с увеличением значения TIMP-1 ( $r=0,46$ ;  $p=0,046$ ). В то же время более высокие показатели TS ассоциировались с уменьшением уровня лептина, лептин/адипонектинового соотношения, ММЛЖ и всех индексных значений ММЛЖ (все  $p<0,05$ ). Результаты взаимосвязей показателей автономного баланса со

Таблица 3

Показатели ВСР и ТСР и их корреляции с ЭхоКГ параметрами и биомаркерами

Показатель	Значение, Ме (25; 75)	Корреляции
<b>Временной анализ 24-часовой записи</b>		
SDNN, мс	122 (106; 164)	NT-proBNP/адипонектин r=-0,49; p=0,043 ФВ ЛЖ r=0,54; p=0,02 Пик e' r=0,68; p=0,007
RMSSD, мс	23 (18; 45)	Пик e' r=0,69; p=0,003 MMP-9 r=0,54; p=0,02
pNN50, %	3 (1; 12)	MMP-9 r=0,51; p=0,03
<b>Спектральный анализ 5 минутной записи (бодрствование в покое)</b>		
HF, мс <sup>2</sup>	103 (38; 240)	Объем левого предсердия/(рост, м) <sup>2</sup> r=-0,62; p=0,005
HFn, %	21 (15; 39)	PICP/PIIINP r=-0,49; p=0,03
LF/HF, усл. ед.	3,7 (1,6; 5,5)	PICP/PIIINP r=0,50; p=0,03
<b>Турбулентность сердечного ритма (24 ч)</b>		
TO (%)	-1,0 (-2,6; 0)	TIMP-1 r=0,46; p=0,046
TS (мс/RR)	6,8 (3,6; 10)	ММЛЖ r=-0,62; p=0,004 ММЛЖ/ППТ r=-0,57; p=0,01 ММЛЖ/(рост, м) <sup>1</sup> r=-0,65; p=0,002 ММЛЖ/(рост, м) <sup>2,7</sup> r=-0,67; p=0,0016 Лептин r=-0,54; p=0,017 Лептин/адипонектин r=-0,53; p=0,016

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, пик e' — скорость диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, HF — высокочастотный компонент, HFn — нормализованные единицы частотного компонента HF, LF — низкочастотный компонент, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, pNN50 — процент от общего количества последовательных пар интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс, PICP — C-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной протеиназы-1, TO — начало турбулентности, TS — наклон турбулентности.

структурно-функциональными параметрами сердца и биомаркерами представлены в таблице 3.

**Обсуждение**

Ремоделирование сердца, ассоциированное с метаболическими факторами, затрагивает, прежде всего, левые камеры сердца, что демонстрируют данные настоящей работы. Положительные ассоциации компонентов метаболического синдрома были отмечены с параметрами ГЛЖ и ЛП в наших предыдущих исследованиях у пациентов с ожирением на стадии предсердечной недостаточности и с клиническими проявлениями СН и ФВ >40% [2, 3, 16]. Следует подчеркнуть, что

миокардиальная дисфункция у лиц с ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup> манифестирует прежде всего с диастолических нарушений, а дилатация ЛП, гипертрофия и дилатация правого желудочка присоединяются в рамках дальнейших структурно-функциональных изменений миокарда [17]. В основном при ожирении имеют место концентрические варианты ремоделирования сердца. На данный момент предполагается, что увеличение массы сердца у тучных пациентов связано не только с гипертрофией кардиомиоцитов, но и с увеличением как количества эпикардиальной жировой ткани, так и жировой инфильтрацией миокарда или миокардиальным стеатозом [3]. С помощью магнитно-резонансной

томографии-спектроскопии в миокарде у больных с ожирением было продемонстрировано наличие повышенного накопления триглицеридов, которое ассоциировалось с увеличением ММЛЖ и меньшим утолщением межжелудочковой перегородки в систолу, что отражает наличие субклинического функционального нарушения [18, 19]. Надо отметить, что в нашей работе уровень триглицеридов был положительно ассоциирован со значением ММЛЖ.

Гиперлептинемия играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением, включая ишемическую болезнь сердца. Увеличенный уровень циркулирующего лептина может оказывать дезадаптивный эффект на функцию сердца, реализуемый через гемодинамические и метаболические факторы, воспалительные изменения и ремоделирование, приводя к гипертрофии миокарда [20]. Ряд экспериментальных и клинических данных подтверждает связь лептина с активностью симпатической нервной системы, особенно, при ожирении [21, 22]. Противоположный лептину эффект производит адипонектин, который на клеточном и молекулярном уровнях играет кардиопротекторную роль, модулируя процессы гипертрофии и фиброза миокарда. Однако у людей связь между циркулирующим адипонектином и ГЛЖ в целом остается спорной, различаясь в зависимости от стадии и тяжести СН [3]. В представленном исследовании у пациентов с клиническими проявлениями СНунФВ, имеющих дополнительные метаболические риски в большинстве случаев, циркулирующий уровень лептина положительно коррелировал с ММЛЖ, в то время как сывороточный уровень адипонектина демонстрировал противоположные ассоциации. У пациентов с СНунФВ, наряду с представленными корреляциями, наблюдались положительные связи между маркерами ГЛЖ с уровнем TIMP-1. Пациенты с ГЛЖ имели меньшее значение отношения PICP/CTP, отражающего баланс синтеза и деградации коллагена I типа. Стоит отметить, что сывороточные маркеры компонентов экстрацеллюлярного матрикса относятся к релевантным маркерам фиброза, однако есть ряд замечаний, которые стоит принимать во внимание при их оценке, которыми мы попытались руководствоваться. Метаболические факторы, терапия, ассоциированные с фиброобразованием состояния, включая заболевания легких, почек, печени, костной системы, могут оказывать влияние на концентрацию биомаркеров в крови, что предопределило жесткие критерии отбора в представленный фрагмент исследования. Ремоделирование является динамичным процессом, и ассоциации биомаркеров фиброза со структурно-функциональными показателями сердца целесообразно рассматривать в определенной точке сердечно-сосудистого континуума, понимая потенциальную возможность изменчивости направленностей связей в зависимости от стадии заболевания [16, 23].

НУП зарекомендовали себя как индикаторы миокардиального стресса или дисфункции миокарда, что демонстрируют и данные представленной работы. В нашем исследовании NT-proBNP был положительно ассоциирован со структурно-функциональными маркерами повышения давления наполнения ЛЖ. Однако высокая вариабельность НУП в зависимости от различных факторов вызывает ряд проблем, связанных с применением их в качестве жесткого диагностического критерия в реальной клинической практике, что было подробно освещено в нашей предыдущей работе [2]. Возрастной фактор и выраженная коморбидность, часто сопутствующие и ожирению, и СН с ФВ >40%, оказывают существенное разнонаправленное влияние на уровни NT-proBNP [24]. Ряд экспериментальных и клинических исследований демонстрирует взаимодействие АНС и системы НУП. Показан ингибиторный эффект различных молекул семейства НУП на симпатический компонент АНС [25]. С другой стороны, симпатическая активация способна влиять как на синтез и высвобождение НУП кардиомиоцитами, так и на клиренс этих биомаркеров за счет регуляции клеточных рецепторов мозгового НУП периферических тканей [26]. В данном фрагменте исследования мы предприняли попытку изучения ассоциаций уровня NT-proBNP с балансом адипокинов и параметрами АНС у пациентов с метаболическими нарушениями. Соотношение NT-proBNP/адипонектин отрицательно коррелировало с суммарным показателем регуляторного влияния вегетативного баланса SDNN. В то же время увеличение лептина и лептин/адипонектинового соотношения ассоциировалось с патологической направленностью изменения такого показателя TSP, как TS. Ряд исследователей показали, что гиперлептинемия и баланс лептина и адипонектина могут вовлекаться в процесс сердечной автономной дисфункции у пациентов с СД2 и висцеральным ожирением [27, 28]. Учитывая представленные данные, можно предположить наличие тонкого равновесия между адипокинами и АНС, которое наряду с другими факторами способно оказывать влияние на уровень НУП у пациентов с СН на фоне ФВ ЛЖ 40% и висцеральным ожирением. Данные, подтверждающие ассоциированное с ожирением занижение показателя NT-proBNP, способствовали включению в практические рекомендации Европейского общества кардиологов в 2023г более низких пороговых значений данного биомаркера (меньше на 25-40% в зависимости от ИМТ) в алгоритмы не только ранней диагностики различных фенотипов СН, но и для выявления пациентов повышенного риска СН на её доклинических стадиях [29].

При анализе взаимосвязей основных временных и частотных показателей ВСП и показателей TSP были выявлены ассоциации с биомаркерами и структурно-функциональными параметрами серд-

ца, в основном, отражающими повышение давления наполнения ЛЖ, включая показатели диастолической функции и ГЛЖ. Уменьшение значений показателей, имеющих малую продолжительность цикла, и отражающих парасимпатические влияния на ВСП — RMSSD и HF — ассоциировалось с ухудшением параметров диастолической функции: уменьшением пика  $e'$  и увеличением индексного ОЛП. В то же время меньшие значения TS были ассоциированы с более высокими показателями ММЛЖ и её индексных параметров. Немногочисленные исследования других авторов демонстрируют связь временных показателей ВСП не только с систолической, но и с диастолической дисфункцией, как в общей популяции, так и у пациентов с клиническими проявлениями СНсФВ [9]. Стоит подчеркнуть, что снижение ВСП у пациентов с ХСН ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, и показатели ВСП, в целях выявления декомпенсации, интерполированы в системы удаленного мониторинга у пациентов с СН, получающих сердечную ресинхронизирующую терапию. Снижение стандартного отклонения всех синусовых интервалов NN (SDNN) продемонстрировало свою прогностическую значимость у пациентов с СНсФВ и ПИКС, в т.ч. в отношении аритмических событий и внезапной сердечной смерти [7, 30]. В исследовании Ksela J, et al. (2022) более низкие значения TS и SDNN ассоциировались с 1-годовой смертностью у пациентов с СНсФВ [10]. Эти факты обосновывают поиск ассоциаций показателей ВСП и ТСП с неблагоприятным ремоделированием и маркерами фиброза. В единичных исследованиях были предприняты попытки изучения связи паттернов экстрацеллюлярного коллагенообразования с временными и спектральными параметрами ВСП у пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$ . Так, Lin YH, et al. (2010) продемонстрировали ассоциацию сывороточного уровня P1NP с более низкими значениями SDNN, pNN50, HF, в то время как корреляций с другими биомаркерами, участвующими в процессах обмена экстрацеллюлярного матрикса и определяющими направленность процессов деградация коллагена, MMP-9 и TIMP-1, исследователями выявлено не было. Полученные данные позволили авторам предположить связь циркулирующего маркера фиброза P1NP с автономным дисбалансом и его потенциальную роль в алгоритмах прогнозирования желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [31]. Надо отметить, что в нашей работе паттерн равновесия маркеров синтеза коллагенов I и III типа (соотношение PICP/P1NP) отрицательно коррелировал с показателями, отражающими симпто-вагальный баланс в сторону снижения влияния на синусовый узел парасимпатического компонента нервной системы. В то же время сывороточный уровень MMP-9 положительно был связан с временными показателями ВСП, характе-

ризуемыми парасимпатические влияния, а увеличение TIMP-1, ассоциируемое с маркерами ГЛЖ, как было отмечено выше, ассоциировалось и с увеличением показателя ТСП — ТО. Анализ полученных взаимосвязей сывороточных биомаркеров фиброза с вегетативной регуляцией создает предпосылки для разработки новых способов диагностики риск-стратификационных маркеров неблагоприятного ремоделирования и прогноза у пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $>40\%$ . Продемонстрированные корреляции на глубоко фенотипированной выборке пациентов в рамках поискового исследования позволяют предполагать целесообразность включения комплексной оценки параметров АНС при разработке многофакторных моделей предикции неблагоприятного ремоделирования и клинических исходов у пациентов с СН, имеющих метаболические девиации.

Мы понимаем, что наличие многих факторов, обычно сопровождающих избыточную массу тела в рамках метаболического синдрома и способных самостоятельно индуцировать морфо-функциональные изменения миокарда, включая ГЛЖ и диастолическую дисфункцию, таких как АГ, инсулинорезистентность, гипергликемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гиперволемиа, затрудняет установление причинно-следственной связи [3]. В то же время очевидно, что процессы ремоделирования миокарда у пациентов с СНсФВ ишемической этиологии обусловлены не только наличием ПИКС, но и комплексным взаимодействием метаболических нарушений, ассоциированными с ними симпто-вагальным балансом, процессами воспаления и фиброза.

**Ограничения исследования.** Небольшая выборка пилотного исследования, отобранная согласно жестким критериям включения и невключения, с учетом факторов, влияющих на показатели ВСП, ТСП, маркеры фиброза и адипокины, включая пол, возраст, сопутствующие заболевания и пр., не исключает возможное участие в патогенезе ремоделирования сердца других факторов, не вошедших в анализ. В частности, оценка композиционного состава тела и размера эпикардального жира могли повлиять на полученные результаты, что, несомненно, является ограничением проведенного исследования. Несмотря на однородность выборки, отсутствие анализа доверительных интервалов рассчитанных коэффициентов корреляций может быть одним из ограничений в отношении репрезентативности полученных взаимосвязей.

### Заключение

1. У пациентов с СН, ПИКС, ФВ ЛЖ 41-49% и метаболическими рисками сывороточные биомаркеры фиброза, адипокины, а также показатели ВСП и ТСП ассоциированы в основном с маркерами ГЛЖ и диастолической дисфункции.

2. Баланс между лептином, адипонектином и АНС с другими факторами, вероятно, может определять уровень циркулирующего NT-proBNP у пациентов с СН на фоне ФВ ЛЖ >40% и ожирением.

3. Результаты представленного пилотного исследования предопределяют дальнейший поиск потенциальных риск-стратификационных маркеров неблагоприятного ремоделирования миокарда и прогноза в больших выборках пациентов с метаболическими девиациями и СН с ФВ >40% на фоне современной медикаментозной терапии в условиях проспективного наблюдения.

## Литература/References

- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
- Lyasnikova EA, Kuular AA, Pavlovskaya AV, et al. Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4462. (In Russ.) Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В. и др. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4462. doi:10.15829/1560-4071-2021-4462.
- Lyasnikova EA, Matveev GA, Golikova TI, et al. Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(17):80-91. (In Russ.) Лясникова Е. А., Матвеев Г. А., Голикова Т. И. и др. Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности. *Медицинский Совет.* 2022;(17):80-91. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91.
- Reinmann M, Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med.* 2020;23(01):w02095. doi:10.4414/cvm.2020.02095.
- van der Hoef CCS, Boorsma EM, Emmens JE, et al. Biomarker signature and pathophysiological pathways in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(2):163-73. doi:10.1002/ehf.2760.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
- Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm.* 2017;14(7):e55-e96. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.038.
- Berngardt ER, Parmon EV, Tsvetnikova AA, et al. Heart rate turbulence — a new marker of sudden cardiac death. *Arterial'naya Gipertenziya ("Arterial Hypertension").* 2008;14(1-S2):54-60. (In Russ.) Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В., Цветникова А. А. и др. Турбулентность сердечного ритма — новый маркер риска внезапной смерти. *Артериальная гипертензия.* 2008;14(1-S2):54-60.
- Arshi B, Geurts S, Tilly MJ, et al. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and incident heart failure in the general population. *BMC Med.* 2022;20(1):91. doi:10.1186/s12916-022-02273-9.
- Ksela J, Rupert L, Djordjevic A, et al. Altered Heart Rate Turbulence and Variability Parameters Predict 1-Year Mortality in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(7):213. doi:10.3390/jcdd9070213.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002.
- Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999;353(9162):1390-6. doi:10.1016/S0140-6736(98)08428-1.
- Grijbovski AM, Gorbatova MA, Narkevich AN, et al. Required sample size for correlation analysis. *Morskaya medicina [Marine medicine].* 2020;6(1):101-6. (In Russ.) Гржибовский А. М., Горбатова М. А., Наркевич А. Н. и др. Объем выборки для корреляционного анализа. *Морская медицина.* 2020;6(1):101-6. doi:10.23238/2413-5747-2020-6-1-101-106.
- Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3967. (In Russ.) Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967.
- Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, et al. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(6):e540-8. doi:10.1016/j.orcp.2013.12.005.
- Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med.* 2018;284:478-91. doi:10.1111/joim.12728.
- Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med.* 2003;49:417-23. doi:10.1002/mrm.10372.
- Polyakova E, Mikhaylov E, Galagudza M, et al. Hyperleptinemia results in systemic inflammation and the exacerbation of ischemia-reperfusion myocardial injury. *Heliyon.* 2021;7:e08491. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e08491.
- Rahmouni K. Leptin-Induced Sympathetic Nerve Activation: Signaling Mechanisms and Cardiovascular Consequences in Obesity. *Curr Hypertens Rev.* 2010;6(2):104-209. doi:10.2174/157340210791170994.
- Shi Z, Pelletier NE, Wong J, et al. Leptin increases sympathetic nerve activity via induction of its own receptor in the paraventricular nucleus. *Elife.* 2020;9:e55357. doi:10.7554/eLife.55357.
- Lijnen PJ, Maharani T, Finahari N, et al. Serum collagen markers and heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2012;12(1):51-5. doi:10.2174/187152912801823147.
- Dădărlat-Pop A, Sitar-Tăut A, Zdrenghea D, et al. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure. *Clin Interv Aging.* 2020;15:547-56. doi:10.2147/CIA.S248158.
- Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021;227:107863. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
- Luchner A, Schunkert H. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):443-9. doi:10.1016/j.cardiores.2004.05.004.
- Kurajoh M, Koyama H, Kadoya M, et al. Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:117. doi:10.1186/s12933-015-0280-6.
- Zhu T, Chen M, Wang M, et al. Association between adiponectin-to-leptin ratio and heart rate variability in new-onset paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2022;27(2):e12896. doi:10.1111/anec.12896.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(11):1891-8. doi:10.1002/ehfj.3036.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1410-9. doi:10.1093/eurjhf/hfs126.
- Lin YH, Lin C, Lo MT, et al. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(12):1821-7. doi:10.1515/CCLM.2010.348.



## Альбуминурия как маркер системного застоя и предиктор неблагоприятного долгосрочного прогноза при острой декомпенсации сердечной недостаточности

Кобалава Ж. Д., Контарева Н. И., Хрулева Ю. В., Андриамануэри Р. Т., Ефремовцева М. А., Карапетян Л. В.

**Цель.** Выявить связь различных уровней альбуминурии с лабораторными и инструментальными признаками застоя при поступлении (В1) и выписке (В2) и с прогнозом при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).

**Материал и методы.** Включались пациенты, госпитализированные с ОДСН. Оценивался уровень альбуминурии при В1 и при В2. Пациенты распределялись в группы по уровню альбуминурии (А1, А2, А3) согласно рекомендациям KDIGO. Среди параметров застоя оценивались: N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) легких (протокол BLUE), ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS (нижняя полая, портальная, печеночные и почечные вены). Первичной конечной точкой являлась комбинация смерти от любой причины и повторная госпитализация с ОДСН с течением 180 дней после выписки.

**Результаты.** В итоговый анализ включено 180 пациентов. Распространенность альбуминурии А1, А2 и А3 при поступлении составляла 50%, 39%, 11%. Большая степень альбуминурии была ассоциирована с худшей функцией почек при поступлении и выписке. У пациентов с повышением альбуминурии при поступлении наблюдались более высокие уровни NT-proBNP и большее количество В-линий по УЗИ легких при В1 и В2, более высокая степень комплексного венозного застоя и застоя в почечной вене по VExUS при В1. Альбуминурия А3 при поступлении и выписке была ассоциирована с повышением риска неблагоприятного долгосрочного прогноза (отношение рисков (ОР) 3,551; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,593-7,914;  $p=0,002$ ), (ОР 4,362; 95% ДИ: 1,623-11,726;  $p=0,004$ ).

**Заключение.** У пациентов с ОДСН уровень альбуминурии при поступлении ассоциируется с выраженностью застойных явлений, оцененных лабораторно и инструментально, при поступлении и выписке. Альбуминурия А3 при поступлении и при выписке является предиктором долгосрочного неблагоприятного прогноза в течение 180 дней после выписки.

**Ключевые слова:** альбуминурия, острая декомпенсация сердечной недостаточности.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Контарева Н. И.\* — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0009-0004-2428-608X, Хрулева Ю. В. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0001-9255-901X, Андриамануэри Р. Т. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0009-0003-6862-0118, Ефремовцева М. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-2555-4248, Карапетян Л. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-6697-2393.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): k0ntarevanatalja@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

**Рукопись получена** 14.12.2023

**Рецензия получена** 02.01.2024

**Принята к публикации** 28.02.2024



**Для цитирования:** Кобалава Ж. Д., Контарева Н. И., Хрулева Ю. В., Андриамануэри Р. Т., Ефремовцева М. А., Карапетян Л. В. Альбуминурия как маркер системного застоя и предиктор неблагоприятного долгосрочного прогноза при острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5734. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5734. EDN KLDDJV

## Albuminuria as a marker of systemic congestion and a predictor of poor long-term prognosis in acute decompensated heart failure

Kobalava Zh. D., Kontareva N. I., Khruleva Yu. V., Andriamanueri R. T., Efremovtseva M. A., Karapetyan L. V.

**Aim.** To identify the relationship of different albuminuria levels with paraclinical signs of congestion on admission and discharge and with the prognosis of acute decompensated heart failure (ADHF).

**Material and methods.** Patients hospitalized with ADHF were included. Albuminuria level was assessed on admission and discharge. Patients were divided into groups according to albuminuria level (A1, A2, A3) according to KDIGO guidelines. Among the congestion parameters, the following were assessed: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), lung ultrasound examination (BLUE protocol), venous congestion according to the VExUS ultrasound protocol (inferior vena cava, portal, hepatic and renal veins). The primary endpoint was a composite of all-cause death and rehospitalization for ADHF within 180 days of discharge.

**Results.** The final analysis included 180 patients. The prevalence of A1, A2 and A3 albuminuria at admission was 50%, 39%, 11%, respectively. A greater degree of albuminuria was associated with worse renal function at admission and discharge. Pati-

ents with increased albuminuria on admission had higher NT-proBNP and a greater number of B-lines on pulmonary ultrasound in on admission and discharge, and a higher degree of complex venous congestion and renal vein congestion on VExUS on admission. A3 albuminuria at admission and discharge was associated with an increased risk of poor long-term prognosis (hazard ratio (HR) 3,551; 95% confidence interval (CI) 1,593-7,914;  $p=0,002$ ), (HR 4,362; 95% CI 1,623-11,726;  $p=0,004$ ).

**Conclusion.** In patients with ADHF, the albuminuria level on admission is associated with the severity of congestion upon admission and discharge. A3 albuminuria at admission and at discharge is a predictor of long-term poor prognosis within 180 days after discharge.

**Keywords:** albuminuria, acute decompensated heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Kontareva N.I.\* ORCID: 0009-0004-2428-608X, Khruleva Yu. V. ORCID: 0000-0001-9255-901X, Andriamanueri R. T. ORCID: 0009-0003-6862-0118, Efremovtseva M. A. ORCID: 0000-0003-2555-4248, Karapetyan L. V. ORCID: 0000-0002-6697-2393.

\*Corresponding author: k0ntarevanatalja@yandex.ru

Received: 14.12.2023 Revision Received: 02.01.2024 Accepted: 28.02.2024

**For citation:** Kobalava Zh. D., Kontareva N. I., Khruleva Yu. V., Andriamanueri R. T., Efremovtseva M. A., Karapetyan L. V. Albuminuria as a marker of systemic congestion and a predictor of poor long-term prognosis in acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5734. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5734. EDN KLDDJV

### Ключевые моменты

- У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и повышением альбуминурии: отмечался более тяжёлый застой по данным N-концевого промозгового натрийуретического пептида, ультразвуковым методам (ультразвуковое исследование легких, VExUS); был хуже долгосрочный прогноз (повторные госпитализации, смерть) в течение 180 дней после выписки.

### Key messages

- In patients with acute decompensated heart failure and increased albuminuria, there was more severe congestion according to N-terminal pro-brain natriuretic peptide and ultrasound (lung ultrasound, VExUS); there was a worse long-term prognosis (readmissions, death) within 180 days after discharge.

Волнообразное течение сердечной недостаточности (СН) характеризуется эпизодами острой декомпенсации, которые часто сопровождаются нарастанием застойных явлений и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [1]. В настоящее время разработано большое количество лабораторных и инструментальных методов обследования, направленных на своевременное выявление застойных явлений, контроль эффективности терапии и выявление пациентов высокого риска [2].

Среди госпитализированных пациентов с СН часто наблюдаются нарушения функционального состояния почек. Как острое, так и хроническое снижение функции почек ассоциировано с повышением риска смерти в данной популяции [3]. Кроме снижения скорости клубочковой фильтрации, у пациентов с СН часто выявляется альбуминурия, являющаяся хорошо изученным маркером повреждения почек [4]. Недавно было показано, что уровень альбуминурии как у стабильных пациентов, так и у пациентов с декомпенсацией СН является предиктором неблагоприятного прогноза [3]. Влияние уровня альбуминурии при поступлении при острой декомпенсации СН (ОДСН) на долгосрочный прогноз изучено недостаточно.

Ранее была продемонстрирована связь повышения альбуминурии с клиническими признаками застоя и уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), однако данные по ассоциациям альбуминурии с инструментальными параметрами застоя ограничены [5].

Цель: выявить связь различных уровней альбуминурии с лабораторными и инструментальными признаками застоя при поступлении (В1) и выписке (В2) и с прогнозом при ОДСН.

### Материал и методы

Исследование включено 180 пациентов, госпитализированных с ОДСН в ГКБ им. В. В. Виноградова г. Москва. Диагноз ОДСН устанавливался на основании общепринятых критериев. Исключались пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) стадии 5, получающие заместительную почечную терапию, острым коронарным синдромом, злокачественными новообразованиями в период активного противоопухолевого лечения, маломобильные пациенты с тяжелым клиническим статусом и невозможностью дальнейшего наблюдения после выписки.

Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Пациенты проходили обследование в центре СН на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика РАН В. С. Моисеева. При поступлении и выписке проводился опрос, стандартный физический осмотр, определялся уровень NT-proBNP методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО "Вектор-Бест"), уровень соотношения альбумина к креатинину в моче. Сбор мочи на исследование проводился в течение 48 ч с момента госпитализации в стационар (В1), в день выписки (В2). Креатинин в моче измеряли методом Яффе, альбумин в моче — турбидиметрическим методом.

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика, основные лабораторные и инструментальные показатели включенных пациентов в зависимости от выраженности альбуминурии при поступлении**

	A1 (n=90)	A2 (n=71)	A3 (n=19)	P
Пол, муж, n (%)	47 (52,8)	46 (64,8)	11 (57,9)	0,312
Возраст, годы, Ме (Q1-Q3)	70 (61;77)	69 (62;74)	69 (59;76)	0,398
Длительность ХСН, годы, Ме (Q1-Q3)	2 (1;5)	2 (1;5)	3 (2;8)	0,455
ФВ, % (B1), Ме (Q1-Q3)	48 (38;55)	40 (32;50)	36 (30;49)	0,012 p <sub>A2-A1</sub> =0,047 p <sub>A3-A1</sub> =0,047
Курение, n (%)	25 (27,8)	30 (42,3)	11 (57,9)	0,021 p <sub>A1-A3</sub> =0,034
АГ, n (%)	82 (91,1)	69 (97,2)	18 (94,7)	0,276
ИБС, n (%)	43 (47,8)	24 (33,8)	10 (52,6)	0,135
СД2, n (%)	26 (28,9)	23 (32,4)	10 (52,6)	0,211
ОНМК, n (%)	14 (15,6)	10 (14,1)	7 (36,8)	0,055
ХБП, n (%)	12 (13,3)	17 (23,9)	7 (36,8)	0,038 p <sub>A1-A3</sub> =0,042
<b>B1</b>				
Креатинин сыворотки, мкмоль/л (B1), Ме (Q1-Q3)	99 (85;119)	107 (88;139)	163 (118;205)	<0,001 p <sub>A3-A1</sub> <0,001 p <sub>A3-A2</sub> =0,002
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (B1), n (%)	44 (48,8)	39 (55)	16 (84)	p=0,0196
NT-proBNP, пг/мл, Ме (Q1-Q3)	1240 (576;2234)	1663 (833;2775)	3688 (1811;11330)	0,002 p <sub>A3-A1</sub> =0,001 p <sub>A3-A2</sub> =0,018
Мочевина, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	8 (7;9)	8 (6;12)	11 (8;21)	0,010 p <sub>A3-A1</sub> =0,008 p <sub>A3-A2</sub> =0,02
Мочевая кислота, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	386 (315;458)	469 (363;534)	480 (383;599)	0,012 p <sub>A2-A1</sub> =0,034
Гемоглобин, г/л, M±SD	123±25	129±25	128±26	0,246
УЗИ легких, В-линии, Ме (Q1-Q3)	12 (4;23)	17 (10;30)	25 (9;35)	0,008 p <sub>A2-A1</sub> =0,019
<b>B2</b>				
Креатинин сыворотки, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	102 (84;126)	118 (96;149)	169 (136;291)	<0,001 p <sub>A2-A1</sub> =0,023 p <sub>A3-A1</sub> <0,001 p <sub>A3-A2</sub> =0,005
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	37 (41)	34 (47,8)	13 (68)	p=0,0367
NT-proBNP, пг/мл, Ме (Q1-Q3)	885 (361;1476)	1448 (793;1907)	2027 (1624;4140)	<0,001 p <sub>A3-A1</sub> <0,001 p <sub>A3-A2</sub> =0,036
УЗИ легких, В-линии, Ме (Q1-Q3)	3 (0;7)	7 (3;16)	11 (5;24)	<0,001 p <sub>A2-A1</sub> =0,001 p <sub>A3-A1</sub> =0,011

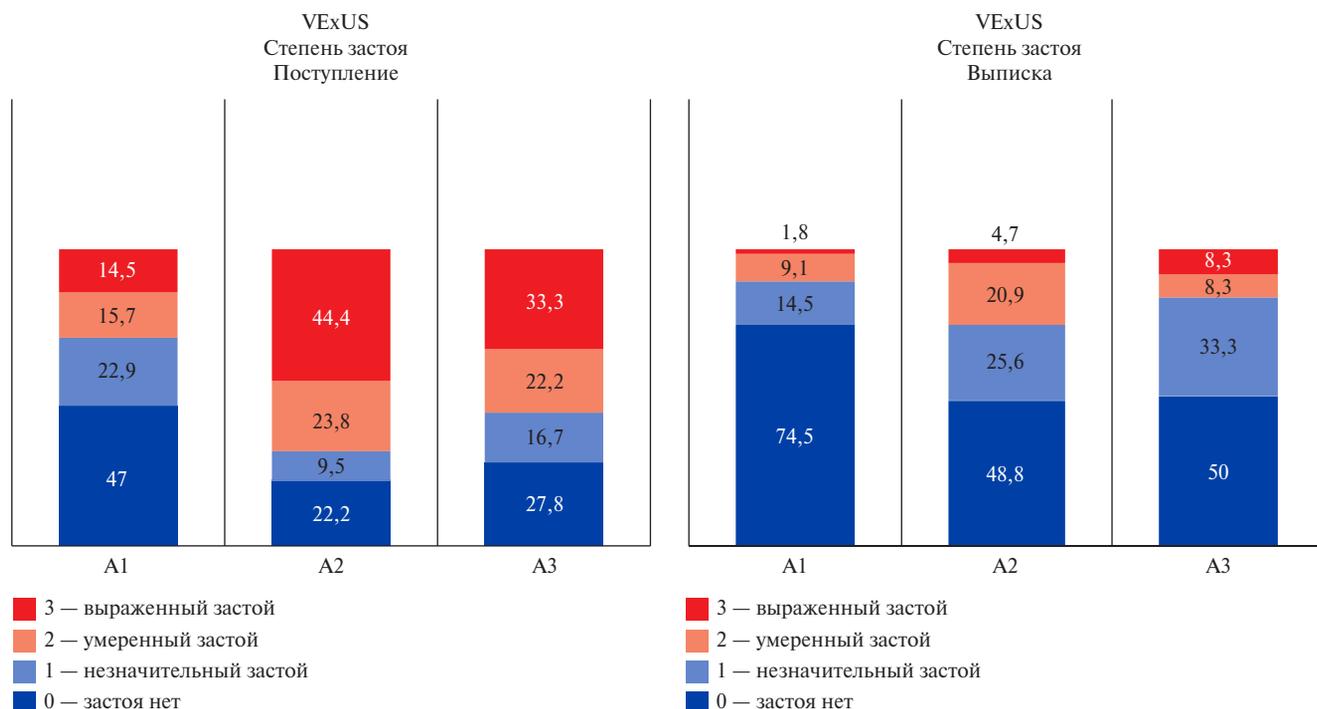
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, В1 — визит при поступлении, В2 — визит при выписке, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ХБП диагностировали согласно действующим рекомендациям<sup>1</sup>. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ. Распределение проводилось в группы по уровню альбуминурии при

поступлении (А1, А2, А3, согласно рекомендациям KDIGO)<sup>2</sup>. Застойные явления оценивались инструментально по данным ультразвукового исследования легких (протокол BLUE), ультразвуковому веноз-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП), 2021, Ассоциация нефрологов.

<sup>2</sup> KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements Volume 3, Issue 1, January 2013.



**Рис. 1.** Тяжесть венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении (B1) при различном уровне альбуминурии при поступлении,  $p < 0,001$ .

**Рис. 2.** Тяжесть венозного застоя по протоколу VExUS при выписке (B2) при различном уровне альбуминурии при поступлении,  $p = 0,151$ .

ному застою по протоколу VExUS (нижняя полая, портальная, печеночные, почечные вены) (аппарат Philips epiq7). При диаметре нижней полой вены  $\geq 2,0$  см оценивался кровоток в портальной, печеночных, почечных венах. При доплерографии внутрипочечного венозного кровотока нормой являлся непрерывный кровоток. Прерывистую картину с систолической и диастолической фазами считали незначительным отклонением, прерывистую картину только с диастолической фазой — выраженным отклонением [6].

Оптимальность терапии СН оценивалась по модифицированной шкале GDMT SCORE 2022 [7].

Через 180 дней после выписки был проведен структурированный телефонный опрос, в котором выявлялись текущие жалобы, уточнялась получаемая терапия. В качестве комбинированной конечной точки выбраны повторные госпитализации по поводу ОДСН или смерть от всех причин.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD). При асимметричном распределении — медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполнялось

с помощью однофакторного дисперсионного анализа (при нормальном распределении), критерия Краскела-Уоллиса (при асимметричном распределении). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. При построении кривых Каплана-Мейера оценивалась частота достижения первичной конечной точки. Различия в достижении первичной конечной точки оценивались с помощью теста отношения правдоподобия. Для оценки прогностической значимости разных уровней альбуминурии в отношении наступления комбинированной конечной точки использовали однофакторные модели регрессионного анализа Кокса, рассчитывали отношение рисков (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми различиями считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В анализ включено 180 пациентов. Мужчины составляли 58,1% ( $n=104$ ), средний возраст — 70 (61;75) лет, среднее значение фракции выброса (ФВ) — 45% (Me (Q1-Q3)), 42% ( $n=76$ ) пациентов имели ФВ  $< 40\%$ , 29% ( $n=53$ ) — ФВ  $> 50\%$ , 93,9% ( $n=169$ ) — артериальную гипертонию, 60% ( $n=110$ ) — фибрилляцию предсердий, 33,9% ( $n=61$ ) — сахарный диабет (СД), 42,8% ( $n=77$ ) — ишемическую болезнь сердца, 20% ( $n=36$ ) — ХБП.

Распространенность альбуминурии категорий A1, A2, A3 при поступлении составляла 50% ( $n=90$ ), 39%

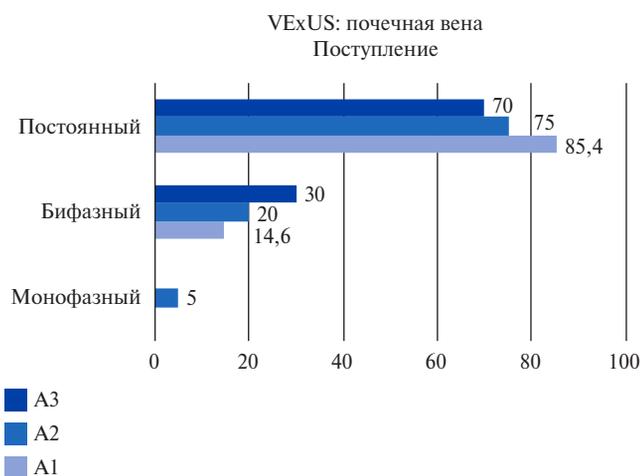


Рис. 3. Оценка застоя в почечной вене при поступлении (B1) в группах альбуминурии,  $p=0,042$ .

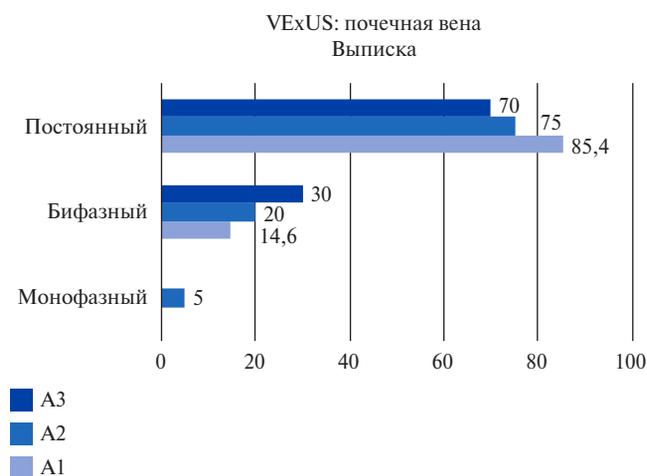


Рис. 4. Оценка застоя в почечной вене при выписке (B2) в группах альбуминурии,  $p=0,474$ .

( $n=71$ ), 11% ( $n=19$ ), при выписке 64% ( $n=109$ ), 31% ( $n=52$ ), 5% ( $n=8$ ), соответственно.

При сравнении пациентов с различным уровнем альбуминурии при поступлении выявлено, что группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, частоте сопутствующих заболеваний, за исключением ХБП. У пациентов в группах A2 и A3 отмечались более низкие значения ФВ, была хуже функция почек при поступлении и выписке, более высокие показатели мочевой кислоты, мочевины при поступлении (табл. 1).

При оценке застоя среди групп с различным уровнем альбуминурии при поступлении (табл. 1) выявлены более высокие уровни NT-proBNP в группе A3 по сравнению с A2 и A1 при поступлении и выписке.

По данным ультразвуковых методов оценки застоя отмечено больше В-линий по данным ультразвукового исследования легких при поступлении и выписке у пациентов с повышением альбуминурии. По протоколу VExUS комплексный венозный застой более

выражен в группах A2 и A3 по сравнению с A1 при поступлении (рис. 1). При выписке значимых различий получено не было (рис. 2). При оценке застоя в почечной вене отмечена связь застойных явлений с уровнем альбуминурии только при поступлении (рис. 3 и 4).

Назначение болезнь-модифицирующей терапии при выписке одинаково в группах, за исключением более частого отсутствия терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторами в A2 и A3, что связано с частым снижением функции почек в этих группах и ограничением приема данных препаратов. В группе A1 средние дозы петлевого диуретика были статистически значимо ниже, чем в A2 и A3, что связано с большими застойными явлениями в этих группах (табл. 2).

При оценке исходов через 180 дней после выписки выявлено, что умерло 7 пациентов (3,9%), повтор-

Таблица 2

Медикаментозная терапия при выписке

	A1 (n=90)	A2 (n=71)	A3 (n=19)	P
иАПФ/АРА/АРНИ, n (%)	84 (93,3)	68 (95,8)	14 (73,7)	0,005 $P_{A1-A3}=0,020$ $P_{A2-A3}=0,008$
БАБ, n (%)	86 (95,6)	64 (90,1)	19 (100,0)	0,182
АМКР, n (%)	74 (82,2)	54 (76,1)	11 (57,9)	0,068
Суточная доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид), мг, Me (Q1-Q3)	40 (30;75)	60 (40;80)	60 (40;80)	0,011 $P_{A2-A1}=0,012$
иНГЛТ-2, n (%)	42 (46,7)	31 (43,7)	13 (68,4)	0,152
Оптимальность терапии (балл)	6 (4;7)	6 (4;7)	6 (4;7)	0,798

**Сокращения:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2.

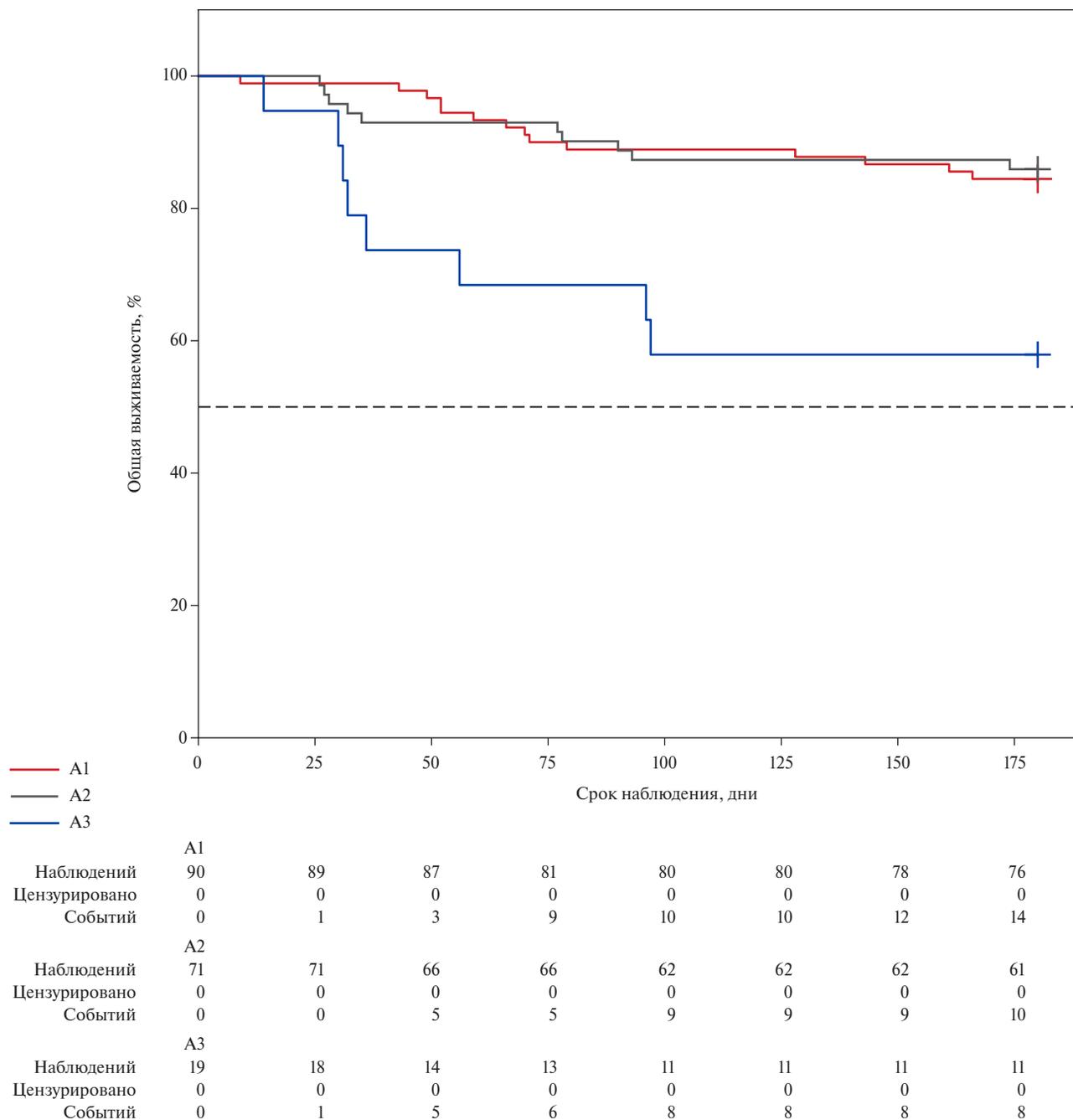


Рис. 5. Кривая выживаемости пациентов с ОДСН в течение 180 дней после выписки из стационара (альбуминурия В1) ( $p=0,022$ ).

но госпитализировано по поводу СН 29 пациентов (16%). По данным кривых Каплана-Мейера альбуминурия уровня А3 при поступлении (рис. 5) и выписке (рис. 6) была связана с более высоким числом смертельных исходов и повторных госпитализаций по поводу ОДСН (рис. 5, 6).

Наличие альбуминурии уровня А3 при поступлении и выписке у пациентов, госпитализированных с ОДСН, являлось предиктором неблагоприятно-

го прогноза в течение 180 дней (ОР 3,551; 95% ДИ: 1,593-7,914;  $p=0,002$ ) (ОР 4,362; 95% ДИ: 1,623-11,726;  $p=0,004$ ).

### Обсуждение

В нашей работе, в которую было включено 180 пациентов с ОДСН, показано, что частота повышения уровня альбуминурии составила 39% для уровня А2 и 11% для А3. Наши результаты сопоставимы

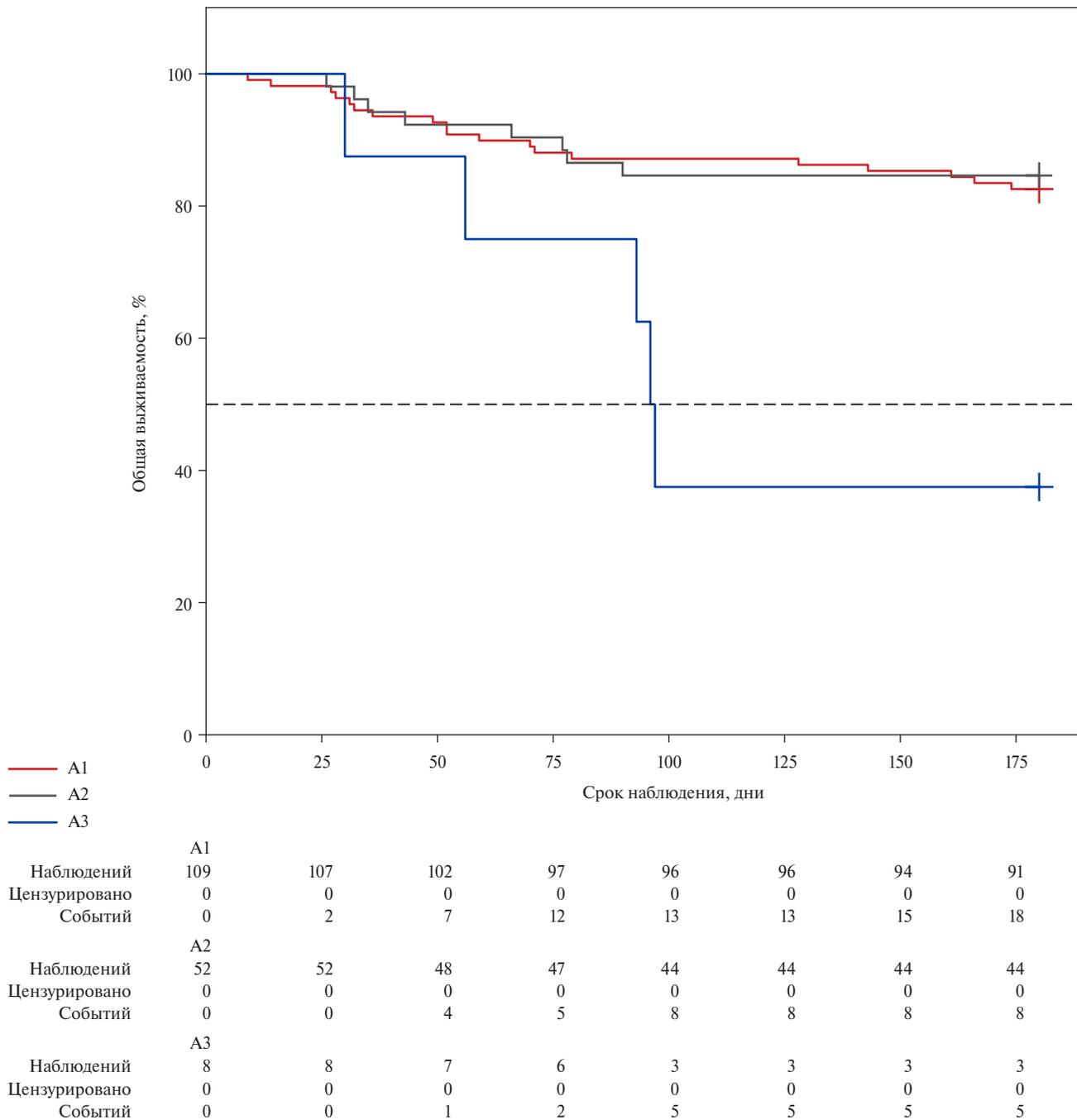


Рис. 6. Кривая выживаемости пациентов с ОДСН в течение 180 дней после выписки из стационара (альбуминурия В2) (p=0,028).

с данными ранее опубликованных зарубежных работ. В крупном исследовании, в которое включались пациенты с ухудшением симптомов СН, частота была 35% и 10% для А2 и А3, соответственно [5]. Меньшая частота альбуминурии (19,9-32%) отмечалась в исследованиях, в которые включали пациентов со стабильной СН [8], что, вероятно, указывает на большую степень повреждения почек при ОДСН. Отечественные данные ограничены. В исследовании, включавшем

пациентов со стабильной ишемической хронической СН I-III функционального класса (n=116), частота альбуминурии была значимо выше, составила практически 90% [9], что могло быть обусловлено иными критериями включения.

Обращает на себя внимание, что в нашей работе пациенты с А2 и А3 имели более низкую ФВ, чем пациенты с А1. В ранее проведенных исследованиях [5, 10] подобных различий обнаружено не было,

в связи с этим требуются дополнительные исследования. Обращает на себя внимание большая частота СД 2 типа в группе А3 по сравнению с А1 и А2, хотя и без статистической значимости. В опубликованных ранее работах также была отмечена более высокая распространенность СД в группе с повышением альбуминурии [5].

У пациентов с более высоким уровнем альбуминурии были выше показатели азотемии. При анализе функции почек продемонстрировано, что уровень креатинина и мочевины был выше в группах с повышением альбуминурии. Схожие изменения выявлены в других работах [5, 10]. Также пациенты с повышением альбуминурии имели более высокие уровни мочевой кислоты. Ранее было показано, что уровень мочевой кислоты коррелирует с выраженностью застойных явлений при СН [11], что косвенно подтверждается и в данной работе.

В нашем исследовании пациенты с более высоким уровнем альбуминурии при поступлении чаще имели более выраженный застой. Ранее была продемонстрирована связь альбуминурии у пациентов с СН с клиническими и лабораторными признаками застоя [5, 12, 13], в то время как данные о связи с инструментальными параметрами застоя ограничены. В исследовании, включившем пациентов с ОДСН с низкой ФВ, показано, что альбуминурия выше у пациентов с почечным венозным застоем. Более того, уровень альбуминурии снижался при успешной диуретической терапии и разрешении застоя [12]. Насколько нам известно, нет опубликованных на момент написания статьи исследований, в которых бы изучали взаимосвязь легочного застоя с альбуминурией.

Связь альбуминурии с застоем может указывать на активное повреждение почек при ОДСН. Нарастание венозного почечного давления может приводить к повышению внутриклубочкового давления и повреждать базальную мембрану клубочка, что потенциально приводит к нарастанию альбуминурии. Венозный застой приводит к снижению перфузии почки и активации нейрогуморальных систем, что усиливает внутриклубочковую гипертензию. Системный и легочный застой вследствие гипоксии могут приводить к снижению реабсорбции альбумина в канальцах из-за их повреждения [3].

В нашей работе у пациентов с альбуминурией А3 при поступлении и выписке чаще встречались неблагоприятные

исходы (смерть или повторная госпитализация с СН) в течение 180 дней после выписки. Наши данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ [5, 13, 14]. В метаанализе 2021 г. выявлялся значительно повышенный риск наступления комбинированной конечной точки (госпитализация и смерть от всех причин) при СН и альбуминурии А3 [14]. Несмотря на большое количество данных о влиянии альбуминурии на прогноз при СН, причина этой взаимосвязи до конца не ясна. Это может быть связано с большей выраженностью персистирующего застоя, ухудшением функции почек, медикаментозной терапией. До конца не ясно, снижается ли риск неблагоприятных событий при СН при снижении альбуминурии, поскольку нет проспективных клинических исследований, изучавших это [3]. Основываясь на данных, полученных в нашей работе, данных ранее опубликованных работ, можно сделать вывод о том, что пациенты с ОДСН и уровнем альбуминурии А3 — это пациенты высокого риска неблагоприятного исхода, требующие начала наблюдения в короткие сроки после выписки.

**Ограничения исследования.** Ограничениями нашего исследования является отсутствие данных о функции почек, об уровне альбуминурии до госпитализации, поскольку это могло снизить частоту ХБП в исследуемой популяции.

### Заключение

Таким образом, в нашей работе показано, что у пациентов, госпитализированных с ОДСН, уровень альбуминурии при поступлении ассоциируется с более высокой степенью застойных явлений, оцененных лабораторно и инструментально, как при поступлении, так и при выписке. У пациентов с более высоким уровнем альбуминурии при поступлении были отмечены более низкие показатели ФВ, более высокие показатели азотемии (креатинин, мочевина, мочевая кислота сыворотки). Альбуминурия >300 мг/г при поступлении и выписке являлась предиктором неблагоприятного долгосрочного прогноза: увеличения числа повторных госпитализаций с СН или смерти от любой причины в течение 180 дней после выписки.

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

### Литература/References

1. Lahoz R, Fagan A, McSharry M, et al. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1688-99. doi:10.1002/ehf2.12727.
2. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Sarylkov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(2):4799. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Сарлыков Б. К. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(2):4799. doi:10.15829/1560-4071-2022-4799.
3. Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(3):270-82. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.028.
4. Souweine JS, Corbel A, Rigother C, et al. Interest of albuminuria in nephrology, diabetes and as a marker of cardiovascular risk. *Ann Biol Clin (Paris).* 2019;77(1):26-35. doi:10.1684/abc.2018.1402.

5. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(5):368-80. doi:10.1093/eurheartj/ehac528.
6. Aslanova R, Kobalava Zh, Safarova A, et al. Venous congestion on the VExUS scale in patients with decompensated heart failure. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2022;31(2):27-31. (In Russ.) Асланова Р.Ш., Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф. и др. Характеристика венозного застоя по шкале VExUS у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая фармакология и терапия.* 2022;31(2):27-31. doi:10.32756/0869-5490-2022-2-27-31.
7. Fiuzat M, Hamo CE, Butler J, et al. Optimal Background Pharmacological Therapy for Heart Failure Patients in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(5):504-10. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.033.
8. Odutayo A, Hsiao AJ, Emdin CA. Prevalence of Albuminuria in a General Population Cohort of Patients With Established Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2016;22(1):33-7. doi:10.1016/j.cardfail.2015.10.009.
9. Statsenko ME, Fabritskaya SV, Ryndina YA. The role of obesity in renal damage in patients with chronic heart failure. *Nephrology.* 2020;24 (5):29-36. (In Russ.) Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Роль ожирения в поражении почек у больных хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология.* 2020;24(5):29-36. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-5-29-36.
10. Kang M, Kwon S, Lee J, et al. Albuminuria within the Normal Range Can Predict All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. *Kidney360.* 2021;3(1):74-82. doi:10.34067/KID.0003912021.
11. Alshamari AH, Kadhim RK, Al-Mohana SJA. The effect of serum uric acid concentration on the severity of chronic congestive heart failure. *J Med Life.* 2022;15(12):1569-72. doi:10.25122/jml-2022-0068.
12. Wallbach M, Valentova M, Schroeter MR, et al. Intrarenal Doppler ultrasonography in patients with HFrEF and acute decompensated heart failure undergoing recompensation. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(8):1087-95. doi:10.1007/s00392-023-02184-6.
13. Yunhong Wang, Xuemei Zhao, Mei Zhai, et al. Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients. *ESC Heart Failure.* 2021;8(4):3037-48. doi:10.1002/ehf2.13399.
14. Liang W, Liu Q, Wang QY, et al. Albuminuria and Dipstick Proteinuria for Predicting Mortality in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:665831. doi:10.3389/fcvm.2021.665831.



## Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ

Бойцов С. А.<sup>1</sup>, Шахнович Р. М.<sup>1</sup>, Терещенко С. Н.<sup>1</sup>, Эрлих А. Д.<sup>2</sup>, Певзнер Д. В.<sup>1</sup>, Гулян Р. Г.<sup>1</sup>, Рытова Ю. К.<sup>1</sup>, Хега Д. В.<sup>3</sup>, Хафизов А. А.<sup>4</sup>, Кузьмичева Т. В.<sup>4</sup>, Потапова А. Н.<sup>5</sup>, Гаськова Е. Ю.<sup>6</sup>, Медведева Н. А.<sup>7</sup>, Горожанкина Т. А.<sup>8</sup>, Ставцева М. А.<sup>6</sup>, Ромах И. В.<sup>9</sup>

**Цель.** Охарактеризовать пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST), госпитализированных в российские стационары, изучить их анамнестические, демографические и клинические характеристики, особенности лечения и госпитальные исходы, а также сравнить полученные результаты с данными предыдущих российских и зарубежных регистров острого коронарного синдрома.

**Материал и методы.** РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИСТР Острого иНфаркта миокарда — многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. В индивидуальную регистрационную карту пациента вносятся демографические и анамнестические данные, сведения о настоящем случае ИМ: время возникновения первых симптомов, первого контакта с медицинским персоналом и поступления в стационар; данные коронарографии (КАГ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), медикаментозной терапии, исходы индексов госпитализации.

**Результаты.** Всего за период с 01.11.2020 по 30.06.2023 в исследование было включено 3253 пациента с ОИМбпST из 73 стационаров (30 первичных сосудистых отделений, 17 из которых оснащены ангиографическими установками, и 43 региональных сосудистых центра) из 45 субъектов РФ. Пациенты очень высокого риска — 55% от всех пациентов. КАГ была выполнена 83,73% пациентов, у 81% КАГ была проведена  $\leq 24$  ч от госпитализации. ЧКВ проведено 62% пациентов с ОИМбпST. Медиана времени от первых симптомов до ЧКВ — 27 ч [10;77]; медиана времени от момента госпитализации до ЧКВ — 5 ч [1;20]. Госпитальная смертность составила 3%. В группе с КАГ, по сравнению с группой без КАГ, госпитальная смертность оказалась ниже (2% и 6%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Пациентам с более высоким риском по шкалам GRACE, CRUSADE и ARC-HBR КАГ проводилась реже.

**Заключение.** У пациентов с ОИМбпST в российских регионах отмечается высокая частота выполнения КАГ и ЧКВ, в т.ч. в ранние сроки. Госпитальная смертность на низком уровне, особенно в группе инвазивной тактики лечения, и соответствует данным международных регистров. У тяжелых пациентов реваскуляризация проводится реже, чем у пациентов невысокого риска. Есть резерв в отношении увеличения частоты назначения современных эффективных антикоагулянтов и антиагрегантов. В целом можно говорить об улучшении качества лечения пациентов с ОИМбпST в последние годы.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, регистр острого инфаркта миокарда.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток; <sup>4</sup>ГБУЗ Клиновская ЦГБ, Клинцы; <sup>5</sup>ГБУЗ Ярославской области Областная клиническая больница, Ярославль; <sup>6</sup>ГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск; <sup>7</sup>ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск; <sup>8</sup>ОГБУЗ Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского, Старый Оскол; <sup>9</sup>ТОГБУЗ Моршанская ЦРБ, Моршанск, Россия.

Бойцов С. А. — академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор института подготовки кадров высшей квалификации, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, первый зам. генерального директора, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Эрлих А. Д. — д.м.н., врач-кардиолог, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Певзнер Д. В. — к.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Гулян Р. Г.\* — лаборант-исследователь отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3629-6192, Рытова Ю. К. — врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0967-0962, Хега Д. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0001-5077-1538, Хафизов А. А. — врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, ORCID: 0009-0003-3456-1463, Кузьмичева Т. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0005-9609-181X, Потапова А. Н. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0000-5037-0163, Гаськова Е. Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-6095-5132, Медведева Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0001-0587-4095, Горожанкина Т. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0007-3049-9083, Ставцева М. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0009-9149, Ромах И. В. — зав. отделением кардиологии, ORCID: 0009-0002-0309-990X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rimmagulyan5@mail.ru

APA II — антагонист рецепторов ангиотензина II, АУ — ангиографическая установка, ЕОК — Европейское общество кардиологов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарография, ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография.

Рукопись получена 20.03.2024

Рецензия получена 06.04.2024

Принята к публикации 10.04.2024



**Для цитирования:** Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Певзнер Д. В., Гулян Р. Г., Рытова Ю. К., Хега Д. В., Хафизов А. А., Кузьмичева Т. В., Потапова А. Н., Гаськова Е. Ю., Медведева Н. А., Горожанкина Т. А., Ставцева М. А., Ромах И. В. Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5843. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5843. EDN ZBWORB

## Particularities of the course and treatment of non-ST elevation acute myocardial infarction: data from the REGION-IM registry

Boytsov S. A.<sup>1</sup>, Shakhnovich R. M.<sup>1</sup>, Tereshchenko S. N.<sup>1</sup>, Erlikh A. D.<sup>2</sup>, Pevzner D. V.<sup>1</sup>, Gulyan R. G.<sup>1</sup>, Rytova Yu. K.<sup>1</sup>, Khegya D. V.<sup>3</sup>, Khafizov A. A.<sup>4</sup>, Kuzmicheva T. V.<sup>4</sup>, Potapova A. N.<sup>5</sup>, Gaskova E. Yu.<sup>6</sup>, Medvedeva N. A.<sup>7</sup>, Gorozhankina T. A.<sup>8</sup>, Stavtseva M. A.<sup>6</sup>, Romakh I. V.<sup>9</sup>

**Aim.** To characterize patients with acute non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) hospitalized in Russian hospitals, study their anamnestic, demographic and clinical characteristics, treatment features and hospital outcomes, as well as compare data from previous Russian and foreign registries of acute coronary syndrome.

**Material and methods.** Russian Registry of Acute Myocardial Infarction (REGION-IM) is a multicenter prospective observational study. The case report form contains demographic and anamnestic data, as well as the following information about the present MI: timing of symptom onset, first contact with medical personnel and admission to the hospital; data from coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary intervention (PCI), therapy, hospitalization outcomes.

**Results.** In total, for the period from November 1, 2020 to June 30, 2023, the study included 3253 patients with STEMI from 73 hospitals (30 vascular surgery departments, 17 of which are equipped with angiographic system, and 43 regional vascular surgery centers) from 45 constituent entities of the Russian Federation. There were 55% of high-risk patients. CAG was performed in 83,73% of patients. In 81%, CAG was performed  $\leq 24$  hours from hospitalization. PCI was performed in 62% of patients with NSTEMI. Median onset-to-balloon time was 27 hours [10;77]. The median door-to-balloon time was 5 hours [1;20]. In-hospital mortality was 3%. In the group with CAG, compared with the group without CAG, in-hospital mortality was lower (2% and 6%, respectively;  $p < 0,05$ ). In patients with a higher risk according to the GRACE, CRUSADE and ARC-HBR scales, CAG was performed less frequently.

**Conclusion.** In patients with NSTEMI in Russian regions, there is a high frequency of CAG and PCI, including in the early stages. In-hospital mortality is low, especially in the invasive treatment group, and corresponds to data from international registries. In severely ill patients, revascularization is performed less frequently than in low-risk patients. There is room for increasing the prescription rate of modern effective anticoagulants and antiplatelet agents. In general, the quality of treatment for NSTEMI patients has improved in recent years.

**Keywords:** cardiovascular disease, coronary artery disease, non-ST segment elevation myocardial infarction, acute myocardial infarction registry.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>3</sup>Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok; <sup>4</sup>Klitsy Central City Hospital, Klitsy; <sup>5</sup>Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; <sup>6</sup>I. S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20, Krasnoyarsk; <sup>7</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk; <sup>8</sup>Stary Oskol District Hospital, Stary Oskol; <sup>9</sup>Morshansk Central District Hospital, Morshansk, Russia.

Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Gulyan R. G.\* ORCID: 0000-0003-3629-6192, Rytova Yu. K. ORCID: 0000-0002-0967-0962, Khegya D. V. ORCID: 0009-0001-5077-1538, Khafizov A. A. ORCID: 0009-0003-3456-1463, Kuzmicheva T. V. ORCID: 0009-0005-9609-181X, Potapova A. N. ORCID: 0009-0000-5037-0163, Gaskova E. Yu. ORCID: 0009-0003-6095-5132, Medvedeva N. A. ORCID: 0009-0001-0587-4095, Gorozhankina T. A. ORCID: 0009-0007-3049-9083, Stavtseva M. A. ORCID: 0000-0002-0009-9149, Romakh I. V. ORCID: 0009-0002-0309-990X.

\*Corresponding author: rimmagulyan5@mail.ru

**Received:** 20.03.2024 **Revision Received:** 06.04.2024 **Accepted:** 10.04.2024

**For citation:** Boytsov S. A., Shakhnovich R. M., Tereshchenko S. N., Erlikh A. D., Pevzner D. V., Gulyan R. G., Rytova Yu. K., Khegya D. V., Khafizov A. A., Kuzmicheva T. V., Potapova A. N., Gaskova E. Yu., Medvedeva N. A., Gorozhankina T. A., Stavtseva M. A., Romakh I. V. Particularities of the course and treatment of non-ST elevation acute myocardial infarction: data from the REGION-IM registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5843. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5843. EDN ZBWORB

### Ключевые моменты

- На основании данных регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ изучены клинико-анамнестические, демографические характеристики пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, госпитализированных в российские стационары, а также особенности их лечения и госпитальные исходы.
- Проведено сравнение полученных результатов с данными предыдущих российских и зарубежных регистров острого коронарного синдрома.
- Отмечается высокая частота выполнения коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства, в т.ч. в ранние сроки.
- Госпитальная смертность на низком уровне, особенно, в группе инвазивного лечения, и соответствует уровню госпитальной смертности в международных регистрах.

### Key messages

- Based on the data from the acute myocardial infarction registry (REGION-IM) the clinical, anamnestic, demographic characteristics of patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation hospitalized in Russian hospitals, as well as the features of their treatment and hospital outcomes were studied.
- The results obtained were compared with data from previous Russian and foreign registers of acute coronary syndrome.
- There is a high frequency of coronary angiography and percutaneous coronary intervention, including in the early stages.
- Hospital mortality is low, especially in the invasive treatment group, and corresponds to the level of hospital mortality in international registries.

Болезни системы кровообращения все еще занимают ведущее место по причинам инвалидности и смертности, в т.ч. среди трудоспособного населения, как в Российской Федерации (РФ), так и в большинстве стран мира.

Так, по данным крупного регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), смертность в течение 5 лет достигает 20%, при этом различий в смертности от острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и острого ИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST) не было (19% и 22%, соответственно) [1]. Госпитальная смертность от ОИМбпST по последним данным в среднем составляет 3,4% [2]. В РФ в 2020г в структуре смертности от болезней системы кровообращения 54,2% составила ишемическая болезнь сердца, число смертей от ИМ достигло 58079 [3].

ОИМбпST является наиболее частой формой манифестации ОКС [4, 5]. По данным российской Автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики, доля ОКС без подъема сегмента ST среди всех зарегистрированных случаев ОКС составляет 67,6%. При этом глобальной тенденцией последних лет является снижение заболеваемости ОИМпST при увеличении заболеваемости ОИМбпST по мере старения и большей коморбидности населения [6]. Дополнительной причиной увеличения частоты постановки диагноза ОИМбпST является появление высокочувствительных тестов для определения тропонинов [7].

Несмотря на заметные улучшения исходов у пациентов с ИМпST за последние два десятилетия, достигнутые благодаря правильной организации догоспитальной помощи, ранней реваскуляризации и активным стратегиям вторичной профилактики, по литературным данным краткосрочные и долгосрочные исходы у пациентов с ОИМбпST улучшаются в меньшей степени по сравнению с пациентами с ОИМпST, что, вероятно, отражает более сложный клинический фенотип пациентов с ОИМбпST, в т.ч. более старший возраст, большее количество сопутствующих заболеваний и более высокую вероятность перенесенного ранее ИМ и рецидивирующей ишемии, а также недостаточное использование реваскуляризации [8, 9].

Клинические исходы ОИМбпST могут быть улучшены при своевременной верификации диагноза ОИМбпST, верной стратификации рисков и быстром направлении пациентов в специализированные стационары, где будет оказано лечение, в соответствии с клиническими рекомендациями. Наиболее достоверную информацию о характеристиках пациентов с тем или иным заболеванием, а также о лечении в реальной клинической практике предоставляют

специально организованные наблюдательные клинические исследования — регистры. С 2020г в РФ проводится Регистр инфаркта миокарда, целью которого является получение и анализ данных об особенностях диагностики и лечения больных с острым ИМ в стационарах российских регионов, краткосрочных и отдаленных исходах.

Цель исследования заключается в том, чтобы на основании данных регистра РЕГИОН-ИМ охарактеризовать пациентов с ОИМбпST, госпитализированных в российские стационары, изучить их анамнестические, демографические и клинические характеристики, особенности лечения и госпитальные исходы, а также сравнить полученные результаты с данными предыдущих российских и зарубежных регистров ОКС.

### Материал и методы

РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИстр Острого ИИнфаркта миокарда — многоцентровое проспективное наблюдательное исследование [10]. В регистр включались все пациенты, госпитализированные в стационары с установленным диагнозом острый ИМ на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2018г). Включение пациентов в исследование проводилось после подписи пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных. Протокол и информированное согласие одобрены Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова" Минздрава России. Данный проект был разработан и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике. Исследование ведется на платформе "Quinta" (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 "Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа, правообладатель АО "Астон Консалтинг"). В индивидуальную регистрационную карту вносились: демографические характеристики, клинико-анамнестические данные, сведения о настоящем случае ИМ (время возникновения первых симптомов, первого контакта с медицинским персоналом и поступления в стационар); данные лабораторных и инструментальных методов исследования, данные коронарографии (КАГ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), сведения о тромболитической терапии; лекарственная терапия (принимаемая пациентом на момент госпитализации, полученная на этапе догоспитальной

Таблица 1

**Демографическая и клиничко-anamнестическая характеристика пациентов с ОИМбпST, включенных в исследование (n=3253)**

Возраст, годы (M±m)	66,07±0,2
Возраст, годы (Me, min-max)	66,08 (27-98)
Возраст <50 лет, %	8
Возраст ≥75 лет, %	21
Женщины, %	36
Пациенты с высшим образованием, %	13
Работающие, %	27
Пациенты, проживающие с семьей, %	81
Вес <60 кг, %	7
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±m)	28,83±0,09
Среднее значение общего холестерина, ммоль/л (M±m)	5,23±0,03
Среднее значение ЛНП, ммоль/л (M±m)	3,26±0,02
Гемоглобин ≤10 г/дл, %	5
Средняя рСКФ, мл/мин/1,72 м <sup>2</sup> (M±m)	65,65±0,38
ХБП (рСКФ по СКД-EPI <60 мл/мин/1,72 м <sup>2</sup> ), %	34
Средняя ФВ ЛЖ при поступлении, % (M±m)	51,59±0,18
<b>Кардиоваскулярные коморбидные состояния</b>	
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, %	28
ЧКВ/АКШ, %	16
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, %	9
Хроническая сердечная недостаточность, %	34
Фибрилляция предсердий, %	14
<b>Кардиоваскулярные факторы риска</b>	
Артериальная гипертензия, %	91
Гиперлипидемия, %	29
Сахарный диабет, %	22
Курение, %	31
Наследственность, %	19
<b>Общее состояние и сохраняющиеся симптомы при поступлении</b>	
Кардиогенный шок, %	2
Killip >1, %	12
Killip ≥3, %	5
Средняя ЧСС, уд./мин (M±m)	78,2±0,3
Среднее САД, мм рт.ст. (M±m)	139,49±0,4
Среднее ДАД, мм рт.ст. (M±m)	82,97±0,2
Сохраняются симптомы на момент госпитализации, %	54
>1 приступа боли за последние 24 ч, %	54
Боль, дискомфорт в груди, %	42
Одышка, удушье, %	20
Слабость, %	33
Сердцебиение, %	8
Остановка кровообращения, %	0
Синкопе, %	0
Тошнота, рвота, %	2
Другие симптомы, %	3
<b>Тип стационара, в который был госпитализирован пациент</b>	
Госпитализированы в РСЦ и ПСО с АУ, %	91
Госпитализированы в ПСО без АУ, %	9
<b>Характеристика популяции по шкалам GRACE, CRUSADE и ARC-HBR</b>	
Балл по шкале GRACE >140, %	21
Средний балл по шкале GRACE (M±m)	112,57±0,6
Медиана балла по шкале GRACE (Me [IQR])	111 [90;135]

Таблица 1. Продолжение

Средний балл по шкале CRUSADE (M±m)	35,21±0,2
Балл по шкале CRUSADE >50, %	15
Высокий риск кровотечений по ARC-HBR, %	38
Пациенты очень высокого риска, %	55,27
<b>Глобальные тактики лечения</b>	
КАГ, %	83,73
— КАГ ≤24 ч от поступления, %*	81
— КАГ >24 ч от поступления, %*	19
ЧКВ, %	62
АКШ, %	0,6
Медикаментозное лечение, %	37,4
Средняя продолжительность госпитализации, день (M±m)	8,6±0,1
Госпитальная смертность, %**	3

**Примечание:** M±m — среднее ± стандартная ошибка среднего, Me [IQR] — медиана [межквартильный размах]; \* — доля от числа пациентов, которым провели КАГ, \*\* — все зарегистрированные случаи смерти были обусловлены сердечно-сосудистой причиной.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, АУ — ангиографическая установка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарография, ЛНП — липопротеин низкой плотности, ПСО — первичное сосудистое отделение, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РСЦ — региональный сосудистый центр, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, шкала GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events score, шкала CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

помощи, проводимая в стационаре); клинические исходы в период стационарного лечения. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес. после включения в регистр.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24, R. Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибку среднего (m), медиану (Me), интерквартильный размах (IQR). Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, использовался непараметрический статистический U-критерий Манна-Уитни. Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события. Для сравнения частоты признака использовался критерий хи-квадрат.

### Результаты

В регистре РЕГИОН-ИМ принимают участие стационары, входящие в инфарктную сеть в Центральном, Уральском, Сибирском, Приволжском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах (всего 45 субъектов РФ). Всего в исследовании участвовали 73 стационара — 30 с первичными сосудистыми отделениями и 43 региональных сосудистых центра. Из 30 отделений 17 оснащены ангиографическими установками (АУ). За период с 01.11.2020 по 30.06.2023 включено 3253 пациента с ОИМбпСТ.

**Характеристика популяции.** Демографические и клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Медиана возраста пациентов с ОИМбпСТ составила 66 лет, минимальный возраст — 27 лет, максимальный — 98 лет. При этом одну пятую от всех пациентов составляли пациенты ≥75 лет. Женщины составляли 36% от общего числа всех пациентов. По данным анамнеза подавляющее большинство пациентов имеет артериальную гипертензию; у порядка трети пациентов есть указание на перенесенный ИМ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), гиперлипидемию и курение.

В таблице 2 представлены основные временные интервалы, отражающие своевременность оказания медицинской помощи и реперфузии миокарда, и распределение пациентов относительно времени появления первых симптомов.

**Данные при поступлении.** У 54% пациентов на момент госпитализации сохранялись симптомы, при этом основным проявлением ОИМбпСТ являлись боль и дискомфорт в груди (42% от общего числа пациентов), причем у 54% за последние сутки до госпитализации зарегистрировано >1 болевого приступа (табл. 1). Пациентов с синкопе и остановкой кровообращения на момент поступления не зарегистрировано (табл. 1). Класс по Killip >I имели 12% пациентов, класс ≥III имели 5%.

Медиана времени от первых симптомов до первой электрокардиографии (ЭКГ) в общей группе пациентов с ОИМбпСТ составила 4 ч [1;15]; медиана времени от первых симптомов до госпитализации

Таблица 2

**Временные интервалы (индикаторы качества оказания медицинской помощи)**

Медиана времени от первых симптомов до первой ЭКГ, ч (Ме [IQR])	4,00 [1;15]
Медиана времени от первых симптомов до госпитализации, ч (Ме [IQR])	5 [2;18]
Пациенты, у которых время от первых симптомов до госпитализации <24 ч, %	79,2
Медиана времени от первых симптомов до ЧКВ, ч (Ме [IQR])	27,00 [10;77]
Медиана времени от госпитализации до ЧКВ, ч (Ме [IQR])	5,00 [1;20]
<b>Время появления симптомов</b>	
— с 0:00 до 06:00, %	24
— с 06:01 до 12:00, %	38
— с 12:01 до 18:00, %	22
— с 18:01 до 23:59, %	16

**Примечание:** Ме [IQR] — медиана [интерквартильный размах].

**Сокращения:** ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

составила 5 ч [2;18] (табл. 2). Доля пациентов с временем "симптом-дверь" <24 ч составила 79,2%, доля пациентов с временем "симптом-дверь" ≥24 ч 20,7%.

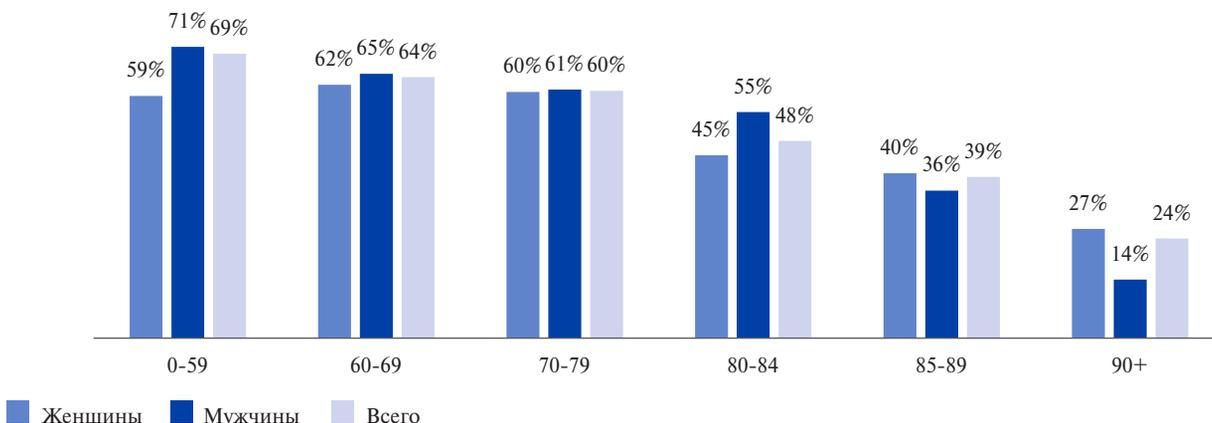
Получить валидные данные индексов GRACE, CRUSADE и ARC-HBR оказалось возможным у 99,6% больных с ОИМбпST. Средний балл по шкале GRACE был равен 112,6 баллам, у 21% пациентов был >140, а 55% пациентов имели хотя бы один критерий "очень высокого риска". Средний балл по шкале CRUSADE составлял 35 баллов, что соответствует умеренному риску кровотечений, при этом 15% пациентов имели очень высокий риск кровотечений. Высокий риск кровотечений по шкале ARC-HBR имели 38% пациентов (табл. 1).

При первом определении средние значения уровней общего холестерина — 5,23±0,03 ммоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) — 65,65±0,41 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>. Среднюю или тяжелую степень анемии имели 5% пациентов.

**Особенности лечения в стационаре.** Лечение 91% пациентов проводилось в стационаре с АУ, при этом КАГ была выполнена 83,73% пациентов, у большинства (81%) КАГ была проведена в течение первых суток от момента госпитализации, у 69% пациентов использовался радиальный доступ. Поражение >1 коронарной артерии (КА) имели 67% пациентов, которым была проведена КАГ; при этом стентирование >1 КА за индексное событие было проведено у 5%. ЧКВ проведено 62% пациентов с ОИМбпST (табл. 3). На рисунке 1 отражен анализ частоты проведения ЧКВ в различных группах пациентов с ОИМбпST, составленных согласно возрастной и половой принадлежности. Медиана времени от первых симптомов до ЧКВ составила 27 ч [10;77]; медиана времени от момента госпитализации до ЧКВ составила 5 ч [1;20] (табл. 2).

В таблице 3 приведено сравнение демографических, клинико-anamнестических и ангиографических данных пациентов с ОИМбпST в зависимости от избранной

Доля пациентов с ЧКВ в соответствующей группе



**Рис. 1.** Частота проведения ЧКВ у пациентов с ОИМбпST в группах, распределенных согласно полу и возрасту.

**Сокращение:** ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Сравнение демографических, клинико-anamнестических и ангиографических характеристик пациентов с ОИМбпST, включенных в исследование, в зависимости от реализации КАГ и времени его выполнения

	С КАГ, n=2724	Без КАГ, n=529	p-value	КАГ от поступления ≤24 ч, n=2193	КАГ от поступления >24 ч, n=526	p-value
Возраст, годы (M±m)	65,18±0,21	70,62±1	<0,001	65,29±0,24	64,78±0,46	0,321
Возраст, годы (Me, IQR)	65,45 [58;72]	70,76 [63;81]	<0,001	65,48 [58;73]	65,34 [58;72]	0,291
Возраст <50 лет, %	9	4	<0,001	9	8	0,496
Возраст ≥75 лет, %	18	36	<0,001	18	16	0,252
Мужчины, %	66	52	<0,001	66	67	0,739
Женщины, %	34	48	<0,001	34	33	0,739
Вес <60 кг, %	6	9	0,026	6	6	0,964
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±m)	28,84±0,12	28,74±0,24	0,684	28,82±0,11	28,97±0,22	0,538
Среднее значение общего холестерина, ммоль/л (M±m)	5,22±0,03	5,28±0,07	0,644	5,23±0,03	5,13±0,06	0,161
Среднее значение ЛНП, ммоль/л (M±m)	3,26±0,02	3,26±0,07	0,888	3,27±0,03	3,19±0,06	0,169
Гемоглобин ≤10 г/дл, %	4	10	<0,001	4	3	0,270
Средняя рСКФ, мл/мин/1,72 м <sup>2</sup> (M±m)	66,73±0,04	60,27±1,06	<0,001	67,23±0,45	64,61±0,9	0,004
ХБП (рСКФ по СКД-ЕР1 <60 мл/мин/1,72 м <sup>2</sup> ), %	32	45	<0,001	31	38	0,007
Средняя ФВ ЛЖ при поступлении, % (M±m)	52,26±0,2	48,43±0,55	<0,001	52,32±0,25	51,41±0,46	0,567
<b>Сердечно-сосудистые факторы риска</b>						
Перенесенный ИМ в анамнезе, %	26	38	<0,001	26	25	0,471
ЧКВ/АКШ, %	17	12	0,002	17	16	0,497
Инсульт/ТИА, %	9	10	0,406	9	10	0,696
ХСН, %	31	50	<0,001	31	32	0,976
Фибрилляция предсердий, %	13	18	0,005	14	12	0,306
Артериальная гипертензия, %	91	91	0,554	91	89	0,196
Гиперлипидемия, %	30	24	0,006	30	28	0,281
Сахарный диабет, %	21	25	0,052	22	20	0,272
Курение, %	34	20	<0,001	34	33	0,718
Наследственность, %	20	12	<0,001	19	23	0,071
<b>Общее состояние и симптомы при поступлении</b>						
Кардиогенный шок, %	1	2	0,220	1	1	0,985
Killip >1, %	12	15	0,044	12	11	0,675
Killip ≥3, %	5	7	0,014	5	5	0,999
САД <90 мм рт.ст., %	0,8	2,1	0,013	0,7	0,6	0,918
Среднее САД, мм рт.ст. (M±m)	140,10±0,47	136,49±1,1	0,003	140,24±0,5	139,61±1	0,593
Среднее ДАД, мм рт.ст. (M±m)	83,24±0,23	81,66±0,6	0,013	83,33±0,3	82,92±0,5	0,471
Средняя ЧСС, уд./мин (M±m)	77,8±0,3	80,5±0,8	0,004	78,03±0,38	76,85±0,69	0,135
Сохраняются симптомы на момент госпитализации, %	50	74	<0,001	51	45	0,015
>1 приступа боли за последние 24 ч, %	56	45	<0,001	56	52	0,092
Боль, дискомфорт в груди, %	40	59	<0,001	40	33	0,001
Одышка, удушье, %	16	40	<0,001	16	17	0,544
Слабость, %	30	51	<0,001	30	28	0,244
Сердцебиение, %	5	23	<0,001	5	5	0,999
Остановка кровообращения, %	0	0	—	0,00	0,00	—
Синкопе, %	0,2	0,4	0,706	0,00	0,00	—
Тошнота, рвота, %	2	2	0,710	2	1	0,439
Другие симптомы, %	2	7	<0,001	2	3	0,415
Госпитализированы в РСЦ и ПСО с АУ, %	99,96	45	<0,001	100,0	99,8	0,438
Госпитализированы в ПСО без АУ, %	0,04	55	<0,001	0,00	0,2	0,438
<b>Характеристика популяции по шкалам GRACE, CRUSADE и ARC-HBR</b>						
Балл по шкале GRACE >140, %	16	45	<0,001	17	14	0,131
Средний балл по шкале GRACE (M±m)	108,17±0,6	135,23±1,5	<0,001	108,60±0,7	106,39±1,3	0,126
Средний балл по CRUSADE score (M±m)	34,13±0,26	40,78±0,7	<0,001	33,71±0,3	35,88±0,6	0,001

Таблица 3. Продолжение

	С КАГ, n=2724	Без КАГ, n=529	p-value	КАГ от поступления ≤24 ч, n=2193	КАГ от поступления >24 ч, n=526	p-value
Балл по шкале CRUSADE score >50, %	13	27	<0,001	12	16	0,005
Высокий риск кровотечений по ARC-HBR, %	35	51	<0,001	35	35	0,973
<b>Количество пораженных артерий</b>						
>1 КА, % (без ствола)	65	—		66	61	0,024
>1 КА, % (со стволом)	67	—		68	63	0,029
1. 1 КА за исключением ствола ЛКА, %	26	—		26	29	0,165
2. 1 КА ствола ЛКА, %	1	—		0	1	0,591
3. 2 КА за исключением ствола ЛКА, %	28	—		29	25	0,061
4. 3 КА за исключением ствола ЛКА, n %	37	—		38	37	0,670
5. Нормальные КА (нет стенозов ≥50% и окклюзий), %	7	—		7	9	0,129
<b>Инфаркт-связанная артерия</b>						
Дисфункция шунта, %	1	—		1	0,2	0,412
Ствол ЛКА, %	3	—		3	3	0,725
ПНА, %	31	—		32	29	0,300
ОА, %	20	—		22	15	<0,001
ПКА, %	19	—		19	19	0,836
<b>Тактика лечения</b>						
ЧКВ, %	74	—		76	66	<0,001
АКШ, %	0,7	—		0,7	0,6	0,918
Медикаментозная терапия, %	25,3	100	<0,001	23,3	33	<0,001
<b>Количество и наименование стентированных КА</b>						
Стент(ы) в 1 артерии, %	59	—		61	53	0,003
Стент(ы) в 2 артериях, %	5	—		6	4	0,192
Стент(ы) в 3 артериях, %	1	—		1	1	0,999
Стентирование ствола ЛКА, %	3	—		3	3	0,560
Стентирование ПНА, %	30	—		31	28	0,259
Стентирование ОА, %	19	—		21	13	<0,001
Стентирование ПКА, %	19	—		19	18	0,617
Стентирование шунта, %	0,48	—		0,55	0,19	0,475
Средняя сумма покрытых стентов, (M±m)	1,43±0,17	—		1,44±0,19	1,39±0,04	0,003
<b>Реваскуляризация у многососудистых пациентов</b>						
ЧКВ на 1 КА (ИСА), %	86	—		86	88	0,329
ЧКВ на >1 КА, %	11	—		12	10	0,284
Нет информации	3	—		2	2	0,999
Применение ингибитора GP IIb/IIIa, %	0,55	—		0,55	0,38	0,887
Тромбоаспирация, %	2,94	—		3,28	1,52	0,045
Радиальный доступ при ЧКВ, %	69	—		71	63	<0,001
Медиана времени от первых симптомов до первой ЭКГ, ч	3 [1;14]	6 [2;23]	<0,001	3,5 [1;13]	3 [1;15]	0,380
Медиана времени от первых симптомов до ЧКВ, ч	27 [10;77]	—	—	20 [8;60]	77 [48;167]	0,567
Средняя продолжительность госпитализации, день (M±m)	9,01	6,55±0,2	<0,001	8,71±0,1	10,3	<0,001
Госпитальная смертность, %	2	6	<0,001	3	1	<0,001

**Примечание:** M±m — среднее ± стандартная ошибка среднего, Me [IQR] — медиана [межквартильный размах].

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, АУ — ангиографическая установка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ЛНП — липопротеин низкой плотности, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПСО — первичное сосудистое отделение, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РСЦ — региональный сосудистый центр, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events score, шкала CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines.

**Сравнение демографических и клиничко-анамнестических характеристик и госпитальной смертности пациентов с ОИМбпST очень высокого риска и высокого риска**

	Пациенты с ОИМбпST очень высокого риска, n=1798	Пациенты с ОИМбпST не "очень высокого риска", n=1455	p-value
Женщины, %	41,3	29,8	<0,001
Средний возраст, лет (M±m)	67±0,27	65±0,29	<0,001
Возраст ≥75 лет, %	24,1	16,3	<0,001
Медиана времени от первого симптома до первого ЭКГ, ч (Me, IQR)	4 [1;16]	3 [1;14]	0,046
Медиана времени от госпитализации до ЧКВ, ч (Me, IQR)	4 [1;18]	7 [1;22]	<0,001
Медиана времени от первых симптомов до ЧКВ, ч (Me, IQR)	25 [9;76]	28 [12;78]	0,016
КАГ, %	77,8	91,1	<0,001
Поражение >1 КА (без ствола ЛКА), %	52	58	<0,001
Поражение >1 КА (со стволом ЛКА), %	54	59	0,001
ЧКВ, %	55,7	69,6	<0,001
Госпитальная смертность, %	5,0	0,7	<0,001

**Сокращения:** КАГ — коронарография, ЛКА — левая коронарная артерия, ОИМбпST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЭКГ — электрокардиограмма, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

тактики лечения. Пациенты, которым была проведена КАГ в течение госпитализации, сравнивались с пациентами, которым КАГ не проводилась. Пациенты, которым проводилась КАГ, в свою очередь, разделены на пациентов с ранней инвазивной и отложенной инвазивной стратегиями лечения.

#### **Сравнение пациентов с КАГ и без КАГ**

Пациенты, которым КАГ не проводилась, были старше, чаще относились к женскому полу, чаще имели такие факторы риска и коморбидные состояния, как перенесенный ранее ИМ, ХСН, фибрилляция предсердий и сахарный диабет в анамнезе, вес <60 кг, хроническая болезнь почек (ХБП), более высокая рСКФ и низкая средняя фракция выброса левого желудочка на момент поступления, при этом реже имели отягощенную наследственность и гиперлипидемию (табл. 3).

Группа пациентов, которым не была проведена КАГ, при поступлении имела статистически значимо более высокий риск ожидаемой смертности в течение 6 мес. по шкале GRACE и больший геморрагический риск согласно шкалам CRUSADE и ARC-HBR. Доля пациентов с систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст. при поступлении также оказалась больше в группе без КАГ.

Среди пациентов, в отношении которых не применялась КАГ, при поступлении чаще присутствовали такие жалобы, как одышка, слабость, сердцебиение.

При этом в группе с КАГ, по сравнению с пациентами, которым не проводилась КАГ, оказалась статистически значимо длительнее средняя продолжительность госпитализации (9,01 и 6,55 дней, соответственно), однако госпитальная смертность оказалась ниже (2% и 6%, соответственно;  $p < 0,05$ ). У 26,3% пациентов из группы выполненной КАГ в дальнейшем ЧКВ не проводилось. Среди пациентов, которым бы-

ла проведена КАГ без последующего ЧКВ, 26,5% не имели стенотического поражения коронарного русла, а у 59,8% было поражено >1 КА.

#### **Сравнение пациентов с ранней инвазивной и отложенной инвазивной тактиками лечения**

У пациентов из группы ранней инвазивной стратегии по сравнению с отложенной инвазивной стратегией лечения статистически значимо выше была средняя рСКФ (67,2 и 64,6 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>, соответственно;  $p < 0,05$ ), ниже средний балл по CRUSADE (33,71 и 35,88, соответственно;  $p < 0,05$ ), а также чаще сохранялись симптомы на момент поступления, в т.ч. боль и дискомфорт в грудной клетке (табл. 3).

При этом средний балл по шкале GRACE был невысоким в обеих группах. Среди пациентов с выполненной КАГ в течение суток от госпитализации ЧКВ проводилось чаще, чем у пациентов с отложенной инвазивной стратегией лечения (76% и 66%, соответственно;  $p < 0,05$ ). Таким образом, приблизительно треть пациентов с КАГ >24 ч от момента поступления получили только медикаментозную терапию.

В ранней инвазивной группе средняя продолжительность госпитализации была ниже (8,71 и 10,3 дней, соответственно;  $p < 0,05$ ), при этом различие в госпитальной смертности между ранней и отложенной инвазивными стратегиями лечения не достигало статистической значимости (3% и 1%, соответственно;  $p > 0,05$ ).

#### **Пациенты очень высокого риска**

В таблице 4 отражено сравнение пациентов с ОИМбпST очень высокого и высокого рисков. К категории очень высокого риска согласно действующим клиническим рекомендациям ЕОК в нашем исследовании отнесены пациенты с гемодинамической нестабильностью или кардиогенным шоком, рецидивирующей или продолжающейся стенокардией,

Таблица 5

Парентеральная антикоагулянтная терапия пациентов с ОИМбпST, включенных в исследование

	Все, n=3253	С КАГ, n=2724	Без КАГ, n=529	p-value
НФГ, %	37,0	34,8	48,4	<0,001
НМГ, %	38,9	39,1	37,8	0,608
— Эноксапарин натрия, %	34,0	33,5	36,3	0,232
— Другой НМГ, %	4,9	5,6	1,5	<0,001
Фондапаринукс, %	5,0	6,0	2,0	<0,001

Сокращения: КАГ — коронарография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин.

Таблица 6

Медикаментозная терапия пациентов с ОИМбпST при выписке в зависимости от тактики лечения

	Все, n=2945*	С КАГ, n=2551*	Без КАГ, n=394*	p-value
Аспирин, %	78	83	55	<0,001
Клопидогрел, %	54	52	63	<0,001
Тикагрелор, %	32	38	4	<0,001
ПОАК, %	11	12	9	0,123
Варфарин, %	2	1	3	0,070
Бета-блокаторы, %	79	82	63	<0,001
Статины, %	87	90	71	<0,001
Диуретики, %	7	7	6	0,473
иАПФ/АРА II, %	77	80	59	<0,001
Режимы антитромботической терапии при выписке				
Тройная терапия (аспирин + ингибитор P2Y <sub>12</sub> ** + антикоагулянт), %	6	7	3	0,008
Двойная антиагрегантная терапия (аспирин + ингибитор P2Y <sub>12</sub> ), %	72	74	54	<0,001
Ингибитор P2Y <sub>12</sub> + ПОАК, %	6	5	8	0,081
Аспирин + ПОАК, %	0	0	1	0,654
Монотерапия аспирином, %	2	2	5	0,001
Монотерапия ингибитором P2Y <sub>12</sub> , %	11	9	24	<0,001
Монотерапия ПОАК, %	0,51	0,4	1,27	0,058
Без антитромботической терапии совсем, %	1	0,5	4,3	<0,001

Примечание: \* — число пациентов, для которых в регистре есть данные о терапии при выписке, \*\* — ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов.

Сокращения: АРА II — антагонист рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КАГ — коронарография, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

рефрактерной к медикаментозной терапии, острой сердечной недостаточностью, обусловленной продолжающейся ишемией миокарда, остановкой кровообращения, возникшей после поступления в стационар, механическими осложнениями [11]. Данные о жизнеугрожающих аритмиях и рецидивирующих динамических изменениях ЭКГ, соответствующих ишемии, также являющиеся критериями очень высокого риска, недоступны в нашем регистре, т.к. тип аритмии при поступлении не уточняется, а данные ЭКГ доступны только на момент поступления, что делает невозможным анализ их динамики. Примерно 55% пациентов, включенных в наше исследование, в ходе анализа были отнесены к очень высокому риску, при этом основным критерием, на основании которого больных относили к категории очень высокого риска, была продолжающаяся боль за грудиной (96%). Частота других критериев: 9% пациентов со-

ответствовали Killip ≥III, 5% имели при поступлении симптомы острой сердечной недостаточности, а 3% — кардиогенного шока.

В группе очень высокого риска по сравнению с группой высокого риска статистически значимо больше женщин (41,3% и 29,8%, соответственно; p<0,05), пациентов ≥75лет (24,1% и 16,3%, соответственно; p<0,05), реже проводились КАГ (77,8% и 91,1%, соответственно; p<0,05) и ЧКВ (55,7% и 69,6%, соответственно; p<0,05), при этом госпитальная смертность была выше (5,0% и 0,7%, соответственно; p<0,05) (табл. 4).

**Медикаментозная терапия ОИМбпST**

Парентеральные антикоагулянты в стационаре получали 68% пациентов. В таблице 5 приведена частота применения различных парентеральных антикоагулянтов в течение госпитализации при лечении пациентов с ОИМбпST. В таблице 6 отражена частота

та назначения различных медикаментозных препаратов на момент выписки.

### Обсуждение

#### Характеристика популяции регистра РЕГИОН-ИМ и сравнение ее особенностей с европейскими данными

Традиционно при представлении данных регистров их принято сравнивать с данными других похожих регистров. При сравнении демографических и анамнестических данных нашего регистра с отечественным регистром РЕКОРД-3 восьмилетней давности обращает на себя внимание меньшее число женщин в нашем регистре (44% и 36%), меньшая частота перенесенного ИМ (38% и 28%), ХСН (34% и 56%), практически девятикратное увеличение доли пациентов с ХБП (4% и 34%). При этом мало отличались средний возраст пациентов (65,8 и 66,08 лет), а также доля пациентов с сахарным диабетом (20% и 22%), известной гиперлипидемией (31% и 29%), фибрилляцией предсердий (15% и 14%), перенесенными ЧКВ/коронарным шунтированием (18% и 16%) и инсультом (7% и 9%) [12].

Одним из последних зарубежных регистров, представляющих большой интерес, является ACVC-EARCI EORP NSTEMI, в котором изучались особенности и контроль качества лечения пациентов с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) в странах-членах ЕОК. Данные опубликованы в феврале 2023г [13]. Этот регистр является совместной инициативой Ассоциации неотложной сердечно-сосудистой помощи (ACVC) и Европейской ассоциации чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EARCI) под эгидой Программы европейских наблюдательных исследований (EORP) ЕОК, предназначенной для оценки соответствия лечения ОИМбпST клиническим рекомендациям и выявления преград для реализации предписанных стандартов. В данной публикации анализируемые страны стратифицированы согласно доходам и классификации Всемирного банка. РФ, согласно доходной классификации стран Всемирного банка 2021г, относится к странам с доходом выше среднего, ввиду чего в первую очередь сравнение проводилось со странами из той же группы.

В регистре РЕГИОН-ИМ по сравнению с данными стран с доходами выше среднего, включенных в регистр ACVC-EARCI EORP NSTEMI, медиана возраста включенных пациентов была аналогичной (66 и 64 лет, соответственно), как и доля пациентов  $\geq 75$  лет (21% и 21,5%, соответственно). Доля женщин в РЕГИОН-ИМ оказалась немного выше (36% и 31,4%, соответственно).

При сравнении наличия сердечно-сосудистых факторов рисков обращает на себя внимание значимо большая частота артериальной гипертензии и ХБП у пациентов, включенных в наш регистр, по сравнению со странами с доходом выше среднего (91%

и 72,9%, соответственно, для АГ; 34% и 13,2%, соответственно, для ХБП). При этом доля пациентов-курильщиков (31% и 56,6%, соответственно) и пациентов с сахарным диабетом (22% и 40,5%, соответственно) и гиперлипидемией (29% и 45,3%, соответственно) намного меньше, чем в ACVC-EARCI EORP NSTEMI.

Примечательно, что примерно треть пациентов в РЕГИОН-ИМ имели в анамнезе ХСН, которая явилась наиболее частым кардиоваскулярным коморбидным состоянием (34%), что отличается от европейских данных, согласно которым лишь один пациент из пяти имел ХСН (20,0%). Частота перенесенного ИМ и ЧКВ в анамнезе у пациентов в РЕГИОН-ИМ оказались немного меньше, чем в ACVC-EARCI EORP NSTEMI (28% и 34,5%, соответственно, для ИМ; 16% и 25,5%, соответственно, для ЧКВ).

Пациенты из РЕГИОН-ИМ имели меньшую медиану баллов по шкале GRACE, чем пациенты из регистра ACVC-EARCI EORP NSTEMI (111 [90;135] и 139 [116;163], соответственно), при этом доля пациентов "очень высокого риска" была практически равной (55,3% и 54,6%, соответственно) [14]. Доля пациентов с Killip III или IV на момент поступления была схожей в двух регистрах (5% и 6,2%).

#### Догоспитальные задержки

Медиана времени от первых симптомов до первичного медицинского контакта (первой ЭКГ) в группе пациентов с ОИМбпST в регистре РЕГИОН-ИМ составила 4 ч, что немного меньше аналогичного показателя в регистре FAST-MI 2015 (4,6 ч [1,7;15,6]) [15].

Медиана времени от начала симптомов до госпитализации оказалась меньше на 2,7 ч, чем в отечественном регистре РЕКОРД-3 восьмилетней давности (5,0 ч [2;18] и 7,7 ч [3,0;28,0], соответственно) и меньше соответствующего показателя в странах с доходом выше среднего в регистре ACVC-EARCI EORP NSTEMI (5,0 ч [2;18] и 7,5 ч [2,3;29,8], соответственно), при этом была практически равной показателю в странах с высоким доходом (5,0 ч [2;18] и 5,6 ч [2,1;23,7]) [14]. По данным крупного мультицентрового южнокорейского регистра ОИМ KAMIR-NIN, в который включили 6544 пациентов с ОИМбпST (2011-2015гг), количество пациентов со временем "симптом-дверь"  $\geq 24$  ч составило 27,9%, при этом в группе пациентов со временем "симптом-дверь"  $\geq 24$  ч была очень большая медиана задержки времени (медиана 72 ч [33,3;120,0]) [16]. В нашем регистре доля пациентов со временем "симптом-дверь"  $\geq 24$  ч была немного меньше — 20,7%.

Таким образом, в целом догоспитальные задержки при ОИМбпST в регистре РЕГИОН-ИМ соответствуют международным данным, при сравнении с некоторыми регистрами можно фиксировать более короткий период от симптомов до ЧКВ в РФ.

Таблица 7

**Данные частоты инвазивных вмешательств и госпитальной смертности при ОИМбпST регистров РЕГИОН-ИМ, РЕКОРД-3 и зарубежных современных национальных регистров острого ИМ**

Регистр (страна, сроки включения пациентов), n	КАГ, %	ЧКВ, %	Госпитальная смертность, %
<b>РЕГИОН-ИМ</b> (Россия, 01.11.2020 — 06.04.2023), n=3253	83,73	62	3
<b>РЕКОРД-3</b> (Россия, 2015г), n=1493 [12]	48*	21*	2,5*
<b>FAST-MI</b> (Франция, 2015г), n=1941 [15]	95	67	2,5
<b>SWEDENEART 2022</b> (Швеция, 2022г), n=**	87	—**	3
<b>ACVC-EAPCI EORP NSTEMI Registry of the ESC</b> (страны-члены ЕОК с доходом выше среднего, 11.03.2019 — 06.03.2021), n=1761 [14]	83,7	56,2	2,8
<b>ACVC-EAPCI EORP NSTEMI Registry of the ESC</b> (Страны-члены ЕОК с высоким доходом, 11.03.2019 — 06.03.2021), n=1761 [14]	91,0	62,7	1,0

**Примечание:** \* — среди всех пациентов с ОКС, включенных в регистр РЕКОРД-3, \*\* — в отчете отсутствуют данные.

**Сокращения:** ЕОК — Европейское общество кардиологов, КАГ — коронарография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, РЕГИОН-ИМ — Российский регистр Острого инфаркта миокарда, FAST-MI — French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction, SWEDENEART — Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies, Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) under the umbrella of the EURObservational Research Programme (EORP).

**Особенности лечения ОИМбпST и госпитальная смертность согласно данным регистра РЕГИОН-ИМ, отечественным и зарубежным регистрам: выбор стратегии лечения**

Всем пациентам с ОИМбпST, имеющим  $\geq 1$  критериев высокого риска, согласно клиническим рекомендациям ЕОК 2023г, за время госпитализации показана реализация инвазивной стратегии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [11]. При этом ранняя инвазивная стратегия, определяемая как проведение КАГ и последующего ЧКВ при наличии показаний в течение  $< 24$  ч от момента поступления в стационар, показана всем пациентам высокого риска (класс рекомендаций снизился с I до IIa, уровень доказательности A) [11]. В клинических руководствах Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации ранняя инвазивная стратегия рекомендуется для изначально стабилизированных пациентов с высоким риском ОКСбпST, а отсроченная инвазивная тактика фигурирует в них как разумная стратегия лечения для пациентов с высоким/средним риском (класс рекомендаций IIa и уровень доказательности B) [17]. Преимущество ранней инвазивной стратегии у пациентов с ОИМбпST показано в исследовании TIMACS (Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome) [18]. По данным относительно недавно опубликованных регистровых данных у пациентов с ОКСбпST высокого риска ( $\geq 140$  баллов по шкале GRACE) проведение ранней КАГ ассоциировано со значительным снижением смертности (отношение рисков 0,79; 95% доверительный интервал: 0,62-0,98) [19]. Однако в других исследованиях, в т.ч. в опубликованном в 2023г рандомизированном контролируемом исследовании RAPID-trial [20-22], ранняя инвазивная стратегия значимо не снижала риски смерти и ИМ и влияла только на снижение рециди-

ва ишемии и длительности пребывания в стационаре [21, 22]. Таким образом, оптимальные сроки ЧКВ при ОИМбпST высокого риска окончательно не определены и требуют дальнейшего изучения. Пациентам с ОИМбпST, относящимся к очень высокому риску, показана экстренная КАГ (класс рекомендаций I) с последующим ЧКВ при наличии показаний [11].

По сравнению с отечественным регистром ОКС РЕКОРД-3 (2015г), в регистре РЕГИОН-ИМ доля пациентов, которым провели КАГ, оказалась практически вдвое больше и составила 83,73%, а доля пациентов, которым КАГ провели в интервале  $\leq 24$  ч от момента поступления, составила 67,4%, что мало отличается от последних данных шведского регистра SWEDENEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) (табл. 7) [12]. Так, по данным последнего отчета SWEDENEART 2022, 87% пациентам с ИМбпST  $< 80$  лет в течение первых 3 сут. была проведена КАГ; при этом доля КАГ, выполненной в день поступления или спустя 1 день после госпитализации, независимо от возраста и оценки риска (GRACE) составила 70,8%. Госпитальная смертность среди всех пациентов с ОИМбпST по данным нашего регистра составила 3%, что также полностью соответствует данным SWEDENEART 2022, где госпитальная смертность также была равна 3%. Важно подчеркнуть, что госпитальная смертность в нашем регистре статистически значимо была ниже в группе с КАГ по сравнению с группой без КАГ (2% и 6%, соответственно;  $p < 0,05$ ), но не значимо отличалась в группах ранней и отложенной КАГ (3% и 1%, соответственно;  $p > 0,05$ ).

В нашем регистре ЧКВ было выполнено 62% пациентов с ОИМбпST, что примерно втрое больше данных регистра РЕКОРД-3 (2015г). В РЕГИОН-ИМ 26,3% пациентов, которым проведена КАГ, по тем или

иным причинам не проводилось ЧКВ. Так, у 26,5% пациентов, которым была проведена КАГ, но не было выполнено ЧКВ в индексную госпитализацию, не выявлено стенотического поражения коронарного русла (т.е. отсутствовали показания к реваскуляризации), а 59,8% из них, напротив, имели многососудистое поражение коронарного русла (поражено >1 КА).

Частота выполнения КАГ в РЕГИОН-ИМ была такой же, как в других странах с доходом выше среднего из регистра ACVC-EARCI EORP NSTEMI (83,73% и 83,7%, соответственно), но уступала показателям стран с высоким доходом (83,73% и 91,0%, соответственно), однако частота ЧКВ была выше, чем в странах с доходом выше среднего (62% и 56,2%, соответственно) и была аналогичной странам с высоким доходом (62% и 62,7%, соответственно) (табл. 7). Общая госпитальная смертность в нашем регистре была приближена к госпитальной смертности в странах-членах ЕОК с уровнем доходов выше среднего (3% и 2,8%, соответственно) и оказалась выше, чем в странах с высоким доходом (3% и 1%, соответственно) (табл. 7) [14].

Активной тактике лечения пациентов с ИМбпСТ придерживаются во Франции. По результатам регистра FAST-MI 2015 восьмилетней давности, 95% пациентов с ИМбпСТ подверглись инвазивной стратегии лечения, включая выполнение коронарной ангиографии во время поступления в первичный стационар, либо после перевода в учреждение с АУ; ЧКВ получили 67% пациентов. Однако доля пациентов с ранней КАГ, **выполненной ≤24 от момента поступления**, оказалась меньше, чем в регистре РЕГИОН-ИМ (50% и 67,4%, соответственно). При этом уже тогда примерно у 9 из 10 пациентов из регистра FAST-MI 2015 использовался радиальный доступ, что представляет собой прогресс по сравнению с предыдущими результатами FAST-MI 2010, в котором феморальный доступ использовался у одной трети пациентов [15]. В регистре РЕГИОН-ИМ в 2020-2023гг феморальный доступ также был применен примерно у одной трети пациентов.

В регистре РЕГИОН-ИМ пациенты в группе консервативного лечения по сравнению с пациентами, которым была проведена КАГ, были старше, чаще были женского пола, имели более высокий средний балл по шкале GRACE ( $108,2 \pm 0,6$  и  $135,2 \pm 1,5$ ;  $p < 0,05$ ). Доля пациентов с GRACE >140 баллов также была значимо больше в группе без КАГ, практически в 3 раза (16% и 45%;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем у пациентов в группе без КАГ также значимо выше, чем в группе с КАГ, был геморрагический риск (средний балл по CRUSADE  $34,13 \pm 0,26$  и  $40,78 \pm 0,7$ , соответственно;  $p < 0,05$ ), и больше доля пациентов с очень высоким риском кровотечений (CRUSADE >50 баллов — 13% и 27%, соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом консервативная стратегия лечения была связана с более высокой госпитальной смертностью.

Отдельного внимания заслуживает **лечение пациентов "очень высокого риска"**, составляющих примерно половину всей популяции в нашем исследовании и вносящих основной вклад в госпитальную смертность. Несмотря на предписанное в клинических руководствах проведение КАГ в экстренном порядке данной группе пациентов, в регистре РЕГИОН-ИМ пациентам очень высокого риска по сравнению с пациентами высокого риска КАГ и ЧКВ проводились реже (77,8% и 91,1%, соответственно,  $p < 0,05$  для КАГ; 55,7% и 69,6%, соответственно,  $p < 0,05$  для ЧКВ). При этом госпитальная смертность, объяснимо, была значимо выше (5,0% и 0,7%, соответственно;  $p < 0,05$ ).

#### **Парадокс риск-лечение у пациентов ОИМбпСТ**

Обратная зависимость между тяжестью состояния пациента и применением инвазивной стратегии лечения была выявлена давно [23-25]. Данный феномен реальной клинической практики, при котором пациенты с ИМбпСТ с высокой вероятностью развития ишемических осложнений получают менее агрессивное лечение, чем пациенты с низкой вероятностью развития ишемических осложнений (реже получают надлежащую медикаментозную терапию в стационаре и своевременные КАГ/ЧКВ), описан ранее в научной литературе и известен как **парадокс риска-лечения** (risk-treatment paradox) [26, 27]. Причины парадокса риска-лечения являются предметом изучения в настоящее время. Согласно имеющимся данным, его можно частично объяснить опасением врачей выполнять инвазивные процедуры у пациентов, которые, как считается, находятся в группе высокого риска развития процедурных осложнений (кровотечение, контраст-индуцированное острое почечное повреждение, инсульт и т.д.). Проблема субъективного принятия решений клиницистами при выборе между неинвазивной и инвазивной стратегиями лечения ОИМбпСТ была освещена в нескольких исследованиях [28], в которых показано, что при отсутствии формальной оценки рисков с помощью стандартных шкал, выявлена тенденция переоценки врачами риска, связанного с процедурой, и недооценки риска, связанного с заболеванием. Однако, несмотря на клинические рекомендации в отношении применения шкал для оценки ишемических и геморрагических рисков, их использование в реальной клинической практике до сих пор ограничено. При этом парадокс риска-лечения ассоциирован с плохими показателями выживаемости в течение 3-месячного периода после выписки из стационара [27], а также с худшими долгосрочными исходами [26]. Это подчеркивает необходимость точной оценки риска для выбора оптимальной стратегии лечения.

#### **Особенности медикаментозной терапии**

Согласно действующим клиническим рекомендациям ЕОК для пациентов с ОКСбпСТ, в отношении

которых не предполагается ранняя инвазивная КАГ (<24 ч), в качестве антикоагулянта препаратом выбора является фондапаринукс (класс рекомендации I, уровень доказательности B) [11]. В нашем регистре отмечается очень малая частота назначения фондапаринукса (5%), не соответствующая числу пациентов с медикаментозной (37,4%) и поздней инвазивной стратегиями лечения (16,1% от общего числа пациентов), которые имеют преимущество от назначения фондапаринукса. Данный факт можно объяснить консерватизмом и недостаточной осведомленностью врачей о наличии альтернативы эноксапарину и нефракционированному гепарину, а также отсутствием в наличии фондапаринукса в стационарах.

Предписанная клиническими рекомендациями лекарственная терапия по данным нашего регистра при выписке была назначена большинству пациентов с ОИМбпСТ: 72% пациентов была назначена двойная антитромботическая терапия, 87% статины, 79% бета-блокаторы, 77% ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II (иАПФ/АРА II). Данные результаты немного ниже, чем в регистре ACVC-EARPC EORP NSTEMI: в странах с доходом выше среднего — 97% получили аспирин, 93% ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, 96% статины, 89% бета-блокаторы, 81% иАПФ/АРА II; в странах с высоким доходом — 93% аспирин, 83% ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, 94% статины, 82% бета-блокаторы, 76% иАПФ/АРА II [14].

В нашем регистре пациентам с КАГ, по сравнению с пациентами с исходно избранной консервативной тактикой лечения, помимо ожидаемо более частого назначения двойной антитромботической терапии, статистически значимо чаще назначались остальные предписанные клиническими рекомендациями препараты, в частности, статины, бета-блокаторы, иАПФ/АРА II. Это говорит о том, что уровень и качество лечения не может быть избирательным и ограничивать-

ся одним аспектом: чем выше частота использования инвазивной стратегии, тем выше частота назначения препаратов с доказанной эффективностью.

Наиболее часто назначаемым ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в нашем регистре, вне зависимости от избранной тактики лечения, являлся менее активный препарат, клопидогрел, что отличает наши данные от данных зарубежных регистров (в т.ч. данных последнего отчета регистра SWEDENHEART), где наиболее часто, особенно у пациентов с ЧКВ, назначался более эффективный тикагрелор, в соответствии с рекомендациями.

**Ограничения исследования.** В регистре принимают участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключает анализ случаев ОИМ в непрофильных стационарах; не все регионы РФ принимали участие в программе регистра.

### Заключение

Согласно данным регистра РЕГИОН-ИМ у пациентов с ОИМбпСТ отмечается высокая частота выполнения КАГ и ЧКВ; в т.ч. в ранние сроки (≤24 ч от момента поступления). Госпитальная смертность на низком уровне, особенно в группе инвазивного лечения, и соответствует уровню этого показателя по данным международных регистров. Вместе с тем наше исследование подтверждает актуальность парадокса "риск-лечение": реваскуляризация у тяжелых пациентов проводится реже, чем у пациентов невысокого риска. Есть резерв в отношении увеличения частоты назначения современных эффективных антикоагулянтов и антиагрегантов. В целом можно говорить об улучшении качества лечения пациентов с ОИМбпСТ в последние годы.

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

### Литература/References

1. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31(22):2755-64. doi:10.1093/eurheartj/ehq326.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021. Update a report from the American Heart Association writing group members on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
3. The Demographic Yearbook of Russia. 2021: Statistical Handbook. Rosstat. M., 2021. 256 p. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2021: Стат.сб. Росстат. M., 2021. 256 с.
4. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(3):409-21. doi:10.1177/2047487312441726.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143-52. doi:10.1161/CIR.0b013e318282ab8f.
6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011;124(1):40-7. doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.023.
7. Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: risk scores, biomarkers and clinical judgment. *IJC Heart Vasc.* 2015;8:131-7. doi:10.1016/j.ijcha.2015.06.009.
8. Chan MY, Sun JL, Newby LK, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2009;119(24):3110-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799981.
9. Nguyen TM, Melichova D, Aabel EW, et al. Mortality in patients with acute coronary syndrome — a prospective 5-year follow-up study. *J. Clin. Med.* 2023;12(20):6598. doi:10.3390/jcm12206598.
10. Boytsov S, Shakhnovich R, Erlikh A, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya.* 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлик 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.
11. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
12. Erlikh AD. Changes of Treatment of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Clinical Practice During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiya.* 2018;58(12):13-21. (In Russ.) Эрлик А.Д. от имени

- участников регистров РЕКОРД. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). *Кардиология*. 2018;58(12):13-21. doi:10.18087/cardio.2018.12.10189.
13. Nadarajah R, Ludman P, Appelman Y, et al.; the NSTEMI Investigators. Cohort profile: the ESC EURObservational Research Programme Non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) Registry. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2023;9(1):8-15. doi:10.1093/ehjqcco/qcac067/.
  14. Nadarajah R, Ludman P, Laroche C, et al. Presentation, care, and outcomes of patients with NSTEMI according to World Bank country income classification: the ACVC-EAPCI EORP NSTEMI Registry of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2023;9(6):552-63. doi:10.1093/ehjqcco/qcad008.
  15. Belle L, Cayla G, Cottin Y, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(6-7):366-78. doi:10.1016/j.acvd.2017.05.001.
  16. Cha JJ, Bae SA, Park DW, et al. Clinical outcomes in patients with delayed hospitalization for non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:311-23. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.019.
  17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.017.
  18. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-75. doi:10.1056/NEJMoa0807986.
  19. Álvarez Álvarez B, Abou Jokh Casas C, Cordero A, et al. Early revascularization and long-term mortality in high-risk patients with non-ST-elevation myocardial infarction. The CARDIOCHUS-HUSJ registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(1):35-42. doi:10.1016/j.rec.2019.02.015.
  20. Kite TA, Ladwiniec A, Greenwood JP, et al. Very early invasive strategy in higher risk non-ST elevation acute coronary syndrome: the RAPID NSTEMI trial. *Heart*. 2024;110:500-7. doi:10.1136/heartjnl-2023-323513.
  21. Bonello L, Laine M, Puymirat E, et al. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(22):2267-76. doi:10.1016/j.jcin.2016.09.017.
  22. Eggers KM, James SK, Jernberg T, Lindahl B. Timing of coronary angiography in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: long-term clinical outcomes from the nationwide SWEDEHEART registry. *EuroIntervention*. 2022;18:582-9. doi:10.4244/EIJ-D-21-00982.
  23. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*. 2007;93(2):177-82. doi:10.1136/hrt.2005.084830.
  24. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, et al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:893-902. doi:10.1016/j.jcin.2012.05.008.
  25. Moreira D, Marmelo B, Delgado A, et al. A conservative strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction — constraints and prognosis: the situation in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:315-28. doi:10.1016/j.repce.2014.10.004.
  26. Saar A, Marandi T, Ainla T, et al. The risk-treatment paradox in non-ST-elevation myocardial infarction patients according to their estimated GRACE risk. *Int J Cardiol*. 2018;272:26-32. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.015.
  27. Schmidt FP, Schmitt C, Hochadel M, et al. Invasive treatment of NSTEMI patients in German Chest Pain Units — Evidence for a treatment paradox. *International Journal of Cardiology*. 2018;255:15-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.018.
  28. Lee CH, Tan M, Yan AT, et al. Use of cardiac catheterization for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):291-6. doi:10.1001/archinternmed.2007.78.

## Взаимосвязь толщины эпикардиального жира левого предсердия с распространенностью тромбоза и скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.

**Цель.** Изучить взаимосвязь толщины эпикардиального жира левого предсердия (ЭЖЛП) с распространенностью тромбоза и скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия (УЛП) у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** При чреспищеводной эхокардиографии у 475 больных персистирующей неклапанной ФП (мужчин 58,9%, возраст 64,0 (58,3-70,0) года) были измерены скорость изгнания крови из УЛП, а также толщина межпредсердной перегородки и левого бокового гребня. Среднее значение толщины указанных структур использовалось для оценки количества ЭЖЛП.

**Результаты.** Тромб в УЛП выявлен у 42 (8,8%) пациентов. Скорость изгнания крови из УЛП при отсутствии в нем тромба равнялась 32,0 (26,0-39,0) см/с, при наличии тромба — 20,0 (14,0-25,8) см/с ( $p < 0,0001$ ). В зависимости от толщины ЭЖЛП пациенты были разделены на 3 терцильные группы: 1 группа (168 больных) — 5,6-7,4 мм, 2 группа (154 больных) — 7,45-8,2 мм, 3 группа (153 больных) — 8,25-10,9 мм. В 1 группе не было выявлено тромбов, во 2 группе тромбы выявлены у 2 (1,3%) пациентов, в 3 группе — у 40 (26,0%) пациентов ( $p < 0,0001$ ). При отсутствии тромба в УЛП скорость изгнания крови из него в выделенных группах не различалась: 32,0 (26,0-39,0) см/с, 31,0 (26,0-7,8) см/с и 31,5 (25,0-40,0) см/с ( $p = 0,9514$ ).

**Заключение.** Толщина ЭЖЛП, рассчитанная как среднее значение толщины межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, может быть использована при изучении взаимосвязи между эпикардиальным ожирением и тромбозом УЛП у больных ФП. У больных персистирующей неклапанной ФП с толщиной ЭЖЛП  $> 8,2$  мм тромбоз УЛП встречается более чем в 40 раз чаще, чем у больных с меньшей толщиной ЭЖЛП. Влияния толщины ЭЖЛП на скорость кровотока в УЛП в настоящем исследовании не выявлено.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, чреспищеводная эхокардиография, эпикардиальный жир, тромбоз ушка левого предсердия, кровотока в ушке левого предсердия.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Тверь, Россия.

Мазур Е. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Мазур В. В.\* — д.м.н., доцент; профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Баженов Н. Д. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-0511-7366, Нилова О. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0648-5358, Николаева Т. О. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1103-5001.

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

ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ЛП — левое предсердие, МПП — межпредсердная перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭЖЛП — эпикардиальный жир левого предсердия.

Рукопись получена 14.08.2024

Рецензия получена 09.01.2024

Принята к публикации 26.02.2024



**Для цитирования:** Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. Взаимосвязь толщины эпикардиального жира левого предсердия с распространенностью тромбоза и скоростью изгнания крови из ушка левого предсердия у больных персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5567. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5567. EDN MJGCRK

## Associations of the left atrial epicardial fat thickness with the thrombosis prevalence and left atrial appendage flow velocity in patients with persistent non-valvular atrial fibrillation

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.

**Aim.** To study the associations of the left atrial epicardial fat (LAEF) thickness with the thrombosis prevalence and left atrial appendage (LAA) flow velocity in patients with persistent non-valvular atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** Transesophageal echocardiography in 475 patients with persistent non-valvular AF (men 58,9%, age 64,0 (58,3-70,0) years) assessed LAA flow velocity, interatrial septum and left lateral ridge thickness. Their average thickness was used to estimate the LAEF volume.

**Results.** LAA thrombus was detected in 42 (8,8%) patients. LAA flow velocity without thrombus was 32,0 (26,0-39,0) cm/s, with thrombus — 20,0 (14,0-25,8) cm/s ( $p < 0,0001$ ). Depending on the LAEF thickness, patients were divided into 3 tertile groups: group 1 ( $n = 168$ ) — 5,6-7,4 mm, group 2 ( $n = 154$ ) — 7,45-8,2 mm, group 3 ( $n = 153$ ) — 8,25-10,9 mm. In group 1, no thrombus was detected, in group 2, thrombus was detected in 2 (1,3%) patients, in group 3 — in 40 (26,0%) patients ( $p < 0,0001$ ). In the absence of LAA thrombus, flow velocity in the selected groups

did not differ (32,0 (26,0-39,0) cm/s, 31,0 (26,0-7,8) cm/s and 31,5 (25,0-40,0) cm/s, ( $p = 0,9514$ )).

**Conclusion.** EFL thickness, calculated as the average of interatrial septum and left lateral ridge thickness, can be used to study the relationship between epicardial obesity and LAA thrombosis in patients with AF. In patients with persistent non-valvular AF with a LAEF thickness  $> 8,2$  mm, LAA thrombosis occurs more than 40 times more often than in patients with a lower LAEF thickness. The influence of LAEF thickness on LAA flow velocity was not revealed in the present study.

**Keywords:** atrial fibrillation, transesophageal echocardiography, epicardial fat, left atrial appendage thrombosis, left atrial appendage flow.

**Relationships and Activities:** none.

Tver State Medical University, Tver, Russia.

Mazur E. S. ORCID: 0000-0002-8879-3791, Mazur V. V.\* ORCID: 0000-0003-4818-434X, Bazhenov N. D. ORCID: 0000-0003-0511-7366, Nilova O. V. ORCID: 0000-0002-0648-5358, Nikolaeva T. O. ORCID: 0000-0002-1103-5001.

\*Corresponding author: vera.v.mazur@gmail.com

Received: 14.08.2023 Revision Received: 09.01.2024 Accepted: 26.02.2024

**For citation:** Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O. Associations of the left atrial epicardial fat thickness with the thrombosis prevalence and left atrial appendage flow velocity in patients with persistent non-valvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5567. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5567. EDN MJGCRK

### Ключевые моменты

#### Что уже известно о предмете исследования?

- В развитии фибрилляции предсердий (ФП) важную роль играет избыток эпикардального жира, прилежащего к миокарду левого предсердия.
- Объем левопредсердного эпикардального жира у больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, больше, чем у больных без инсульта.
- Чреспищеводная эхокардиография позволяет с высокой точностью измерить толщину межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, являющихся традиционными депо эпикардального жира вокруг левого предсердия.

#### Что нового?

- У больных персистирующей неклапанной ФП с толщиной эпикардального жира левого предсердия >8,2 мм тромбоз ушка левого предсердия встречается более чем в 40 раз чаще, чем у больных с меньшей толщиной эпикардального жира левого предсердия.

#### Возможный вклад в клиническую практику

- Изучение взаимосвязи количества эпикардального жира с вероятностью развития тромбоза ушка левого предсердия у больных ФП представляется весьма актуальным, поскольку позволило бы разработать профилактические мероприятия, направленные на уменьшение количества эпикардального жира у больных ФП, тем самым благоприятно влияя на сокращение возможных тромбозэмболических осложнений.

На сегодняшний день имеется достаточно оснований считать, что в развитии фибрилляции предсердий (ФП) и связанных с ней тромбозэмболических осложнений важную роль играет эпикардальное ожирение [1, 2], в первую очередь — избыток эпикардального жира, прилежащего к миокарду левого предсердия (ЛП) [3]. Так, в исследовании van Rosendaal AR, et al. [4] измеренный при компьютерной томографии (КТ) объем эпикардального жира ЛП (ЭЖЛП) у больных ФП оказался почти в 2 раза больше, чем у пациентов

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Excess left atrial epicardial fat plays an important role in the development of atrial fibrillation (AF).
- Left atrial epicardial fat volume in patients with AF who had a cardioembolic stroke is greater than in patients without stroke.
- Transesophageal echocardiography can accurately measure the interatrial septum and left lateral ridge thickness, which are traditional epicardial fat depots around the left atrium.

#### What might this study add?

- In patients with persistent nonvalvular AF with a left atrial epicardial fat thickness >8,2 mm, left atrial appendage thrombosis occurs more than 40 times more often than in patients with a lower left atrial epicardial fat thickness.

#### How might this impact on clinical practice?

- Relationship between the volume of epicardial fat and left atrial appendage thrombosis in patients with AF seems very relevant, since it will make it possible to develop preventive measures aimed at reducing epicardial fat in patients with AF, thereby having a beneficial effect on reducing possible thromboembolic events.

контрольной группы, а в исследовании Tsao HM, et al. [5] было показано, что объем ЭЖЛП возрастает от контрольной группы (21,46±5,81 мл) к группе больных с неосложненной ФП (29,85±10,14 мл) и к группе больных ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт (53,07±14,67 мл, p<0,001). Заметим, что объем ЭЖЛП у больных с неосложненной ФП превышает этот показатель контрольной группы всего лишь на 8,39 мл, а разность объемов ЭЖЛП у больных с осложненной и неосложненной ФП составляет 23,22 мл. Столь выраженное различие объемов ЭЖЛП при осложненной и неосложненной ФП позволяет думать об участии эпикардального ожирения в развитии тромбоза ушка ЛП (УЛП), служащего главной причиной кардиоэмболического инсульта у больных ФП.

Прямых доказательств наличия взаимосвязи между эпикардальным ожирением ЛП и развитием

тромбоза УЛП в литературе не представлено, что может быть связано с трудностью определения в рамках одного исследования как наличия тромба в УЛП, так и количества ЭЖЛП. "Золотым стандартом" диагностики предсердного тромбоза является чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ), однако общепризнанной методики оценки количества ЭЖЛП при таком исследовании в настоящее время нет. Между тем, еще в 2005г Lopez-Candales A, et al. [6] показали, что толщина межпредсердной перегородки (МПП), измеренная при ЧП-ЭхоКГ, у больных ФП в среднем больше, чем у пациентов без аритмии ( $0,75 \pm 0,27$  vs  $0,60 \pm 0,16$  см,  $p < 0,006$ ), и высказали предположение об избыточном накоплении жира в борозде Ватерстоуна как одной из причин увеличения толщины МПП. Исследования, выполненные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), подтвердили внедрение эпикардального жира как в МПП, так и в ряд других предсердных структур, в частности, в левый боковой гребень [7]. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучение вопроса о возможности использования среднего значения толщины МПП и левого бокового гребня, измеренных при ЧП-ЭхоКГ, для изучения взаимосвязи между количеством ЭЖЛП и тромбозом УЛП у больных ФП.

Цель работы — изучить взаимосвязь толщины ЭЖЛП с распространенностью тромбоза и скоростью изгнания крови из УЛП у больных персистирующей неклапанной ФП.

### Материал и методы

В исследование включено 475 больных персистирующей ФП, которым в период с 11.11.2019 по 21.12.2022 перед планируемым восстановлением синусового ритма в клинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России были выполнены ЧП-ЭхоКГ и трансторакальная эхокардиография. В исследование не включались больные с умеренным и выраженным стенозом митрального клапана, а также больные с механическими протезами клапанов сердца. Других ограничений на включение в исследование не было. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 23.04.2019) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

Учитывались пол и возраст пациентов, по анамнестическим данным и медицинской документации определялось наличие заболеваний, входящих в клиническую шкалу оценки риска инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), — артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, хрониче-

ской сердечной недостаточности (ХСН) и перенесенного мозгового инсульта. Уточнялась продолжительность приема (до 3 нед. или более) варфарина или прямых оральных антикоагулянтов. По результатам измерения роста и массы тела рассчитывался индекс массы тела и оценивалась выраженность ожирения.

Эхокардиографические исследования выполнялись на аппарате Vivid S70 (GE, США). При трансторакальной эхокардиографии у всех больных была измерена толщина эпикардального жира в области передней стенки правого желудочка (ПЖ). Измерение проводилось в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. Толщина эпикардального жира ПЖ принималась равной расстоянию между миокардом свободной стенки ПЖ и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков. При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводилось измерение толщины эпикардального жира, пересекал корень аорты в области его фиброзного кольца [8].

Для ЧП-ЭхоКГ использовался матричный мультиплановый фазированный датчик (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществлялось из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определялись как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц [9].

Измерение скорости изгнания крови из УЛП проводилось в поперечном сечении из среднепищеводного доступа с визуализацией короткой оси аортального клапана. Скорость измерялась в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования при расположении контрольного объема на 1 см вглубь от устья УЛП в горизонтальной плоскости, при этом за линию, отграничивающую устье УЛП от полости ЛП, принималась прямая, проведенная от центра смыкания створок аортального клапана до левого бокового гребня. Пиковые значения скорости изгнания измерялись в пяти последовательных кардиоциклах с последующим их усреднением.

При ЧП-ЭхоКГ измерялась толщина МПП и левого бокового гребня и рассчитывалось их среднее значение — толщина ЭЖЛП, которое использовалось для оценки количества ЭЖЛП. Толщина МПП измерялась в бикавальной позиции на 1 см выше овальной ямки. Измерение толщины левого бокового гребня проводилось в двухкамерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода (рис. 1).

Статистический анализ выполнен в приложении MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Поскольку распределение числовых переменных, за исключением толщины ЭЖЛП, отличалось от нормального, для характеристики средних значений использовались медианы и межквартильные интервалы. Разности медиан, отношения рас-

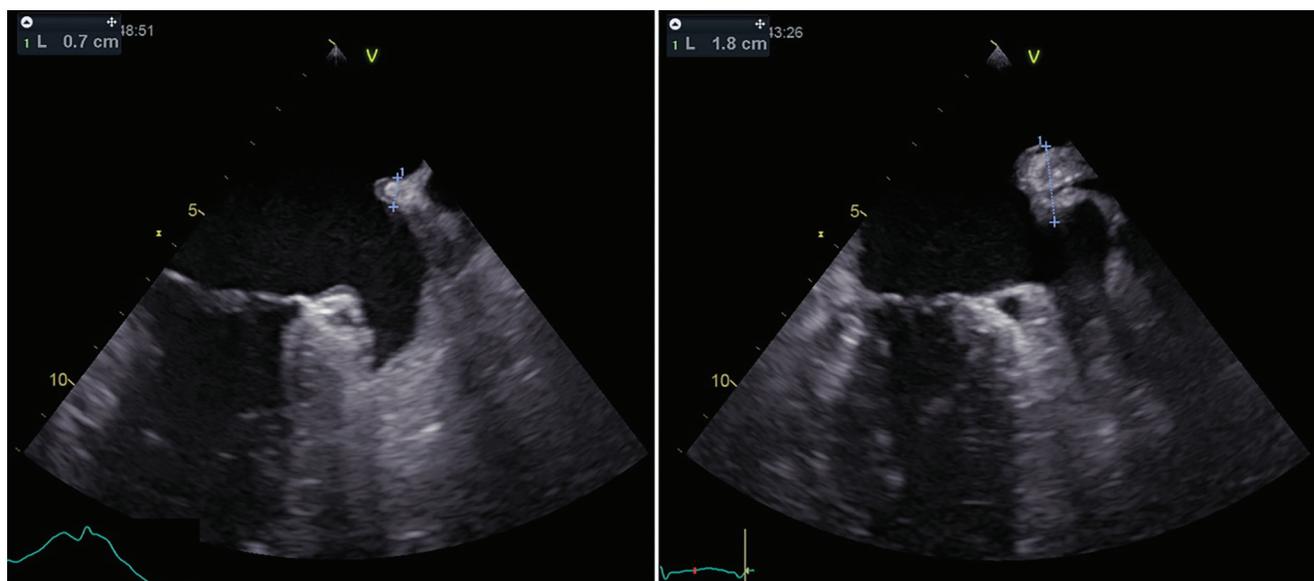


Рис. 1. ЧП-ЭхоКГ, двухкамерная позиция со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода. Измерение толщины левого бокового гребня. Слева — пациент без тромба в УЛП, толщина левого бокового гребня 7 мм. Справа — пациент с тромбом в УЛП, толщина левого бокового гребня 18 мм.

Таблица 1

## Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Все больные (n=475)	Выделенные группы			p для тренда
		1 (n=168)	2 (n=153)	3 (n=154)	
Мужчины, n (%)	280 (58,9)	92 (54,8)	96 (62,7)	92 (59,7)	0,3495
Возраст, лет	64,0 (58,3-70,0)	63,0 (58,0-69,0)	64,0 (57,0-71,0)	65,5 (61,0-70,0)	0,1017
Анамнез ФП, мес.	8,0 (2,0-36,5)	8,5 (2,0-36,5)	8,0 (2,0-40,8)	8,0 (2,0-31,0)	0,7815
Артериальная гипертензия, n (%)	338 (71,2)	118 (70,2)	106 (69,3)	114 (74,0)	0,4630
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	62 (13,1)	14 (8,3)	18 (11,8)	30 (19,5)	0,0032
Сердечная недостаточность, n (%)	34 (7,2)	11 (6,5)	8 (5,2)	15 (9,7)	0,2792
Сахарный диабет, n (%)	96 (20,2)	33 (19,6)	24 (15,7)	39 (25,3)	0,2202
Инсульт в анамнезе, n (%)	40 (8,4)	13 (7,7)	17 (11,1)	10 (6,5)	0,7146
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -CASC, баллы	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,0941
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,80 (26,8-33,45)	29,1 (25,8-32,9)	29,5 (26,8-33,1)	30,9 (27,8-35,1)	0,0104
Толщина ЭЖПЖ, мм	7,90 (7,30-8,50)	7,50 (6,80-8,00)	7,80 (7,30-8,23)	8,30 (7,90-9,10)	<0,0001
Толщина ЭЖЛП, мм	7,85 (7,10-8,45)	6,90 (6,55-7,15)	7,90 (7,65-8,01)	8,80 (8,50-9,15)	<0,0001
ПОАК, n (%)	442 (93,1)	158 (94,0)	141 (92,2)	143 (92,9)	0,6653
АКТ более 3 нед., n (%)	299 (62,9)	108 (64,3)	96 (62,7)	95 (61,7)	0,6287
Тромб в УЛП, n (%)	42 (8,8)	0 (0,0)	2 (1,3)	40 (26,0)	<0,0001
Кровоток в УЛП, см/с	31,0 (24,0-38,0)	32,0 (26,0-39,0)	31,0 (25,0-37,3)	29,0 (23,0-37,0)	0,0120
— у больных без тромба	32,0 (25,8-39,0)	32,0 (26,0-39,0)	31,0 (26,0-37,8)	31,5 (25,0-40,0)	0,9514

**Примечание:** данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) или абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%).

**Сокращения:** АКТ — антикоагулянтная терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖЛП — эпикардиальный жир левого предсердия, ЭЖПЖ — эпикардиальный жир правого желудочка.

пространенностей и отношения шансов представлены с их 95% доверительными интервалами (ДИ). Для изучения связи между толщиной ЭЖЛП и другими учитываемыми переменными пациенты были разделены на 3 группы, границами между которыми служили значения 33-го и 67-го перцентилей толщины ЭЖЛП.

Влияние группирующего фактора на числовые переменные оценивалось с помощью теста Джонкхир-Терпстры, а на распределение альтернативных переменных — с помощью трендового критерия Кокрана-Армитиджа (критерия хи-квадрат для тренда). Для изучения взаимосвязи между числовыми переменными

Таблица 2

**Результаты анализа логистической регрессии, отражающие влияние учитываемых показателей на шансы выявления тромба в УЛП**

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	0,6049	0,3204-1,142	0,1211	—	—	—
Возраст, лет	1,006	0,9723-1,041	0,7362	—	—	—
Анамнез ФП, мес.	0,9982	0,9906-1,006	0,6388	—	—	—
Артериальная гипертензия	1,015	0,5033-2,045	0,9676	—	—	—
Ишемическая болезнь сердца	1,955	0,8865-4,313	0,1143	—	—	—
Сердечная недостаточность	3,007	1,223-7,398	0,0277	2,158	0,4791-9,718	0,3165
Сахарный диабет	1,890	0,9419-3,794	0,0837	—	—	—
Инсульт в анамнезе	0,8233	0,2426-2,793	0,7494	—	—	—
СНА <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -CASC, баллы	1,153	0,9442-1,409	0,1653	—	—	—
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	0,9859	0,9318-1,043	0,6165	—	—	—
Толщина ЭЖПЖ, мм	1,382	1,088-1,755	0,0103	0,7459	0,4654-1,196	0,2232
Толщина ЭЖЛП, мм	29,44	11,83-73,24	<0,0001	35,90	11,59-111,2	<0,0001
Прием ПОАК	0,5116	0,1865-1,404	0,2218	—	—	—
АКТ более 3 нед.	1,065	0,5504-2,063	0,8505	—	—	—
Кровоток в УЛП, см/с	0,8222	0,7748-0,8724	<0,0001	0,8645	0,8083-0,9246	<0,0001

**Сокращения:** АКТ — антикоагулянтная терапия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖЛП — эпикардиальный жир левого предсердия, ЭЖПЖ — эпикардиальный жир правого желудочка.

ми использовался коэффициент корреляции рангов Спирмена, а для выявления факторов, влияющих на шансы выявления тромба в УЛП, — однофакторный и многофакторный анализ логистической регрессии. Результаты признавались статистически значимыми при вероятности нулевой гипотезы <5% (p<0,05).

**Результаты**

Возраст обследованных больных варьировал от 23 до 88 лет, мужчин было в 1,6 раза больше, чем женщин (табл. 1). Артериальная гипертензия отмечалась у большинства пациентов, сахарный диабет — у каждого пятого. Другие сопутствующие заболевания встречались значительно реже. Индекс массы миокарда варьировал от 17,9 до 56,1 кг/м<sup>2</sup> и у 233 (41,1%) пациентов свидетельствовал о наличии ожирения. Толщина эпикардиального жира ПЖ варьировала от 5,3 до 13,5 мм, толщина ЭЖЛП — от 5,6 до 10,9 мм. Подавляющее большинство больных принимало прямые оральные антикоагулянты: аписабан по 5 мг 2 раза/сут. — 272 (57,3%) пациента, ривароксабан по 20 мг 1 раз/сут. — 138 (29,1%) пациентов, дабигатран по 150 мг 2 раза/сут. — 32 (6,7%) пациента. Варфарин в дозах, обеспечивающих поддержание целевого международного нормализованного отношения (2-3), получали 33 (6,9%) пациента. Продолжительность приема в большинстве случаев превышала 3 нед. Тромб в УЛП выявлен у 42 (8,8%) больных. Скорость изгнания крови из УЛП при наличии в нем тромба варьировала от 4 до 44 см/с, при отсутствии тромба — от 14 до 78 см/с. Медиана скорости кровотока в УЛП при

наличии в нем тромба была на 12,0 см/с (95% ДИ: 9,0-15,0) ниже, чем при его отсутствии.

В зависимости от толщины ЭЖЛП обследованные больные были разделены на 3 группы, границами между которыми служили значения 33-го (P<sub>33</sub>=7,4 мм) и 67-го перцентилей (P<sub>67</sub>=8,2 мм) толщины ЭЖЛП. В 1 группу вошли 168 больных с толщиной ЭЖЛП от 5,6 до 7,4 мм включительно, во 2 группу — 153 пациента с толщиной ЭЖЛП от 7,45 до 8,2 мм, в 3 группу — 154 пациента с толщиной ЭЖЛП от 8,25 до 10,9 мм (табл. 1). Как следует из представленных в таблице данных, выделенные группы не различались по возрасту, половому составу и распространенности сопутствующей патологии, за исключением ишемической болезни сердца, распространенность которой возрастала от 1-й группы к 3-й.

Во всех выделенных группах больные получали идентичную антикоагулянтную терапию, однако частота выявления тромбоза УЛП возрастала от нуля в 1 группе до 26% в 3 группе. Тромб в УЛП был выявлен у 2 (0,62%) из 321 пациента с толщиной ЭЖЛП не более 8,2 мм и у 40 (25,97%) из 154 пациентов с толщиной ЭЖЛП ≥8,25 мм (p<0,0001). Таким образом, распространенность тромбоза УЛП у больных с толщиной ЭЖЛП >8,2 мм была в 41,7 (95% ДИ: 10,2-170,2) раза выше, чем у больных с меньшей толщиной ЭЖЛП.

Можно полагать, что относительно низкая скорость изгнания крови из УЛП у больных 3 группы связана с высокой распространенностью тромбоза, поскольку у больных без тромба в УЛП межгрупповых различий по скорости изгнания крови не отмечалось.

Корреляционный анализ, выполненный отдельно в подгруппах больных с тромбом и без тромба в УЛП, также не выявил связи между толщиной ЭЖЛП и скоростью изгнания крови из УЛП. У больных без тромба в УЛП коэффициент корреляции между толщиной ЭЖЛП и скоростью кровотока равен 0,035 (-0,059-0,129),  $p=0,4648$ , у больных с тромбом в УЛП — -0,089 (-0,383-0,221),  $p=0,5757$ .

Анализ однофакторной логистической регрессии показал, что наличие ХСН повышает шансы выявления тромба в УЛП в 3,0 раза, увеличение толщины эпикардального жира ПЖ на 1 мм — в 1,38 раза, а увеличение толщины ЭЖЛП на 1 мм — в 29,4 раза. Увеличение скорости кровотока в УЛП на 1 см/с снижает шансы тромбоза в 1,22 раза (табл. 2). Переменные, продемонстрировавшие статистически значимое влияние на шансы выявления тромба в УЛП, были включены в анализ множественной логистической регрессии. Как следует из представленных в таблице 2 данных, толщина ЭЖЛП и скорость кровотока оказывают независимое статистически значимое влияние на шансы выявления тромба в УЛП, толщина эпикардального жира ПЖ и ХСН независимого влияния на шансы тромбоза не продемонстрировали. Можно полагать, что в однофакторном анализе влияние толщины эпикардального жира ПЖ на шансы тромбоза было опосредовано связью эпикардального жира ПЖ с толщиной ЭЖЛП ( $r_s=0,472$ ;  $p<0,0001$ ), а влияние ХСН — связью со скоростью кровотока в УЛП ( $r_s=-0,157$ ;  $p=0,0006$ ).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных персистирующей ФП увеличение толщины ЭЖЛП ассоциируется с возрастанием распространенности тромбоза УЛП, но не влияет на скорость изгнания из него крови.

### Обсуждение

В настоящей работе для оценки количества эпикардального жира, прилежащего к миокарду ЛП, использовалось среднее значение толщины МПП и толщины левого бокового гребня, условно названное толщиной ЭЖЛП. Исследование показало, что у больных персистирующей неклапанной ФП увеличение толщины ЭЖЛП на 1 мм ассоциируется с возрастанием шансов выявления тромба УЛП в 36 раз. Как отмечалось выше, в литературе не представлено результатов аналогичных исследований, выполненных с использованием более точных методик измерения количества ЭЖЛП, т.е. КТ или МРТ. Однако связь между количеством ЭЖЛП, измеренным при КТ, и вероятностью развития кардиоэмболического инсульта у больных ФП была продемонстрирована в уже упоминавшемся исследовании Tsao НМ, et al. [5]. По мнению авторов этого исследования, увеличение количества ЭЖЛП повышает риск развития тромбоза, что, в свою очередь, повышает вероятность

кардиоэмболического инсульта. Результаты настоящего исследования вполне согласуются с этой гипотезой.

В исследовании Tsao НМ, et al. [5] была выявлена отрицательная корреляция между объемом ЭЖЛП и фракцией опорожнения УЛП ( $r=-0,464$ ,  $p<0,001$ ), что, по мнению авторов, свидетельствует о снижении скорости кровотока в УЛП при увеличении количества окружающего его эпикардального жира. Снижение скорости кровотока в УЛП способствует тромбообразованию, чем и объясняется связь между количеством ЭЖЛП и риском кардиоэмболического инсульта. Отрицательная корреляция между объемом ЭЖЛП и скоростью кровотока в УЛП ( $r=-0,414$ ;  $p<0,001$ ) была выявлена и в исследовании Shao Y, et al. [10], в котором объем ЭЖЛП измерялся при КТ, а скорость кровотока — при ЧП-ЭхоКГ. Однако в настоящем исследовании связи между толщиной ЭЖЛП и скоростью кровотока не выявлено ни при наличии тромба в УЛП ( $r_s=-0,089$ ;  $p=0,5757$ ), ни при его отсутствии ( $r_s=0,035$ ;  $p=0,4648$ ).

Противоречие между результатами настоящего и упомянутых выше исследований можно объяснить тем, что в исследовании Tsao НМ, et al. [5] все пациенты, а в исследовании Shao Y, et al. [10] большинство пациентов были обследованы на фоне синусового ритма. При синусовом ритме изгнание крови из УЛП обусловлено его сокращением, сила которого зависит от состояния миокарда, в частности, от выраженности фиброза, в развитии которого важную роль играет эпикардальное ожирение [11, 12]. По мнению Shao Y, et al. [10], именно так реализуется выявленная ими связь между количеством ЭЖЛП и скоростью кровотока в УЛП: увеличение количества ЭЖЛП ведет к развитию фиброза миокарда, что служит причиной снижения его сократительной способности и уменьшения скорости изгнания крови из УЛП. В настоящей работе скорость кровотока в УЛП измерялась на фоне ФП, при которой обмен кровью между полостью ЛП и его ушком обеспечивается за счет некоординированных сокращений различных участков миокарда, что, по всей видимости, нивелирует влияние сократительной способности миокарда на скорость изгнания крови из УЛП. Поэтому в настоящей работе, в отличие от рассмотренных выше исследований, не выявлено влияния толщины ЭЖЛП на скорость изгнания крови из УЛП. Отсутствие такого влияния ставит вопрос о механизме взаимосвязи между количеством эпикардального жира, прилежащего к предсердному миокарду, и тромбозом УЛП.

Выше отмечалось, что в развитии фиброза предсердий важную роль играют жировая инфильтрация миокарда и провоспалительные цитокины, продуцируемые эпикардальным жиром [11, 12]. Учитывая анатомическую близость эпикардального жира и эндокарда УЛП (толщина миокарда УЛП не превышает 1 мм), можно предположить, что продуци-

руемые адипоцитами интерлейкины повреждают не только миокард, но и эндокард УЛП, что способствует образованию тромба в его полости. Эта гипотеза позволяет объяснить, почему увеличение толщины ЭЖЛП у больных ФП не ведет к снижению скорости изгнания крови из УЛП, но ассоциируется с возрастанием частоты выявления в нем тромба.

Высказанная гипотеза согласуется с концепцией предсердной кардиомиопатии, под которой понимают совокупность структурных, функциональных и электрофизиологических изменений миокарда предсердий различного происхождения, способных привести к появлению клинической симптоматики [13]. Одним из клинических проявлений предсердной кардиомиопатии служит ФП [14], другим — предсердный тромбоз, в частности, тромбоз УЛП [15]. Причем эти проявления предсердной кардиомиопатии могут быть не связаны между собой, т.е. ФП является не причиной тромбоза, а всего лишь маркером тяжелой предсердной кардиомиопатии, которая и служит причиной тромбообразования [15]. Тезис об отсутствии причинно-следственной связи между ФП и предсердным тромбозом кажется спорным, но представление о роли сопряженных с предсердной кардиомиопатией изменений эндокарда в развитии тромбоза УЛП вполне согласуется с результатами настоящего исследования.

### Литература/References

- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2707. Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2707. doi:10.15829/1728-8800-2020-2707.
- Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4872. (In Russ.) Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-25. (In Russ.) Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Эпикардиальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):316-25. doi:10.14341/omet12614.
- Van Rosendaal AR, Jeff M Smit JM, El'Mahdiui M, et al. Association between left atrial epicardial fat, left atrial volume, and the severity of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2022;24(8):1223-8. doi:10.1093/europace/euac031.
- Tsao HM, Hu WC, Tsai PH, et al. The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3260. doi:10.1097/MD.0000000000003260.
- Lopez-Candales A, Grewal H, Katz W. The importance of increased interatrial septal thickness in patients with atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Echocardiography*. 2005;22(5):408-14. doi:10.1111/j.1540-8175.2005.04088.x.
- Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, et al. The intrusive nature of epicardial adipose tissue as revealed by cardiac magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2019;29(2):45-51. doi:10.4103/jcecho.jcecho\_22\_19.
- Vasilkova TN, Mischenko TA. Recent assessment methods of epicardial adipose tissue. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):46-57. (In Russ.) Василькова Т.Н., Мищенко Т.А. Современные методы оценки эпикардиальной жировой ткани. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(1):46-57. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57.

**Ограничения исследования.** В настоящем исследовании для оценки количества ЭЖЛП использовалось среднее значение толщины МПП и левого бокового гребня ЛП. Сопоставление результатов настоящего исследования с данными литературы позволяет считать, что этот показатель адекватно отражает общее количество ЭЖЛП, однако это предположение требует доказательства путем прямого сравнения данных, полученных при ЧП-ЭхоКГ, с результатами одного из референтных методов, т.е. с результатами определения объема ЭЖЛП с помощью МРТ или КТ.

### Заключение

Толщина ЭЖЛП, рассчитанная как среднее значение толщины МПП и левого бокового гребня, может быть использована при изучении взаимосвязи между эпикардиальным ожирением и тромбозом УЛП у больных ФП. У больных персистирующей неклапанной ФП с толщиной ЭЖЛП >8,2 мм тромбоз УЛП встречается более чем в 40 раз чаще, чем у больных с меньшей толщиной ЭЖЛП. Влияния толщины ЭЖЛП на скорость кровотока в УЛП в настоящем исследовании не выявлено.

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

## Влияние транскатетерной пластики митрального клапана "край-в-край" у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на динамику показателей миокардиальной работы левого желудочка

Макеев М. И., Саидова М. А., Имаев Т. Э.

**Цель.** Изучить динамику сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с тяжелой недостаточностью митрального клапана (МК) с оценкой показателей глобальной продольной деформации (GLS) и работы миокарда ЛЖ на фоне транскатетерной пластики МК "край-в-край" (ТПМК) в течение 12 мес. наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включено 43 пациента с тяжелой митральной регургитацией (МР): 23 пациента функционального генеза (ФМР), 20 пациентов дегенеративного генеза (ДМР). Комплексное эхокардиографическое исследование, включая технологию спекл-трекинг эхокардиографии, выполнялось исходно, через 4-5 дней, 6 и 12 мес. после ТПМК. Проводилась оценка стандартных показателей структурно-функционального состояния ЛЖ, GLS ЛЖ и параметров работы миокарда.

**Результаты.** Ранний послеоперационный период (на 4-5 сут.) характеризовался снижением глобальной конструктивной работы (GCW) в группе ФМР с 977 [684; 1253] до 857 [736; 1488] мм рт.ст.% ( $p=0,038$ ); в группе ДМР с 1458 [1283; 1848] до 1350 [1010; 1488] мм рт.ст.% ( $p=0,011$ ), увеличением глобальной потерянной работы (GWW) в группе ФМР с 177 [130; 280] до 336 [242; 388] мм рт.ст.% ( $p=0,004$ ); в группе ДМР с 128 [81; 172] до 216 [164; 279] мм рт.ст.% ( $p=0,043$ ), что сопровождалось снижением эффективности работы миокарда в группе ФМР с 81,5 [77; 87] до 76 [73; 79]% ( $p=0,021$ ); в группе ДМР с 90 [85; 93] до 82 [79; 85]% ( $p=0,018$ ). К 12 мес. наблюдения отмечалось достоверное увеличение GCW относительно исходных значений в обеих когортах больных: до 1128 [890; 1711] мм рт.ст.% в группе ФМР ( $p=0,048$ ); до 1818 [1478; 2034] мм рт.ст.% в группе ДМР ( $p<0,001$ ). Увеличение GWW в группе ФМР до 255 [214; 363] мм рт.ст.% ( $p=0,024$ ), в группе ДМР до 230 [140; 270] мм рт.ст.% ( $p=0,043$ ). Достоверной положительной динамики GLS ЛЖ в обеих группах выявлено не было.

**Заключение.** Ранний послеоперационный период после ТПМК характеризовался временным ухудшением всех показателей работы миокарда ЛЖ, которые восстанавливались к 6 и 12 мес. наблюдения. Восстановление эффективности работы миокарда к одному году наблюдения отмечалось за счет увеличения GCW. Глобальная продольная деформация миокарда и фракция выброса ЛЖ достоверно не изменялись к 1 году наблюдения по сравнению с исходными значениями.

**Ключевые слова:** эхокардиография, работа миокарда, миокардиальная работа, митральная недостаточность, транскатетерная пластика митрального клапана, MitraClip.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04350372.

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

Макеев М. И.\* — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-4779-5088, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Имаев Т. Э. — д.м.н., г.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5736-5698.

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

ДМР — дегенеративная митральная регургитация, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ТПМК — транскатетерная пластика митрального клапана, ФВ — фракция выброса, ФМР — функциональная митральная регургитация, ЭхоКГ — эхокардиография, GCW — глобальная конструктивная работа, GLS — глобальная продольная деформация, GWI — индекс глобальной работы, GWE — эффективность глобальной работы, GWW — глобальная потерянная работа.

Рукопись получена 09.10.2023

Рецензия получена 10.02.2024

Принята к публикации 10.03.2024



**Для цитирования:** Макеев М. И., Саидова М. А., Имаев Т. Э. Влияние транскатетерной пластики митрального клапана "край-в-край" у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на динамику показателей миокардиальной работы левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5634. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5634. EDN MCLAWO

## Influence of mitral transcatheter edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation on left ventricle function

Makeev M. I., Saidova M. A., Imaev T. E.

**Aim.** To study the changes of left ventricular (LV) contractile function in patients with severe mitral valve (MV) insufficiency with assessment of global longitudinal strain (GLS) indicators and LV myocardial function after the mitral transcatheter edge-to-edge repair (TEER) within 12-month follow-up.

**Material and methods.** The study consisted of 43 patients with severe mitral regurgitation (MR) as follows: 23 patients with functional MR (FMR), 20 patients with degenerative MR (DMR). A comprehensive echocardiographic study, including speckle tracking echocardiography, was performed at baseline, 4-5 days, 6 and 12 months after TEER. Standard structural and functional indicators of the LV, LV GLS and myocardial performance parameters were assessed.

**Results.** The early postoperative period (4-5 days) was characterized by a decrease in global constructive work (GCW) (FMR group — from 977 [684; 1253]

to 857 [736; 1488] mm Hg%, ( $p=0,038$ ); DMR group — from 1458 [1283; 1848] to 1350 [1010; 1488] mm Hg% ( $p=0,011$ ), an increase in global wasted work (GWW) (FMR group — from 177 [130; 280] to 336 [242; 388] mm Hg% ( $p=0,004$ ); DMR group — from 128 [81; 172] to 216 [164; 279] mm Hg% ( $p=0,043$ )), which was accompanied by a decrease in myocardial efficiency (FMR group — from 81,5 [77; 87] to 76 [73; 79]%, ( $p=0,021$ ); DMR group — from 90 [85; 93] to 82 [79; 85]%, ( $p=0,018$ )). After 12-month follow-up, there was a significant increase in GCW relative to the initial values in both cohorts of patients as follows: FMR group — to 1128 [890; 1711] mm Hg% ( $p=0,048$ ); DMR group — to 1818 [1478; 2034] mm Hg% ( $p<0,001$ ). There was also an increase in GWW in the FMR group to 255 [214; 363] mm Hg% ( $p=0,024$ ) and in the DMR group to 230 [140; 270] mm Hg% ( $p=0,043$ ). There were no significant improvement of LV GLS in both groups.

**Conclusion.** The early postoperative period after TEER was characterized by a temporary deterioration in all LV performance parameters, which recovered by 6 and 12 months of follow-up. Myocardial function restoration by one year of follow-up was noted due to an increase in GCW. LV GLS and ejection fraction did not change significantly by 1 year of follow-up compared to baseline values.

**Keywords:** echocardiography, myocardial function, myocardial work, mitral regurgitation, mitral transcatheter repair, MitraClip.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04350372.

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

Makeev M.I.\* ORCID: 0000-0002-4779-5088, Saidova M.A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Imaev T.E. ORCID: 0000-0002-5736-5698.

\*Corresponding author:  
makeevmax@yandex.ru

**Received:** 03.10.2023 **Revision Received:** 10.02.2024 **Accepted:** 10.03.2024

**For citation:** Makeev M. I., Saidova M. A., Imaev T. E. Influence of mitral transcatheter edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation on left ventricle function. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5634. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5634. EDN MCLAWO

### Ключевые моменты

- С помощью новой эхокардиографической технологии проведен анализ показателей работы миокарда у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью на фоне транскатетерной пластики митрального клапана "край-в-край" в раннем и отдаленном периоде наблюдения.
- Выявлено ухудшение всех показателей работы миокарда в раннем послеоперационном периоде с последующим их улучшением к 6 мес. наблюдения.
- Успешно проведенная транскатетерная пластика митрального клапана "край-в-край" опосредованно оказывает положительное влияние на функциональное состояние миокарда левого желудочка через 12 мес. после вмешательства.

Оценка сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) является одной из важных задач у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, которым планируется коррекция клапанного порока сердца. Традиционным и наиболее изученным показателем является фракция выброса (ФВ), измеренная в двух плоскостях с использованием метода дисков [1]. На сегодняшний момент данный параметр является определяющим при принятии решения, особенно, у пациентов с функциональным генезом митральной регургитации (МР) [2]. Однако было показано, что у пациентов с хронической недостаточностью митрального клапана (МК) ФВ может неточно отражать истинную сократимость ЛЖ [3] и, как правило, переоценивается. Необходимо принять во внимание, что данный показатель рассчитывается из величин диастолического и систолического объемов ЛЖ, не учитывает объем крови, выбрасываемый в полость с меньшим давлением — левое предсердие, и не способствует поддержке нормального антеградного ударного объема. Вместе с тем стратификация паци-

### Key messages

- Using novel echocardiographic technology, an analysis of myocardial performance parameters was carried out in patients with severe mitral regurgitation after mitral transcatheter edge-to-edge repair in the early and long-term period of observation.
- A deterioration in all myocardial function parameters was revealed in the early postoperative period, followed by their improvement by 6 months of follow-up.
- Successfully performed mitral transcatheter edge-to-edge repair indirectly has a positive effect on left ventricular function 12 months after the intervention.

ентов по ФВ ЛЖ из исследований COAPT и MITRA FR не выявила пациентов с максимальной выгодой после транскатетерной пластики МК "край-в-край" (ТПМК). Глобальная продольная деформация (GLS) ЛЖ, оцениваемая с помощью технологии спектрекинг эхокардиографии (ЭхоКГ), оказалась более чувствительной к изменениям механики ЛЖ, чем ФВ ЛЖ и была связана со смертностью от всех причин у пациентов с тяжелой МР [4, 5]. Однако GLS не учитывает влияние постнагрузки на ЛЖ, которой отводится немалая роль в прогрессировании МР [6]. Потому перспективным представляется изучение нового метода оценки сократительной функции ЛЖ на основе построения кривой давление-деформация и расчета показателей глобальной работы миокарда. Этот подход позволяет провести детальную оценку сегментарной и глобальной функции ЛЖ, учитывая постнагрузку, а также оценить влияние ТПМК на механику и энергетику миокарда ЛЖ как в раннем послеоперационном периоде, так и спустя время после вмешательства. В физическом смысле работа определяется как сила, приложенная на перемещение объекта, в то время как работа миокарда в эхо-

кардиографическом выражении рассчитывается как внутрижелудочковое давление, приложенное к деформации [7]. Данный метод уже изучен у пациентов с различной нозологией, в т.ч. с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, как на фоне ресинхронизирующей терапии, так и модуляции сердечной сократимости [8-10]. Однако у пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, особенно, на фоне ТПМК, в литературе такие работы единичны.

Цель: изучить динамику показателей сократительной функции ЛЖ у пациентов с симптомной тяжелой недостаточностью МК с оценкой GLS и показателей миокардиальной работы ЛЖ на фоне длительного наблюдения после ТПМК.

### Материал и методы

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, зарегистрированной в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04350372) и клинической апробации (2020-5-16\_ФГБУ\_НМИЦ\_Кардиологии), проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол научно-исследовательской работы одобрен этическим комитетом, номер протокола 248 от 24.07.2019. Все пациенты подписали информированное согласие до включения в исследование. Проспективно включено 43 пациента с тяжелой и симптомной выраженной МР ( $\geq 3$  степени) высокого хирургического риска. Критериями исключения являлись сопутствующий клапанный порок сердца, требующий хирургического вмешательства, в т.ч. митральный и аортальный стеноз любой степени выраженности, ФВ ЛЖ  $< 30\%$ , техническая невозможность проведения ТПМК, отказ пациента от вмешательства. Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом приборе экспертного уровня Vivid E9, (GE, Норвегия) с использованием матричного датчика M5S-D в положении пациента на левом боку с одномоментной электрокардиографией-синхронизацией во II модифицированном отведении.

Методика оценки работы миокарда ЛЖ основывалась на построении петли "давление-деформация", для чего проводилось измерение артериального давления на правом плече в положении лежа на спине в начале исследования автоматическим сфигмоманометром Little Doctor LD51U, предварительно прошедшим сравнение с эталонным тонометром в профильной лаборатории, и записывались двумерные серошкальные изображения в стандартных четырех-, двух- и трехкамерных проекциях при частоте кадров  $> 60$  кадр/с. Постобработка осуществлялась в авто-

Таблица 1

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Количество пациентов (N=43)
Возраст (лет)	73 [64; 82]
Пол (мужчины/женщины), абс., %	25 (58,1)/18 (41,9)
Генез МР (ФМР/ДМР), абс. (%)	23 (53,5)/20 (46,5)
ГБ, абс. (%)	30 (69,8)
ФП, абс. (%)	31 (58,1)
ИБС, ПИКС, абс. (%)	25 (65,1), 23 (53,5)
КШ, абс. (%)	10 (23,3)
ИВСУ, абс. (%)	12 (27,9)

**Сокращения:** ГБ — гипертоническая болезнь, ДМР — дегенеративная митральная регургитация, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВСУ — имплантированные внутрисердечные устройства, КШ — коронарное шунтирование, МР — митральная регургитация, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФМР — функциональная митральная регургитация, ФП — фибрилляция предсердий.

номном режиме на рабочей станции EchoPac (Version 206, GE Medical Health). GLS ЛЖ оценивалась в трех проекциях полуавтоматически с помощью программного обеспечения AFI, при необходимости корректировалась граница эндокард-кровь и ширина зоны интереса. Работа миокарда определялась как функция времени на протяжении всего кардиоцикла по записям деформации и расчетного давления в ЛЖ, приравненного к среднему значению трехкратного измерения на плечевой артерии. Автоматически строилась кривая давления ЛЖ с коррекцией временных интервалов изоволюмической фазы и фазы выброса. Рассчитывались следующие значения работы миокарда ЛЖ: индекс глобальной работы (GWI, global work index) — работа, которую совершает ЛЖ за период времени от закрытия до открытия МК, соответствует площади петли давление-деформация; глобальная конструктивная работа (GCW, global constructive work) — работа, затрачиваемая на укорочение волокон в систолу и удлинение во время изоволюмического расслабления; глобальная потерянная работа (GWW, global wasted work) — работа, выполняемая во время удлинения волокон в систолу и укорочения при изоволюметрическом расслаблении; эффективность глобальной работы (GWE, global work efficiency) — отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США), StatTech v. 3.1.3 (ООО "Статтех", Россия). Качественные величины представлены как абсолютные значения (n) и процент от выборки. Распределение выборки оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные величины представлены как медиана и квартили — Me [Q1; Q3]. Степень МР представлена как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. При анализе количественных ве-

Таблица 2

Исходные ЭхоКГ данные в изучаемых группах

Показатель	ФМП (n=23)	ДМП (n=20)	p-value
КДО ЛЖ, мл	211 [125; 222]	140 [102; 163]	0,019
КСО ЛЖ, мл	127 [63; 154]	61 [37; 73]	0,003
ФВ ЛЖ, %	40 [33; 50]	52 [50; 62]	<0,001
Степень МР	3,3±0,45	3,7±0,54	0,007
GLS ЛЖ, %	-10,1 [-12,5; -7,5]	-15,5 [-17,7; -13,8]	0,003

**Примечание:** p<0,05. Степень МР представлена как среднее значение ± стандартное отклонение.

**Сокращения:** ДМП — дегенеративная митральная регургитация, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса, ФМП — функциональная митральная регургитация, GLS — глобальная продольная деформация.

личин использовались U-критерий Манна-Уитни, Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма-Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов.

Дооперационное ЭхоКГ исследование проводилось на фоне максимально возможной компенсации сердечной недостаточности. Исходные значения изучаемых показателей представлены в таблицах 2 и 3.

Пациенты были разделены на две группы по генезу митральной недостаточности: функционального генеза (ФМП) и дегенеративного генеза (ДМП). При сравнении исходных показателей выявлены статистически значимые различия объемных показателей и ФВ ЛЖ между группами. GLS была достоверно выше в когорте ДМП: -15,5 [-17,7; -13,8]% vs -10,1 [-12,5; -7,5]% в группе ФМП, p=0,003. Степень митральной недостаточности также преобладала у пациентов с ДМП (p=0,007). При анализе миокардиальной работы ЛЖ выявлены статистически значимые различия всех показателей с более низкими значениями GCW, GWI и GWE и более высоким значением GWW в группе ФМП. Несмотря на относительно сохранную ФВ ЛЖ 52 [50; 62]%, у пациентов с ДМП выявлено снижение показателей конструктивной работы до 1458 [1283;

Таблица 3

Исходные значения показателей миокардиальной работы ЛЖ в изучаемых группах

Показатель	ФМП (n=23)	ДМП (n=20)	p-value	Референсные значения, адаптировано из [11]
GCW, мм рт.ст.%	977 [684; 1253]	1458 [1283; 1848]	0,004	1582-2881
GWW, мм рт.ст.%	177 [130; 280]	128 [81; 172]	0,04	53-122,2
GWI, мм рт.ст.%	754 [488; 899]	1137 [980; 1510]	0,003	1292-2505
GWE, %	81,5 [77; 87]	90 [85; 93]	0,001	94-97

**Примечание:** p<0,05.

**Сокращения:** ДМП — дегенеративная митральная регургитация, ФМП — функциональная митральная регургитация, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа.

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ показателей в группе с ФМП

Показатель	Исходно	4-5 сут.	p-value	6 мес.	p-value*	12 мес.	p-value**
КДО ЛЖ, мл	211 [125; 222]	188 [102; 231]	>0,05	176 [106; 238]	>0,05	196 [101; 234]	>0,05
КСО ЛЖ, мл	127 [63; 154]	107 [57; 156]	>0,05	110 [48; 140]	>0,05	125 [51; 148]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	40 [33; 50]	37 [33; 48]	>0,05	40 [37; 50]	>0,05	42 [35; 54]	>0,05
Степень МР	3,3±0,45	2,1±0,43	<0,001	2,1±0,4	<0,001	2,2±0,56	<0,001
GLS ЛЖ, %	-10,1 [-12,5; -7,5]	-8,9 [-11,4; -6,8]	>0,05	-10,8 [-12,2; -8,4]	>0,05	-10,3 [-12,3; -8]	>0,05
GCW, мм рт.ст.%	977 [684; 1253]	857 [736; 1488]	0,038	1105 [924; 1514]	0,073	1128 [890; 1711]	0,047
GWW, мм рт.ст.%	177 [130; 280]	336 [242; 388]	0,004	235 [209; 321]	0,003	255 [214; 363]	0,024
GWI, мм рт.ст.%	754 [488; 899]	678 [550; 926]	>0,05	816 [555; 1083]	0,045 <sup>#</sup>	806 [553; 1229]	0,062
GWE, %	81,5 [77; 87]	76 [73; 79]	0,021	81 [78; 85]	0,008 <sup>#</sup>	82 [77; 86]	0,017 <sup>#</sup>

**Примечание:** p — сравнение показателей на 4-5 сут. после операции с исходными значениями, p\* — сравнение показателей через 6 мес. с исходными значениями, p\*\* — сравнение показателей через 12 мес. с исходными значениями, # — сравнение показателя с послеоперационным значением. Цветом выделены значения p<0,05. Степень МР представлена как среднее значение ± стандартное отклонение.

**Сокращения:** КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса, ФМП — функциональная митральная регургитация, GLS — глобальная продольная деформация, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа.

Таблица 5

## Динамика ЭхоКГ показателей в группе с ДМР

Показатель	Исходно	4-5 сут.	p-value	6 мес.	p-value*	12 мес.	p-value**
КДО ЛЖ, мл	140 [102; 163]	114 [90; 125]	0,018	109 [81; 132]	0,016	102 [88; 140]	0,013
КСО ЛЖ, мл	61 [37; 73]	54 [46; 72]	>0,05	50 [34; 62]	>0,05	46 [30; 66]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	52 [50; 62]	49 [42; 56]	0,018	55 [45; 62]	>0,05	56 [51; 62]	0,027#
Степень МР	3,7±0,54	2,1±0,49	<0,001	2,2±0,45	0,002	2,4±0,68	0,039
GLS ЛЖ, %	-15,5 [-17,7; -13,8]	-11,7 [-15,4; -8,8]	0,003	-12,8 [-17,1; -11,7]	>0,05	-16,1 [-18,2; -13,6]	0,003#
GCW, мм рт.ст.%	1458 [1283; 1848]	1350 [1010; 1488]	0,011	1500 [1238; 1832]	0,045#	1818 [1478; 2034]	<0,001
GWW, мм рт.ст.%	128 [81; 172]	216 [164; 279]	0,043	228 [188; 259]	0,043	230 [140; 270]	0,043
GWI, мм рт.ст.%	1137 [980; 1510]	850 [471; 1265]	0,027	942 [657; 1278]	0,033#	1258 [826; 1489]	0,029
GWE, %	90 [85; 93]	82 [79; 85]	0,018	86 [86; 89]	>0,05	88 [83; 91]	0,016#

**Примечание:** p — сравнение показателей на 4-5 сут. после операции с исходными значениями, p\* — сравнение показателей через 6 мес. с исходными значениями, p\*\* — сравнение показателей через 12 мес. с исходными значениями, # — сравнение показателя с послеоперационным значением. Цветом выделены значения p<0,05. Степень митральной регургитации представлена как среднее значение ± стандартное отклонение.

**Сокращения:** ДМР — дегенеративная митральная регургитация, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МР — митральная регургитация, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа.

1848] мм рт.ст.%, индекса работы миокарда до 1137 [980; 1510] мм рт.ст.%, а также эффективности работы до 90 [85; 93]% относительно референсных значений.

Динамика показателей структурно-функционального ремоделирования ЛЖ по группам представлена в таблицах 4 и 5.

В раннем послеоперационном периоде, на фоне эффективной коррекции МР в обеих группах больных, отмечалось уменьшение конечного диастолического объема, достигающее статистической значимости у пациентов с ДМР, без достоверной динамики конечного систолического объема, что сопровождалось снижением ФВ ЛЖ. Резкое снижение преднагрузки на ЛЖ сопровождалось ухудшением GLS ЛЖ в группе ФМР с -10,1 [-12,5; -7,5]% до -8,9 [-11,4; -6,8]%, p>0,05; а в группе ДМР с -15,5 [-17,7; -13,8]% до -11,7 [-15,4; -8,8]%, p=0,003, что может свидетельствовать о возрастающем влиянии постнагрузки на ЛЖ. Также отмечено достоверное снижение показателей GCW, GWE в обеих когортах и GWI у пациентов с ДМР.

При последующих ЭхоКГ исследованиях в группе ФМР достоверной динамики объемных показателей, ФВ и GLS ЛЖ выявлено не было. Однако при анализе показателей работы миокарда через 12 мес. отмечалось улучшение сократительной функции ЛЖ в виде статистически значимого увеличения GCW до 1128 [890; 1711] мм рт.ст.% vs 977 [684; 1253] мм рт.ст.% — относительно исходного значения (p=0,047) и GWE до 82 [77; 86] — через 12 мес. vs 76 [73; 79]% — относительно послеоперационного снижения (p=0,017). На рисунках 1 и 2 представлен пример оценки показателей работы миокарда у пациента с исходной ФМР 3 ст. и через 12 мес. после ТПМК. На фоне сохраняющейся МР 1-2 ст. к одному году наблюдения отмечалось трехкратное увеличение GWI с 157 мм рт.ст.% до

471 мм рт.ст.%, увеличение GCW с 398 мм рт.ст.% до 625 мм рт.ст.% и GWE с 54% до 66%. В группе ДМР через 12 мес. после ТПМК отмечалось обратное ремоделирование и улучшение функции ЛЖ, за счет достоверного уменьшения конечного диастолического объема и увеличения ФВ, статистически значимого увеличения GLS, GWE относительно послеоперационного снижения, а также увеличения GCW и GWI по сравнению с исходными значениями (табл. 5).

## Обсуждение

ТПМК "край-в-край" — это уникальное вмешательство, позволяющее, с одной стороны, эффективно проводить коррекцию тяжелой МР у пациентов старческого возраста и больных крайне высокого хирургического риска, а с другой — представляет собой модель для изучения острых гемодинамических изменений. Данная модель позволяет оценить механику и энергетику ЛЖ в условиях гемодинамической перестройки после ТПМК без влияния стернотомии, кардиopleгии и искусственного кровообращения на функцию ЛЖ. Появление метода неинвазивной оценки работы миокарда открывает широкие перспективы в этом направлении. Однако на сегодняшний момент количество работ по изучению этой методики у пациентов после ТПМК крайне мало, большинство из них ретроспективные, а некоторые носят противоречивый характер [12, 13].

Наше исследование демонстрирует не только эффективность коррекции МР, сохраняющуюся на протяжении 12 мес. наблюдения, но и улучшение сократительной функции ЛЖ в обеих когортах пациентов.

Обращало на себя внимание достоверное увеличение потерянной работы миокарда в обеих группах больных как в раннем послеоперационном, так

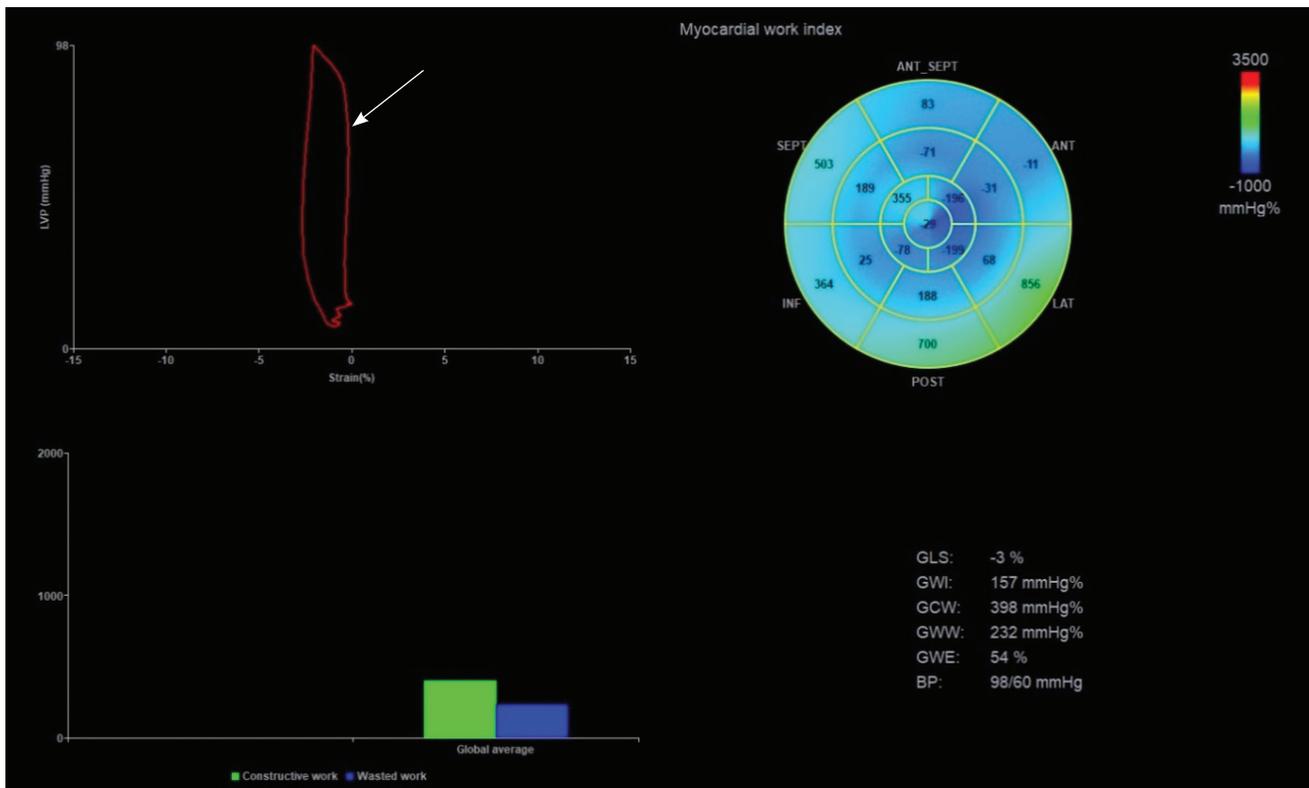


Рис. 1. Пример оценки показателей работы миокарда с построением петли давление-деформация исходно.

Примечание: стрелкой указана петля давление-деформация.

Сокращения: BP (blood pressure) — артериальное давление, GLS — глобальная продольная деформация, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа.

Таблица 6

Динамика GWW в зависимости от ремоделирования ЛЖ

Полость ЛЖ	GWW (исходно), мм рт.ст.%	GWW (4-5 сут.), мм рт.ст.%	p-value	GWW (6 мес.), мм рт.ст.%	p-value *	p-value#	GWW (12 мес.), мм рт.ст.%	p-value**	p-value <sup>1</sup>
Не расширенный ЛЖ	188 [144; 280]	240 [201; 389]	0,009	228 [195; 335]	0,09	0,77	239 [172; 310]	0,21	0,42
Расширенный ЛЖ	172 [80; 172]	277 [212; 346]	0,001	235 [194; 267]	0,024	0,35	260 [166; 286]	0,002	0,48

Примечание: p — сравнение показателей на 4-5 сут. после операции с исходными значениями, p\* — сравнение показателей через 6 мес. с исходными значениями, p\*\* — сравнение показателей через 12 мес. с исходными значениями, p# — сравнение показателей через 6 мес. с послеоперационными значениями, p<sup>1</sup> — сравнение показателей через 12 мес. с послеоперационными значениями. Цветом выделены значения p<0,05.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа.

и в отдаленном периоде после вмешательства. На наш взгляд, этот феномен может быть объяснен двумя причинами. Во-первых, сообщалось, что GWW является мерой потери энергии миокардом во время сердечного цикла и связана с ремоделированием ЛЖ у пациентов, в частности подвергающихся сердечной ресинхронизирующей терапии [14]. При изменении геометрии ЛЖ, вследствие его дилатации, перерастяжения саркомеров, утрачивается их архитектура, приводящая в т.ч. к нарушению скручивания [15], увеличению количества нефункционирующих кардиомиоцитов и как следствие к прогрессирующему снижению сократительной способности миокар-

да. В соответствии с этим мы разделили пациентов на две группы (табл. 6) исходя из объемного размера ЛЖ согласно современным рекомендациям по количественной оценке камер сердца [1].

Оказалось, что достоверное увеличение GWW через 6 и 12 мес. после вмешательства отмечалось только у пациентов с расширенной полостью ЛЖ, что согласуется с данными нидерландских коллег у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом [16]. Во-вторых, наличие тяжелой МР способствует более легкому опорожнению ЛЖ в полость с меньшим давлением — левое предсердие, чем в аорту, и количество кардиомиоцитов, совершающих неэффек-

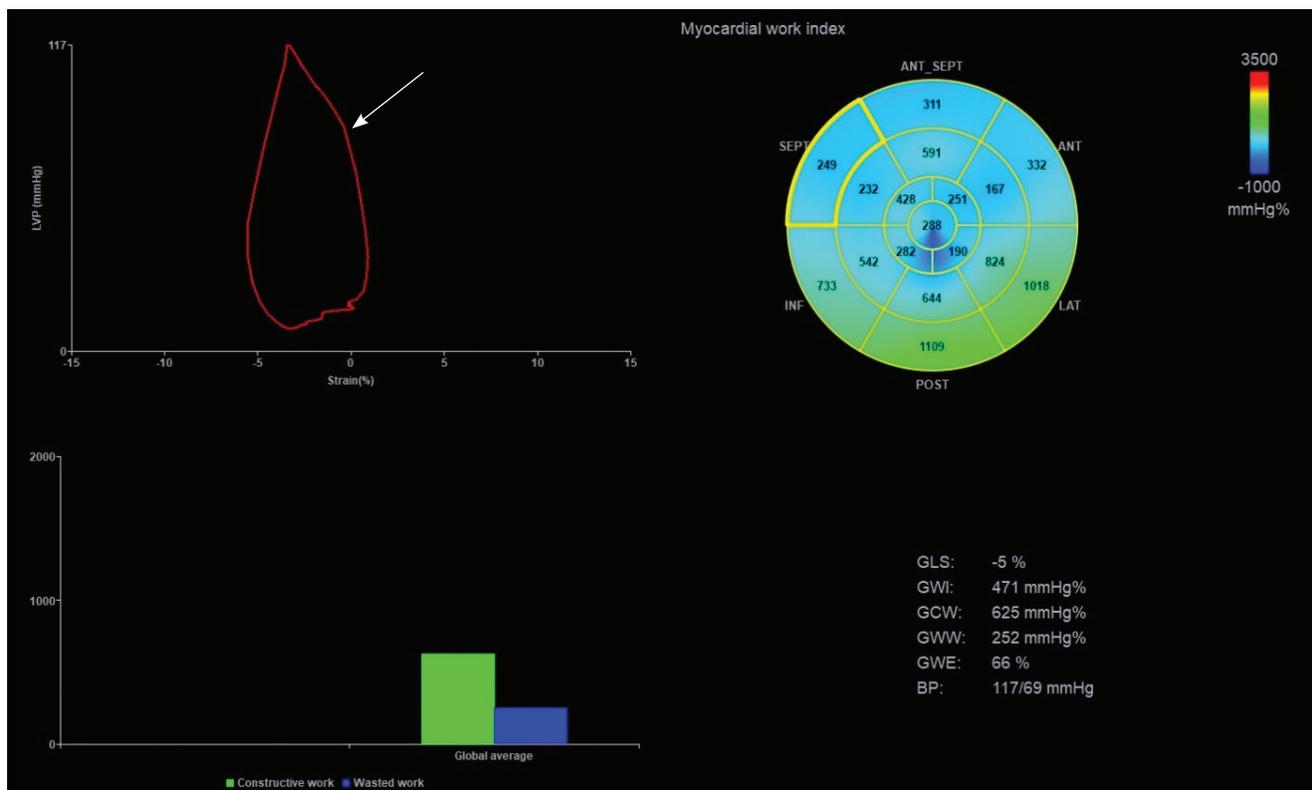


Рис. 2. Пример оценки показателей работы миокарда с построением петли давление-деформация через 12 мес. после ТПМК.

**Примечание:** увеличение площади петли давление-деформация (указана стрелкой).

**Сокращения:** BP (blood pressure) — артериальное давление, GLS — глобальная продольная деформация, GCW (global constructive work) — глобальная конструктивная работа, GWE (global work efficiency) — эффективность глобальной работы, GWI (global work index) — индекс глобальной работы, GWW (global wasted work) — глобальная потерянная работа.

тивную работу, будет меньше. Это объясняет более низкие значения GCW и GWI, но лучшую эффективность работы миокарда у пациентов с тяжелой МР по сравнению с пациентами с легкой степенью МР [17]. После резкого устранения преднагрузки, как в случае успешной ТПМК, объем крови, который необходимо протолкнуть в аорту, значимо увеличивается, что при отсутствии реализации адаптационного механизма (эффекта Франка-Старлинга) в раннем послеоперационном периоде приводит к снижению эффективности миокардиальной работы как за счет увеличения GWW, так и снижения GCW. Чем более выражен эффект коррекции МР, тем больше степень увеличения потерянной работы (GWW) в условиях снижения контрактильности кардиомиоцитов в раннем послеоперационном периоде. Данный факт может быть особенно полезен у пациентов с исходно низкими значениями ФВ ЛЖ и сердечного выброса, что может повлиять на медикаментозную терапию в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, можно предположить, что GWW является одним из показателей эффективности коррекции МР после ТПМК, однако для этого необходимы дальнейшие исследования. Вероятно, именно поэтому значение  $GWW > 300$  мм рт.ст.% было свя-

зано с лучшей выживаемостью у пациентов с ФМР [17]. В последующем эффективность работы миокарда восстанавливалась в первую очередь за счет увеличения GCW: в группе ФМР к 6 мес. наблюдения, в группе ДМР к 1 году наблюдения. При этом степень восстановления GWE будет зависеть как от количества жизнеспособного миокарда ЛЖ, так и исходной тяжести и длительности МР, ее вклада в необратимое ремоделирование миокарда ЛЖ и снижение его сократительной функции.

Насколько нам известно из доступной на сегодняшний момент литературы, это одно из первых исследований, где изучалась механика и энергетика ЛЖ с помощью нового неинвазивного метода оценки работы миокарда в раннем послеоперационном периоде при ТПМК. Отдаленные результаты наблюдения описывались в единичных зарубежных работах [13, 18]. Последующие исследования в этом направлении могут открыть перспективы в лечении с помощью ТПМК остро возникшей тяжелой МР.

**Ограничения исследования.** Ограничением представленного исследования является небольшая группа пациентов, а также исключение пациентов с ФВ ЛЖ  $< 30\%$  согласно протоколу клинического исследования и протоколу клинической апробации.

### Заключение

ТПМК "край-в-край" приводит к снижению GCW, GWI и GWE в раннем послеоперационном периоде, вследствие резкого устранения преднагрузки на ЛЖ, перераспределения выбрасываемого ЛЖ объема крови и увеличения напряжения на стенки ЛЖ в систолу.

Отмечено положительное влияние на сократительную функцию ЛЖ в виде повышения показателя GCW у пациентов после коррекции тяжелой МР различного генеза через 12 мес. наблюдения.

Показатели GCW и GWW могут стать дополнительными маркерами эффективности коррекции МР после ТПМК, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

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

### Литература/References

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524. doi:10.1016/j.rec.2022.05.006.
- Eckberg DL, Gault JH, Bouchard RL, et al. Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 1973;47(6):1252-9. doi:10.1161/01.cir.47.6.1252.
- Namazi F, van der Bijl P, Hirasawa K, et al. Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(7):750-8. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.024.
- Fukui M, Niikura H, Sorajja P, et al. Identification of Subclinical Myocardial Dysfunction and Association with Survival after Transcatheter Mitral Valve Repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(12):1474-80. doi:10.1016/j.echo.2020.07.003.
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
- Papadopoulos K, Özden Tok Ö, Mitrousi K, et al. Myocardial Work: Methodology and Clinical Applications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):573. doi:10.3390/diagnostics11030573.
- Qin Y, Wu X, Wang J, et al. Value of territorial work efficiency estimation in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: a study with non-invasive left ventricular pressure-strain loops. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(4):1255-65. doi:10.1007/s10554-020-02110-1.
- Galli E, Leclercq C, Hubert A, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1010-8. doi:10.1093/ehjci/jex191.
- Dobrovolskaya SV, Saidova MA, Safiullina AA, et al. Evaluation of the effectiveness of the chronic heart failure therapy using the device cardiac contractility modulation according to the new non-invasive method of the myocardium work analysis. *Kardiologija*. 2021;61(12):31-40. (In Russ.) Добровольская С.В., Саидова М.А., Сафиуллина А.А. и др. Оценка эффективности терапии хронической сердечной недостаточности с использованием устройства, модулирующего сердечную сократимость, по данным нового неинвазивного метода анализа работы миокарда. *Кардиология*. 2021; 61(12):31-40. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1849.
- Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-90. doi:10.1093/ehjci/jey188.
- Hubert A, Galli E, Leurent G, et al. Left ventricular function after correction of mitral regurgitation: Impact of the clipping approach. *Echocardiography*. 2019;36(11):2010-8. doi:10.1111/echo.14523.
- Papadopoulos K, Ikonomidis I, Chrissoheris M, et al. MitraClip and left ventricular reverse remodelling: a strain imaging study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1409-18. doi:10.1002/ehf2.12750.
- Galli E, Leclercq C, Fournet M, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):220-30. doi:10.1016/j.echo.2017.10.009.
- 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. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):68-78. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-68-78.
- Lustosa RP, van der Bijl P, El Mahdi M, et al. Noninvasive Myocardial Work Indices 3 Months after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Prevalence and Characteristics of Patients with Postinfarction Cardiac Remodeling. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1172-9. doi:10.1016/j.echo.2020.05.001.
- Yedidya I, Lustosa RP, Fortuni F, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Myocardial Work Indices in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(9):e012142. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.012142.
- Galli E, Hubert P, Leurent G, et al. Acute and Chronic Changes in Myocardial Work Parameters in Patients with Severe Primary Mitral Regurgitation Undergoing Transcatheter Edge-to-Edge Repair. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(3):100. doi:10.3390/jcdd10030100.



## Оценка вероятности тромбоэмболии легочной артерии при помощи модели машинного обучения

Гаврилов Д. В.<sup>1</sup>, Андрейченко А. Е.<sup>1</sup>, Ермак А. Д.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>2</sup>, Гусев А. В.<sup>3</sup>

**Цель.** Разработать и валидировать модель машинного обучения, предназначенную для выявления подозрения на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) по различным клиническим признакам из электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов, обращающихся за амбулаторной и стационарной помощью.

**Материал и методы.** Данные 19730 пациентов из 7 регионов Российской Федерации были взяты для анализа. Период накопления данных ЭМК: с 21.03.2007 по 04.02.2022. В качестве диагностических признаков использованы жалобы, клинические признаки, результаты лабораторных исследований, сопутствующие заболевания. У 1379 пациентов была диагностирована ТЭЛА. Диагностика ТЭЛА была на основании кодов МКБ-10 в заключительном диагнозе случая лечения. Было применено 7 алгоритмов машинного обучения для выполнения задачи диагностики ТЭЛА: XGBoost, LightGBM, CatBoost, Logistic Regression, MLP Classifier, Random Forest Classifier, Gradient Boosting Classifier.

**Результаты.** Модель на основе алгоритма Gradient Boosting Classifier была выбрана для дальнейшей проспективной апробации: чувствительность 0,899 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,864-0,932), специфичность 0,875 (95% ДИ: 0,863-0,86), площадь под ROC-кривой 0,952 (95% ДИ: 0,938-0,964). Наибольшую значимость для предсказания имели признаки: кашель, дыхательные нарушения, креатинин крови, температура тела, общая слабость, частота сердечных сокращений, частота дыхания, отеки, антигипертензивная терапия, сатурация и возраст.

**Заключение.** Обученная модель рассчитана для использования при первичном обращении за медицинской помощью пациентов с жалобами и подозрением на ТЭЛА вне зависимости от вида помощи.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, электронные медицинские карты, машинное обучение, система поддержки клинических решений.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>К-Скай, Петрозаводск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск; <sup>3</sup>ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва, Россия.

Гаврилов Д. В.\* — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Андрейченко А. Е. — руководитель направления искусственного интеллекта, ORCID: 0000-0001-6359-0763, Ермак А. Д. — аналитик данных направления искусственного интеллекта, ORCID: 0000-0002-0513-8557, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Гусев А. В. — к.т.н., эксперт, ORCID: 0000-0002-7380-8460.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dgavrilov@webiomed.ru

АД — артериальное давление, БД — база данных, ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественное новообразование, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, НД — набор данных, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭКГ — электрокардиография, ЭМК — электронные медицинские карты.

Рукопись получена 03.11.2023

Рецензия получена 16.01.2024

Принята к публикации 27.03.2024



**Для цитирования:** Гаврилов Д. В., Андрейченко А. Е., Ермак А. Д., Кузнецова Т. Ю., Гусев А. В. Оценка вероятности тромбоэмболии легочной артерии при помощи модели машинного обучения. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(4):5679. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5679. EDN QHZHPQ

## Assessment of pulmonary embolism probability using a machine learning model

Gavrilov D. V.<sup>1</sup>, Andreichenko A. E.<sup>1</sup>, Ermak A. D.<sup>1</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>2</sup>, Gusev A. V.<sup>3</sup>

**Aim.** To develop and validate a machine learning model designed to identify suspected pulmonary embolism (PE) based on various clinical features from electronic health records (EHRs) of out- and inpatients.

**Material and methods.** Data from 19730 patients from 7 Russian regions were taken for analysis. EHR data were analyzed for the period from March 21, 2007 to February 4, 2022. Complaints, clinical and laboratory data, and concomitant diseases were used as diagnostic signs. PE was diagnosed in 1379 patients. Diagnosis of PE was based on ICD-10 codes. Seven machine learning algorithms were applied to diagnose pulmonary embolism: XGBoost, LightGBM, CatBoost, Logistic Regression, MLP Classifier, Random Forest Classifier, Gradient Boosting Classifier.

**Results.** The Gradient Boosting Classifier-based model was selected for further prospective testing with the sensitivity of 0,899 (95% confidence interval (CI), 0,864-0,932), specificity of 0,875 (95% CI, 0,863-0,86), area under the ROC curve of 0,952 (95% CI, 0,938-0,964). The following signs had the greatest prediction value: cough, respiratory disorders, blood creatinine, body temperature, general weakness, heart rate, respiratory rate, edema, antihypertensive therapy, saturation and age.

**Conclusion.** The model is designed for the initial encounter of patients with complaints and suspected PE, regardless of the type of care.

**Keywords:** pulmonary embolism, electronic health records, machine learning, clinical decision support system.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>K-Sky, Petrozavodsk; <sup>2</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; <sup>3</sup>Central Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia.

Gavrilov D. V.\* ORCID: 0000-0002-8745-857X, Andreichenko A. E. ORCID: 0000-0001-6359-0763, Ermak A. D. ORCID: 0000-0002-0513-8557, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460.

\*Corresponding author: dgavrilov@webiomed.ru

**Received:** 03.11.2023 **Revision Received:** 16.01.2024 **Accepted:** 27.03.2024

**For citation:** Gavrilov D. V., Andreichenko A. E., Ermak A. D., Kuznetsova T. Yu., Gusev A. V. Assessment of pulmonary embolism probability using a machine learning model. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(4):5679. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5679. EDN QHZHPQ

Ключевые моменты

- Диагностика тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой трудности из-за неспецифичности клинических проявлений, совпадающих с многими терапевтическими заболеваниями.
- Объединение клинических проявлений ТЭЛА с использованием технологии машинного обучения позволяет анализировать большое количество клинически значимых параметров и улучшать предсказательную точность.
- Обученная модель включает в себя ранее используемые диагностические параметры и новые признаки, встречающиеся в электронных медицинских картах, с целью поддержки врачебных решений для диагностики ТЭЛА.

Key messages

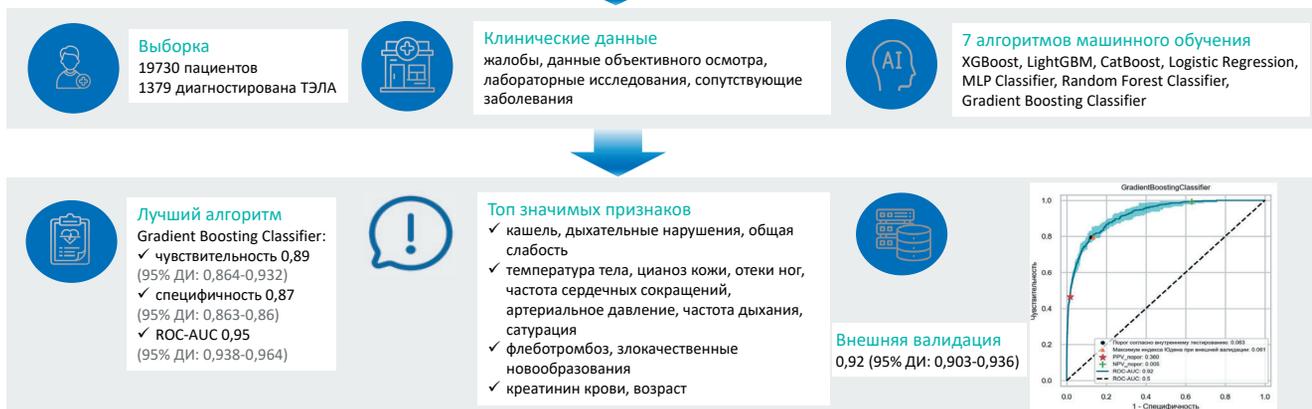
- Diagnosis of pulmonary embolism (PE) is difficult due to nonspecific clinical manifestations, which coincide with many therapeutic diseases.
- Integrating clinical manifestations of pulmonary embolism using machine learning allows the analysis of a large number of clinically relevant parameters and improves predictive accuracy.
- The trained model incorporates previously used diagnostic parameters and new features found in electronic health records to support decision making in suspected PE.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой неотложное состояние, имеющее потенциально высокий риск смерти. Распространенность ТЭЛА среди острых состояний уступает только инфаркту миокарда и инсульту, занимая третье место в мире [1]. Несмотря на современные алгоритмы диагностики и подходы к терапии, смертность от этого заболевания остается высокой и составляет 30% при не леченной и 8% при леченной ТЭЛА [2]. При этом имеется проблема своевременной диагностики этого состояния: из проанализи-

рованных >370 тыс. смертей от ТЭЛА 34% умерли внезапно до начала терапии, у 59% ТЭЛА как причина летального исхода была диагностирована лишь посмертно [3].

Сложность распознавания ТЭЛА обусловлена неспецифичностью клинических проявлений, которые в значительной мере совпадают с другими смежными заболеваниями: острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью, пневмонией, обструктивной болезнью легких [4]. Для решения этой проблемы клинические признаки были объединены в алгоритмы, построенные с использованием логистической регрессии и позволяющие оценить вероятность ТЭЛА на основании балльной оценки каждого признака. Разработанные алгоритмы Geneva

Данные пациентов (N=2,9 млн) 7 регионов РФ с амбулаторными и стационарными обращениями с 01.01.2001 до 31.12.2022 по терапевтическим заболеваниям со схожей с ТЭЛА клинической картиной



Поддержка принятия врачебного решения при подозрении на ТЭЛА у терапевтических больных при обращении за медицинской помощью. Использование большого числа клинических предикторов. Применимость для амбулаторных и стационарных пациентов.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 1

Клинические признаки,  
отобранные для обучения модели

№	Признак	Характеристика признака
1	Возраст пациента	лет
2	Пол	мужской/женский
3	Рост	см
4	Масса тела	кг
5	Температура тела	° C
6	Систолическое артериальное давление	мм рт.ст.
7	Диастолическое артериальное давление	мм рт.ст.
8	Кровохарканье	
9	Кашель	
10	Набухание вен шеи	
11	Цианоз кожи	
12	Нарушение сознания	
13	Дыхательные нарушения*	
14	Боль в грудной клетке	
15	Тромбоз глубоких вен ног**	код МКБ-10 I80.0-80.3
16	Злокачественные новообразования**	код МКБ-10 C00-C97
17	Сатурация	%
18	Табакокурение	
19	Частота дыхания	в мин
20	Частота сердечных сокращений	в мин
21	Отеки	
22	Антигипертензивная терапия	
23	Креатинин крови	мкмоль/л

**Примечание:** \* — признак "дыхательные нарушения" сформирован из признаков "одышка", "одышка в покое", "одышка при физической нагрузке", "инспираторная одышка", "экспираторная одышка"; \*\* — признаки сформированы на основании данных о заболеваниях пациента, которые были диагностированы до даты обращения за помощью по рассматриваемому случаю лечения.

[5] и Wells [6] были валидированы и рекомендованы к практическому использованию [7], в то время как точность данных алгоритмов не признавалась высокой. Например, для шкалы Wells площадь под ROC-кривой 0,72, а валидация на проспективных данных пациентов в стратифицированных группах с низкой, средней и высокой вероятностью показала распространенность ТЭЛА 2%, 15% и 43% [8].

Важным аспектом ТЭЛА является то, что возросшая настороженность и увеличивающаяся доступность диагностических инструментальных методов, таких как компьютерная томография (КТ) легочных артерий (ЛА), привели к тому, что клиницисты сегодня подозревают ТЭЛА и инициируют соответствующее обследование чаще, чем ранее: подтверждение ТЭЛА среди пациентов, проходящих диагностическое обследование, в недавних исследованиях составило всего 5% против показанной в начале 1980-х годов распространенности, составившей ~50% [9]. Имеющийся тренд свидетельствует об увеличении финансовых затрат при подозрении на ТЭЛА и рисков осложнений диагностических процедур. Таким образом, крайне важно, чтобы современные диагностические алгоритмы для ТЭЛА были способны безопасно исключать ТЭЛА в популяциях пациентов с низкой претестовой вероятностью заболевания.

Методы машинного обучения позволяют создавать модели, способные включать в анализ неограниченное количество клинических признаков, определять их значимость для рассчитываемого события, повышать точность оценки, а работа таких моделей с данными электронных медицинских карт (ЭМК) более точно поддерживает клинические решения [10]. Эти особенности являются потенциалом как для улучшения мониторинга пациентов с высоким риском ТЭЛА и для ее более ранней диагностики, так и для безопасного исключения этого заболевания.

Целями данного исследования стали разработка и валидация модели машинного обучения для выявления подозрения на ТЭЛА по клиническим признакам из ЭМК.

### Материал и методы

#### Источник данных

Источником информации для создания модели послужила база данных (БД) платформы прогнозной аналитики "Webiomed", содержащая деперсонифицированные формализованные данные ЭМК пациентов реальной клинической практики. Данные были собраны ретроспективно и деидентифицированы в соответствии с законами Российской Федерации о персональных данных и, следовательно, не требовали одобрения этического комитета и добровольного согласия пациентов. На обработку взяты данные 2,9 млн пациентов, связанные с ними обращения в медицинские организации амбулаторного и ста-

ционарного звена в период с 01.01.2001 до 31.12.2022, находящиеся в следующих регионах Российской Федерации: Кировская, Челябинская, Волгоградская области, Ямало-Ненецкий автономный округ, Республика Карелия, Пермский и Алтайский край. Данные о пациентах включают в себя: демографические, лабораторные и инструментальные данные, симптомы, лекарственные препараты и диагнозы.

При описании построения модели были использованы рекомендации TRIPOD (<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0241-z/tables/1>).

#### Когорта пациентов для формирования набора данных

В БД были использованы зарегистрированные случаи лечения. Под случаем лечения понимаются записи ЭМК, соответствующие следующим условиям: даты начала и завершения, кодирование случая при помощи кодов МКБ-10, медицинские документы, соответствующие периоду начала и завершения случая.

Критерии первичного отбора пациентов из БД:

- возраст пациента на дату начала случая старше 14 лет;



Рис. 1. Схема отбора данных и дизайн исследования.

Сокращения: ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

- амбулаторный или стационарный случаи лечения;
- имеющиеся заболевания, со схожей клинической картиной ТЭЛА, отобранные по заключительным диагнозам случая лечения согласно кодам и подкодам МКБ-10: пневмония (J12-J16, J18); острый бронхит (J20-J22); хронический бронхит (J41, J42); хроническая обструктивная болезнь легких (J43, J44); бронхиальная астма (J45); сердечная недостаточность (I50); ТЭЛА (I26).

Собранные случаи лечения были разделены на две группы: с ТЭЛА и без ТЭЛА (пневмония, острый бронхит, хронический бронхит; хроническая обструктивная болезнь, бронхиальная астма, сердечная недостаточность).

#### Подготовка данных

В набор данных (НД) были включены случаи лечения, в которых присутствовали значения признаков "возраст" и "пол"; если у уникального пациента было несколько последовательных либо одновременных случаев, то оставляли один с наибольшей заполненностью значений признаков. Для всех отобранных пациентов из БД были выгружены значения признаков на даты случая лечения и за 4 дня до даты начала случая (табл. 1). Признаки отбирались согласно знаниям о клинических проявлениях описанных выше заболеваний, присутствию их в ЭМК. Такие признаки, как иммобилизация, болезненная пальпация вен ног, хирургическая операция, отсутствовали в ЭМК и не были взяты для анализа. Если значений у признаков было несколько в этот период, то бралось самое позднее. Если значения количественных признаков оказывались вне пределов допустимых

значений, то данные значения признаков удалялись из итогового НД.

Для бинарных признаков пропущенные значения были заполнены значениями "нет". Для методов машинного обучения Logistic Regression, MLP Classifier, Gradient Boosting Classifier и Random Forest Classifier пропуски в значениях количественных признаков были заполнены фиксированным значением: -10000. Для методов машинного обучения XGBoost, CatBoost и LightGBM пропуски не заполнялись.

Общая схема подготовки данных и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

#### Описание процесса разработки и оценки/валидации модели

На сформированном НД на языке программирования Python были обучены модели машинного обучения, диагностирующие ТЭЛА исходя из значений 23 признаков пациентов. Мы сравнили 7 различных методов машинного обучения к созданию моделей на основе табличных данных: Logistic Regression (логистическая регрессия), MLP Classifier (многослойный перцептон), Random Forest Classifier (алгоритм случайного леса), XGBoost, LightGBM, CatBoost, Gradient Boosting Classifier (алгоритмы градиентного бустинга).

Для методов XGBoost, LightGBM, CatBoost использовались одноименные библиотеки, для всех остальных методов библиотека Scikit-learn.

Отдельный регион был выбран для внешней валидации моделей (рис. 1) согласно рекомендациям по валидации многофакторных предиктивных моделей TRIPOD. Оставшийся НД был разделен случайным образом в соотношении 80% — выборка для обучения, 20% — для тестирования.

Таблица 2

Состав выборок для обучения, тестирования и внешней валидации

Характеристики	Обучающая выборка	Тестовая выборка	Внешняя валидация
Уникальные пациенты	10831	2708	6191
Пациенты без целевого события (класс 0)	10040	2510	5801
Пациенты с целевым событием (класс 1)	791	198	390

Для оценки точности моделей использовался ROC-анализ и основные метрики точности при пороге срабатывания, определенном для максимального значения индекса Юдена для чувствительности и специфичности. Использовались метрики точности: чувствительность (Recall), специфичность, прогностическая ценность положительного класса (Precision), прогностическая ценность отрицательного класса, F1 (положительный класс), F1 (отрицательный класс), площадь под ROC-кривой, точность.

Выбор наилучшей модели проводился по максимальному значению площади под ROC-кривой и с учетом минимального изменения оптимального порога срабатывания между тестовой выборкой и выборкой внешней валидации. Доверительные интервалы (ДИ) для метрик точности и площади под характеристической кривой (95%) были рассчитаны методом

Бутстрэп с числом итераций 1000 с помощью функции `sklearn.utils.resample`. Значимость признаков для выбранной модели определялась путем расчета относительного влияния каждой переменной на результат работы модели с помощью метода SHAP.

**Статистический анализ.** Статистический анализ и построение моделей машинного обучения выполняли на языке программирования Python, версия 3.9. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка, их данные отражены в виде медианы с указанием межквартильного размаха [Q25%; Q75%], категориальных — в виде долей (N, %). Сравнение количественных переменных в группах с целевым событием и без проводили при помощи теста Манна-Уитни, категориальных — при помощи  $\chi^2$  Пирсона, значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

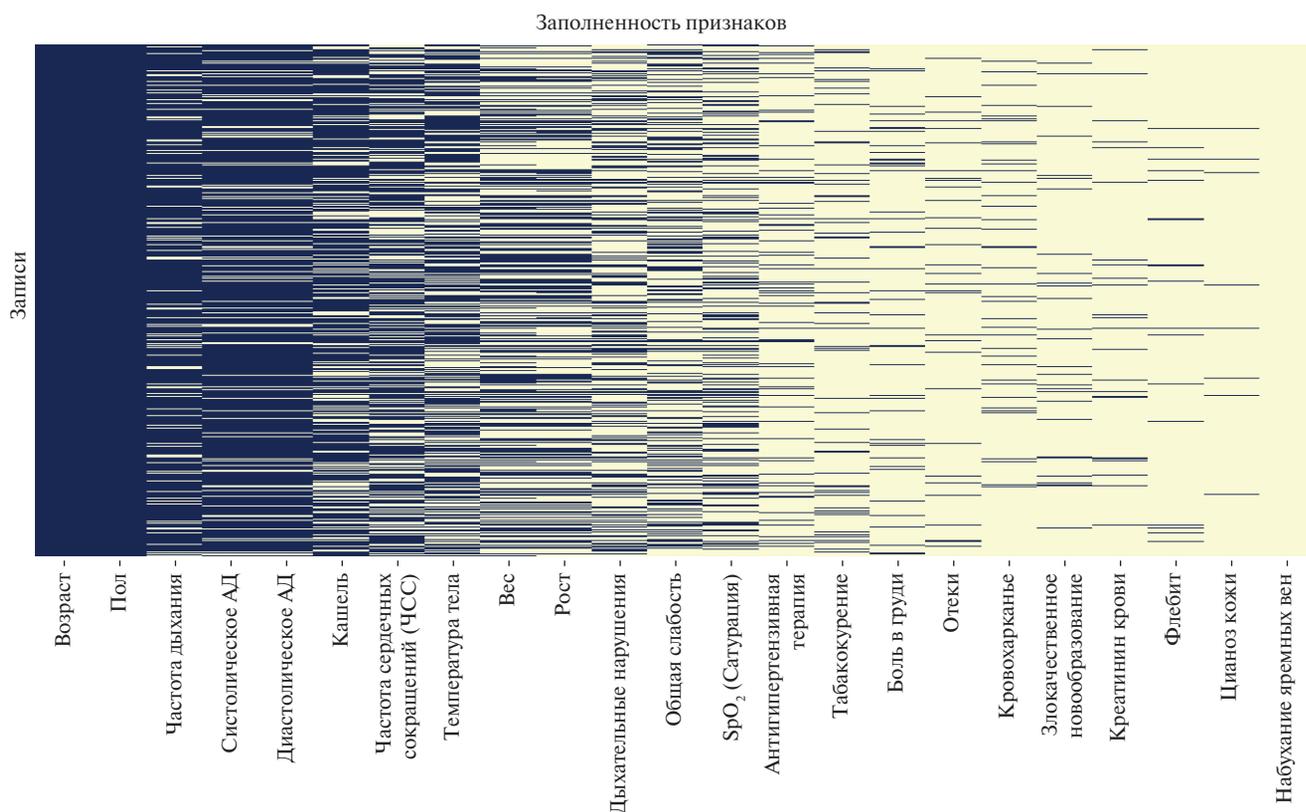


Рис. 2. Исходная заполненность значений признаков НД.

**Примечание:** синий цвет — значение признака заполнено, желтый — не заполнено. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, SpO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

Таблица 3

Распространенность признаков и их значений в НД

Признак	Параметр	Класс 0 (N=18351)	Класс 1 (N=1379)	Вся выборка (N=19730)	P value
SpO <sub>2</sub>	Min-Мак значения	(54,0; 100,0)	(24,0; 100,0)	(24,0; 100,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	97,0 (95,0, 98,0)	95,0 (90,0, 97,0)	97,0 (95,0, 98,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	4631 (25,0%)	864 (63,0%)	5495 (28,0%)	
Антигипертензивная терапия	Отрицательное значение	16405 (89,4%)	930 (67,4%)	17335 (87,9%)	p<0,001*
	Положительное значение	1946 (10,6%)	449 (32,6%)	2395 (12,1%)	
Боль в груди	Отрицательное значение	16886 (92,0%)	1064 (77,2%)	17950 (91,0%)	p<0,001*
	Положительное значение	1465 (8,0%)	315 (22,8%)	1780 (9,0%)	
Вес	Min-Мак значения	(40,0; 196,0)	(42,0; 200,0)	(40,0; 200,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	76,0 (65,0, 88,0)	80,0 (70,0, 95,0)	76,0 (65,0, 89,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	7102 (39,0%)	500 (36,0%)	7602 (39,0%)	
Возраст	Min-Мак значения	(14,0; 104,0)	(17,0; 97,0)	(14,0; 104,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	55,0 (38,0, 64,0)	63,0 (52,0, 73,0)	55,0 (39,0, 65,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	18351 (100,0%)	1379 (100,0%)	19730 (100,0%)	
Диастолическое АД	Min-Мак значения	(20,0; 140,0)	(20,0; 130,0)	(20,0; 140,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	80,0 (75,0, 80,0)	80,0 (70,0, 83,5)	80,0 (70,0, 80,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	14779 (81,0%)	1219 (88,0%)	15998 (81,0%)	
Дыхательные нарушения	Отрицательное значение	11983 (65,3%)	377 (27,3%)	12360 (62,6%)	p<0,001*
	Положительное значение	6368 (34,7%)	1002 (72,7%)	7370 (37,4%)	
Злокачественное новообразование	Отрицательное значение	17300 (94,3%)	1238 (89,8%)	18538 (94,0%)	p<0,001*
	Положительное значение	1051 (5,7%)	141 (10,2%)	1192 (6,0%)	
Кашель	Отрицательное значение	4861 (26,5%)	960 (69,6%)	5821 (29,5%)	p<0,001*
	Положительное значение	13490 (73,5%)	419 (30,4%)	13909 (70,5%)	
Креатинин крови	Min-Мак значения	(10,0; 500,0)	(10,0; 817,0)	(10,0; 817,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	57,5 (28,0, 82,0)	91,0 (76,0, 113,0)	78,0 (45,0, 100,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	396 (2,0%)	416 (30,0%)	812 (4,0%)	
Кровохарканье	Отрицательное значение	17334 (94,5%)	1165 (84,5%)	18499 (93,8%)	p<0,001*
	Положительное значение	1017 (5,5%)	214 (15,5%)	1231 (6,2%)	
Набухание яремных вен	Отрицательное значение	18351 (100,0%)	1378 (99,9%)	19729 (100,0%)	
	Положительное значение	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1 (0,0%)	
Общая слабость	Отрицательное значение	12275 (66,9%)	719 (52,1%)	12994 (65,9%)	p<0,001*
	Положительное значение	6076 (33,1%)	660 (47,9%)	6736 (34,1%)	
Отеки	Отрицательное значение	17482 (95,3%)	812 (58,9%)	18294 (92,7%)	p<0,001*
	Положительное значение	869 (4,7%)	567 (41,1%)	1436 (7,3%)	
Пол	Женщина	11064 (60,3%)	744 (54,0%)	11808 (59,8%)	p<0,001*
	Мужчина	7287 (39,7%)	635 (46,0%)	7922 (40,2%)	
Рост	Min-Мак значения	(120,0; 200,0)	(125,0; 200,0)	(120,0; 200,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	164,0 (158,0, 171,0)	166,0 (160,0, 174,0)	164,0 (158,0, 171,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	7365 (40,0%)	522 (38,0%)	7887 (40,0%)	
Систолическое АД	Min-Мак значения	(43,0; 240,0)	(40,0; 230,0)	(40,0; 240,0)	0,029
	Медиана (25, 75 процентиля)	120,0 (120,0, 130,0)	120,0 (110,0, 140,0)	120,0 (120,0, 130,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	14781 (81,0%)	1224 (89,0%)	16005 (81,0%)	
Табакокурение	Отрицательное значение	16305 (88,9%)	1199 (86,9%)	17504 (88,7%)	0,035
	Положительное значение	2046 (11,1%)	180 (13,1%)	2226 (11,3%)	
Температура тела	Min-Мак значения	(34,0; 41,4)	(35,0; 39,5)	(34,0; 41,4)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	36,8 (36,6, 37,5)	36,6 (36,5, 37,4)	36,8 (36,6, 37,5)	p<0,001**
	Число заполненных записей	10706 (58,0%)	537 (39,0%)	11243 (57,0%)	
Флебит	Отрицательное значение	18098 (98,6%)	1103 (80,0%)	19201 (97,3%)	p<0,001*
	Положительное значение	253 (1,4%)	276 (20,0%)	529 (2,7%)	
Цианоз кожи	Отрицательное значение	18257 (99,5%)	1174 (85,1%)	19431 (98,5%)	p<0,001*
	Положительное значение	94 (0,5%)	205 (14,9%)	299 (1,5%)	
Частота дыхания	Min-Мак значения	(8,0; 65,0)	(10,0; 60,0)	(8,0; 65,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	17,0 (16,0, 18,0)	18,0 (17,0, 20,8)	17,0 (16,0, 18,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	15245 (83,0%)	1130 (82,0%)	16375 (83,0%)	

Таблица 3. Продолжение

Признак	Параметр	Класс 0 (N=18351)	Класс 1 (N=1379)	Вся выборка (N=19730)	P value
Частота сердечных сокращений	Min-Max значения	(30,0; 182,0)	(30,0; 181,0)	(30,0; 182,0)	p<0,001***
	Медиана (25, 75 процентиля)	76,0 (70,0, 81,0)	87,0 (74,0, 100,0)	76,0 (70,0, 83,0)	p<0,001**
	Число заполненных записей	11045 (60,0%)	1043 (76,0%)	12088 (61,0%)	

**Примечание:** \* — критерий согласия хи-квадрат (H0: распределение значений признаков не зависит от класса); \*\* — тест Шапиро-Уилка для всей выборки (H0: распределение значений признаков нормальное); \*\*\* — U-критерий Манна-Уитни (H0: распределение значений признаков не зависит от класса).

**Сокращения:** АД — артериальное давление, SpO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

Таблица 4

## Метрики диагностической точности моделей на тестовой выборке

Модель	Площадь под характеристической кривой/ ROC-AUC	Доля правильных ответов (Accuracy)	Полнота (Recall)	Специфичность (Spec)	Прогностическая ценность положительного класса (Prec)	Прогностическая ценность отрицательного класса	F1 (положительный класс)	F1 (отрицательный класс)
XGBoost	0,945 [0,931; 0,958]	0,888 [0,878; 0,898]	0,864 [0,824; 0,902]	0,890 [0,881; 0,900]	0,383 [0,343; 0,419]	0,988 [0,984; 0,992]	0,531 [0,489; 0,567]	0,937 [0,931; 0,942]
LightGBM	0,954 [0,940; 0,967]	0,922 [0,914; 0,930]	0,848 [0,804; 0,886]	0,928 [0,921; 0,936]	0,483 [0,440; 0,526]	0,987 [0,983; 0,991]	0,615 [0,574; 0,655]	0,957 [0,952; 0,961]
CatBoost	0,952 [0,938; 0,964]	0,892 [0,882; 0,902]	0,884 [0,847; 0,92]	0,892 [0,883; 0,902]	0,393 [0,359; 0,430]	0,99 [0,986; 0,993]	0,544 [0,509; 0,580]	0,939 [0,933; 0,944]
Logistic Regression	0,934 [0,915; 0,949]	0,889 [0,879; 0,898]	0,833 [0,786; 0,876]	0,894 [0,883; 0,903]	0,382 [0,343; 0,420]	0,986 [0,981; 0,990]	0,524 [0,482; 0,563]	0,937 [0,932; 0,943]
MLP Classifier	0,860 [0,834; 0,886]	0,807 [0,794; 0,820]	0,763 [0,717; 0,814]	0,810 [0,797; 0,823]	0,241 [0,214; 0,268]	0,977 [0,972; 0,983]	0,366 [0,332; 0,400]	0,886 [0,878; 0,894]
Random Forest Classifier	0,945 [0,931; 0,957]	0,909 [0,899; 0,918]	0,828 [0,785; 0,872]	0,915 [0,906; 0,924]	0,435 [0,394; 0,477]	0,985 [0,981; 0,989]	0,570 [0,533; 0,610]	0,949 [0,943; 0,954]
Gradient Boosting Classifier	0,952 [0,938; 0,964]	0,877 [0,865; 0,887]	0,899 [0,864; 0,932]	0,875 [0,863; 0,885]	0,362 [0,323; 0,398]	0,991 [0,988; 0,994]	0,516 [0,474; 0,552]	0,929 [0,922; 0,935]

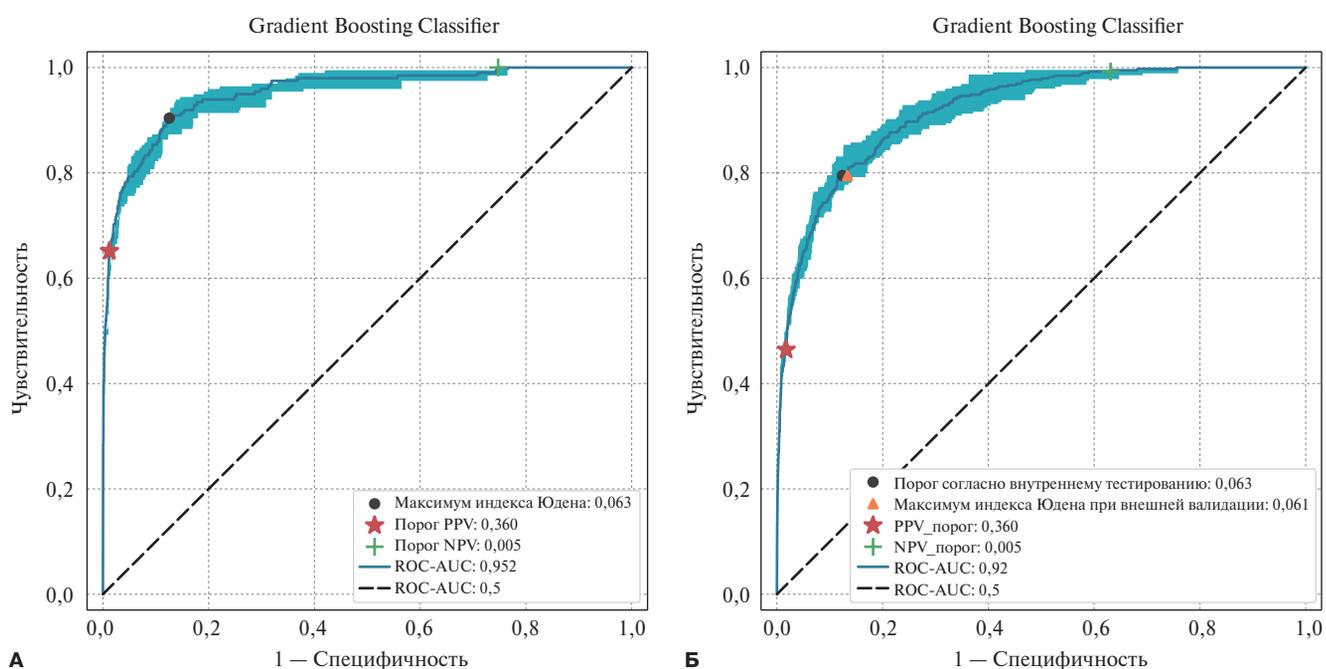


Рис. 3. ROC-кривая модели Gradient Boosting Classifier по результатам внутреннего тестирования (А) и внешней валидации (Б).

Таблица 5

Метрики диагностической точности моделей на выборке для внешней валидации

Модель	Тип порога	Значение порога	Площадь под кривой/ROC-AUC	Доля правильных ответов (Accuracy)	Полнота (Recall)	Специфичность (Spec)	Прогностическая ценность положительного класса (Prec)	Прогностическая ценность отрицательного класса	F1 (положительный класс)	F1 (отрицательный класс)
XGBoost	Порог согласно внутреннему тестированию	0,712	0,919 [0,902; 0,935]	0,891 [0,881; 0,901]	0,733 [0,677; 0,788]	0,902 [0,892; 0,911]	0,334 [0,295; 0,372]	0,981 [0,975; 0,985]	0,459 [0,414; 0,501]	0,939 [0,934; 0,945]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,583	0,919 [0,902; 0,935]	0,84 [0,829; 0,851]	0,841 [0,795; 0,885]	0,840 [0,829; 0,852]	0,261 [0,233; 0,29]	0,987 [0,983; 0,991]	0,399 [0,362; 0,433]	0,908 [0,9; 0,915]
LightGBM	Порог согласно внутреннему тестированию	0,106	0,927 [0,911; 0,942]	0,915 [0,906; 0,924]	0,690 [0,628; 0,749]	0,930 [0,922; 0,938]	0,400 [0,352; 0,446]	0,978 [0,973; 0,983]	0,506 [0,459; 0,551]	0,954 [0,949; 0,958]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,042	0,927 [0,911; 0,941]	0,838 [0,827; 0,849]	0,864 [0,822; 0,907]	0,836 [0,824; 0,847]	0,261 [0,233; 0,291]	0,989 [0,986; 0,993]	0,401 [0,365; 0,437]	0,906 [0,899; 0,913]
CatBoost	Порог согласно внутреннему тестированию	0,071	0,919 [0,900; 0,935]	0,876 [0,866; 0,885]	0,769 [0,719; 0,817]	0,883 [0,873; 0,893]	0,307 [0,270; 0,344]	0,983 [0,979; 0,987]	0,439 [0,396; 0,479]	0,93 [0,924; 0,936]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,049	0,919 [0,900; 0,936]	0,831 [0,82; 0,844]	0,851 [0,808; 0,894]	0,83 [0,818; 0,842]	0,252 [0,225; 0,281]	0,988 [0,984; 0,992]	0,389 [0,354; 0,424]	0,902 [0,895; 0,910]
Logistic Regression	Порог согласно внутреннему тестированию	0,535	0,922 [0,903; 0,939]	0,905 [0,895; 0,913]	0,731 [0,677; 0,781]	0,917 [0,907; 0,925]	0,371 [0,329; 0,41]	0,981 [0,976; 0,985]	0,492 [0,446; 0,533]	0,948 [0,942; 0,952]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,311	0,922 [0,904; 0,939]	0,83 [0,818; 0,841]	0,879 [0,838; 0,920]	0,826 [0,814; 0,838]	0,254 [0,225; 0,281]	0,99 [0,987; 0,994]	0,394 [0,357; 0,428]	0,901 [0,893; 0,908]
MLP Classifier	Порог согласно внутреннему тестированию	0,002	0,856 [0,825; 0,885]	0,833 [0,822; 0,845]	0,741 [0,685; 0,796]	0,839 [0,828; 0,850]	0,237 [0,207; 0,268]	0,98 [0,975; 0,984]	0,359 [0,321; 0,398]	0,904 [0,897; 0,911]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,005	0,856 [0,824; 0,885]	0,872 [0,862; 0,883]	0,713 [0,657; 0,767]	0,883 [0,873; 0,893]	0,291 [0,257; 0,326]	0,979 [0,974; 0,983]	0,413 [0,375; 0,455]	0,928 [0,922; 0,934]
Random Forest Classifier	Порог согласно внутреннему тестированию	0,555	0,909 [0,89; 0,926]	0,896 [0,887; 0,906]	0,677 [0,614; 0,734]	0,911 [0,902; 0,920]	0,338 [0,296; 0,379]	0,977 [0,971; 0,982]	0,451 [0,405; 0,494]	0,943 [0,937; 0,948]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,453	0,909 [0,89; 0,925]	0,854 [0,842; 0,865]	0,813 [0,761; 0,859]	0,857 [0,844; 0,868]	0,276 [0,242; 0,308]	0,986 [0,981; 0,99]	0,412 [0,369; 0,449]	0,917 [0,909; 0,923]
Gradient Boosting Classifier	Порог согласно внутреннему тестированию	0,063	0,920 [0,904; 0,936]	0,871 [0,861; 0,882]	0,795 [0,745; 0,843]	0,877 [0,867; 0,887]	0,302 [0,268; 0,339]	0,985 [0,98; 0,988]	0,438 [0,398; 0,480]	0,927 [0,921; 0,934]
	Максимум индекса Юдена при внешней валидации	0,061	0,920 [0,903; 0,936]	0,862 [0,851; 0,872]	0,810 [0,762; 0,856]	0,865 [0,854; 0,876]	0,288 [0,256; 0,320]	0,985 [0,981; 0,989]	0,424 [0,386; 0,463]	0,921 [0,915; 0,928]

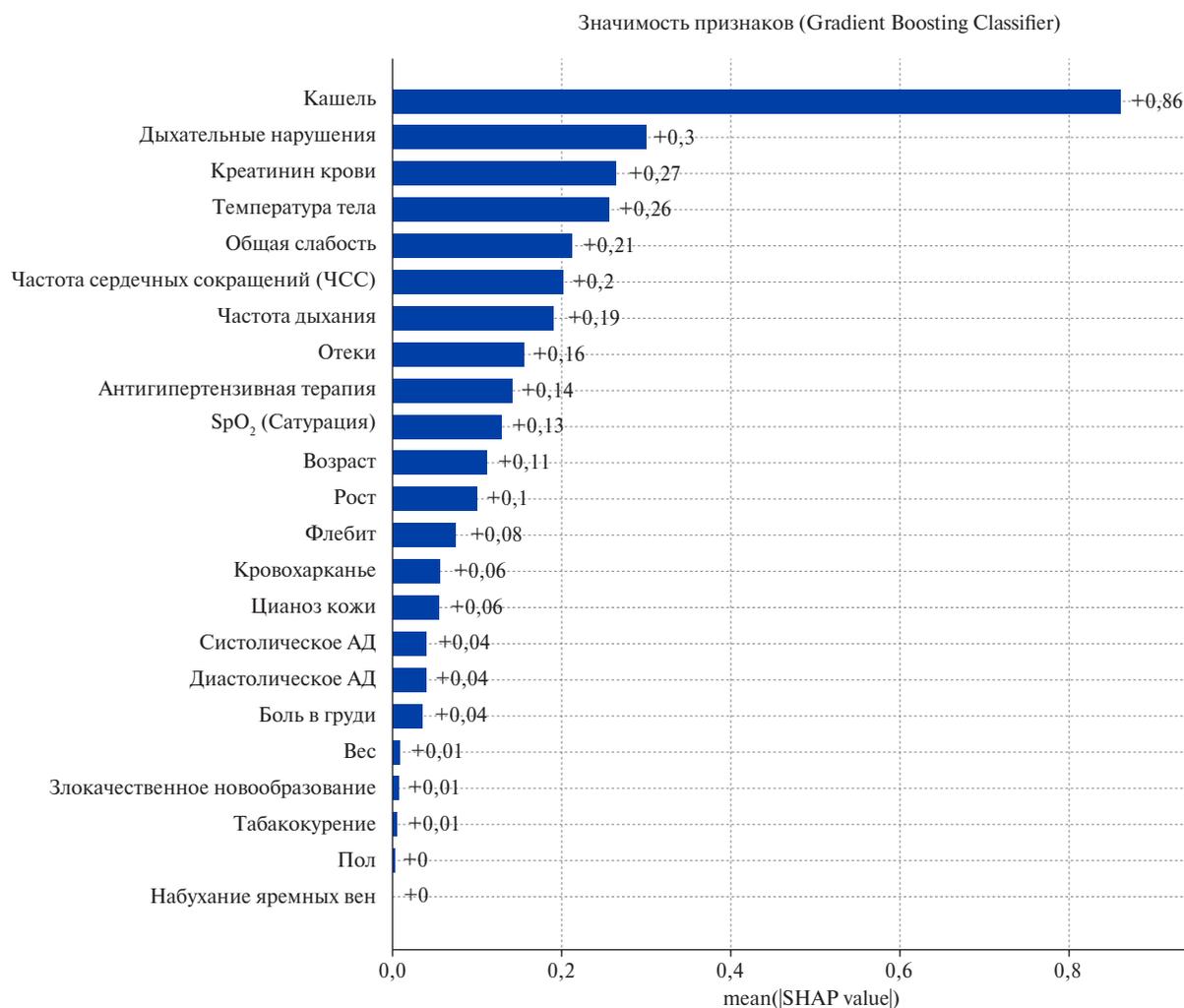


Рис. 4. Значимость признаков у модели Gradient Boosting Classifier.

Сокращения: АД — артериальное давление, SpO<sub>2</sub> — сатурация крови кислородом.

### Результаты

Данные пациентов, вошедших в итоговый набор, были получены в период с марта 2007 по февраль 2022гг. Всего модели обучались на данных 19730 пациентов. В обучающей выборке пациентов с целевым событием было 7,3% (791 из 10831), в тестовой — 7,3%, валидационной — 6,3%. Состав НД с указанием разделения на обучающую, тестовую выборки и выборку для внешней валидации приведен в таблице 2. В среднем, пациенты перенесшие ТЭЛА были старше, женского пола, чаще у них встречались кровохарканье, симптомы дыхательных нарушений, цианоз кожи и отеки, диагностированы злокачественные новообразования (ЗНО) и тромбоз флебит, имели повышенный креатинин крови, частоту сердечных сокращений. Полное описание признаков НД для обучения приведено в таблице 3. Такие признаки, как симптомы, диагнозы, являющиеся булевскими, половозрастные характеристики, являющи-

еся обязательными, имеют полную заполненность в НД. Количественные признаки, такие как измеряемые параметры при осмотре и лабораторные, имеют различную распространенность, меньшую чем 100%. Заполненность значений признаков итогового НД представлена на рисунке 2.

Были применены 7 алгоритмов машинного обучения для построения моделей. Основные метрики диагностической точности вместе с 95% ДИ для всех исследованных моделей приведены в таблицах 4 (тестовая выборка) и 5 (внешняя валидация). Из всех исследованных моделей наименьшую точность на одном и том же НД показала модель MLP Classifier. Остальные модели, а именно LightGBM, Random Forest Classifier и Logistic Regression, CatBoost, XGBoost и Gradient Boosting Classifier показали сравнимые метрики, и значения площади под ROC-кривой пересекались в пределах ДИ. Диапазон значений площади под ROC-кривой у этих моделей

на тестовой выборке составил (0,934-0,954), а на выборке внешней валидации (0,909-0,927).

Наименьшую разницу в порогах срабатывания (0,002) на тестовой выборке и при внешней валидации показала модель на основе алгоритма Gradient Boosting Classifier, поэтому данная модель была выбрана наиболее подходящей для проспективной апробации.

ROC-кривая модели Gradient Boosting Classifier представлена на рисунке 3. Выход модели представляет собой число от 0 до 1 — вероятность наличия заболевания ТЭЛА у пациента. Порог классификации для модели 0,063. Если выход модели ниже отметки 0,063, то вероятность наличия ТЭЛА у пациента низкая, если выше — вероятность наличия ТЭЛА у пациента высокая. Порог классификации был подобран с помощью максимума индекса Юдена. Значимость признаков для модели, построенной с помощью Gradient Boosting Classifier, приведена на рисунке 4.

### Обсуждение

В проведенном исследовании нами продемонстрирована способность моделей машинного обучения выявлять пациентов высокого риска возникновения ТЭЛА. Хотя для этой задачи было использовано 7 различных подходов, алгоритм градиентного бустинга работал наиболее точно, что, возможно, связано с лучшей обработкой этим алгоритмом пропущенных данных, которые часто встречались в используемом НД. Вполне возможно, что другие нейронные сети могут быть более приспособлены к этой задаче, чем многослойная модель перцептрона, используемая в настоящем исследовании.

При планировании данной модели изначально предполагалась поддержка клинического решения для выявления ТЭЛА на этапе до назначения дополнительных методов исследования: Д-димера, КТ ЛА. Для решения этой задачи исследованы признаки в момент начала амбулаторного или стационарного обращения, включающие в себя жалобы, данные объективного осмотра, анамнеза, ранее имеющиеся заболевания, лабораторные данные. По результатам проведенного машинного обучения определены признаки, которые имеют наибольшую значимость для предсказания ТЭЛА: кашель, дыхательные нарушения, креатинин крови, температура тела, общая слабость, отеки ног, частота сердечных сокращений, частота дыхания. Все эти признаки согласуются с распространенными клиническими проявлениями ТЭЛА [7]. К признакам с меньшей значимостью относятся сатурация, возраст, тромбоз, флебит, кровохарканье, цианоз кожи, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), ЗНО. Систолическое АД и ЗНО традиционно считаются значимыми факторами и проявлениями ТЭЛА, но на наших данных не было получено сильное их

влияние на целевое событие. Мы можем объяснить низкую роль систолического АД особенностями введения данных в ЭМК, когда возможны ошибки введения информации о давлении или тиражирование шаблона врачебного осмотра без коррекции значений параметров. Несильное влияние ЗНО объясняется их незначительной частотой в НД для обучения (5,7%) и отсутствием анализа по виду рака, что имеет значение для риска тромбоза. В нашем исследовании использован НД для обучения со схожими по клинической картине заболеваниями, такими как пневмония, острый бронхит, хронический бронхит; хроническая обструктивная болезнь, бронхиальная астма, сердечная недостаточность с той целью, что модель более точно определит связь смежных симптомов с ТЭЛА. Это позволяет использовать модель на раннем этапе диагностического поиска ТЭЛА: сбор жалоб, анамнеза, объективных данных.

Опубликовано немного моделей машинного обучения и исследований, связанных с использованием данных ЭМК для диагностики ТЭЛА. В исследовании Logan R, et al. [11] была разработана модель предсказания ТЭЛА на данных ЭМК госпитализированных пациентов, и аналогично нашим данным алгоритм градиентного бустинга показал свое превосходство (площадь под ROC-кривой 0,85). Особенности этого исследования были: сбор данных, ограниченный первыми 3 ч пребывания в стационаре, использование данных одного центра, анализ анамнестических, расширенных лабораторных и ограниченных объективных данных; верификация ТЭЛА на основании кодов МКБ-10 и приема антикоагулянтов или проведения тромболитической терапии. В нашем исследовании ТЭЛА была верифицирована только при помощи кодов МКБ-10, что объясняется ограниченными возможностями БД. Коды МКБ-10 для верификации ТЭЛА имеют высокую чувствительность (~90%) [12], но риск ложноположительных результатов при таком подходе все же имеется, а использование дополнительных критериев верификации диагноза ТЭЛА позволяет уменьшить этот риск. Особенностью исследования van Es N, et al. [13] было то, что использовались данные 16 проспективных исследований с 28 тыс. пациентов для построения модели индивидуальной вероятности ТЭЛА. По результатам обучения были взяты 9 предикторов: возраст, пол, предыдущие венозные тромбозы, хирургические вмешательства/иммобилизация, кровохарканье, ЗНО, нахождение в стационаре, уровень Д-димера. Обученная модель показала точность по статистическому показателю 0,87. Авторы сделали вывод, что модель можно использовать в качестве альтернативы традиционным алгоритмам для принятия решения о необходимости визуализации ЛА. В исследовании Somani SS, et al. [14] были разработаны 3 модели для диагностики ТЭЛА: по данным электрокардиогра-

фии (ЭКГ), ЭМК и гибридная, объединяющая данные 1 и 2 модели. Гибридная модель (0,81 — площадь под ROC-кривой) превзошла по точности как модели ЭКГ (0,59) и ЭМК (0,65), так и шкалы, и Geneva (AUROC 0,50–0,58). В исследовании Banerjee I, et al. [15] была разработана модель машинного обучения PERFORM, которая учитывает множество факторов риска ЭМК у пациентов с подозрением на ТЭЛА. Модель преобразует необработанные данные ЭМК во временные векторы признаков и моделирует решение для отбора и направления на КТ ЛА. Для обучения и валидации было использовано 3397 КТ-исследований по поводу ТЭЛА у 3214 пациентов. Модели прошли внешнюю валидацию на 240 пациентах. Наилучшая точность модели по площади под ROC-кривой 0,90 (95% ДИ: 0,87–0,91) на внутренних данных и 0,71 (95% ДИ: 0,69–0,72) на внешних.

Разработанная нами модель имеет ряд ограничений. Данные врачебных записей в ЭМК могут иметь ошибки интерпретации и ввода клинических данных, прежде всего жалоб. Их влияние на прогноз сейчас не известно и будет проверяться при эксплуатации модели. Не были учтены некоторые значимые в патогенезе ТЭЛА признаки (иммобилизация, операции) из-за отсутствия их в ЭМК или невозможности извлечения. Для извлечения признаков из медицинских текстов были использованы NLP-модели, которые имеют собственную точность работы, колеблющуюся от 0,80 до 0,99, что может влиять на правильность извлечения признаков и дальнейшую их обработку. При обучении модели не использовались ЭКГ данные, ко-

торые могут увеличить результативность работы данной модели. Поэтому имеются перспективы для повышения точности обученной модели — дообучение на новых данных, использование дополнительных предикторов. Перспективным с клинической точки зрения является сравнение предсказательной способности разработанной модели и шкал, применяемых для выявления подозрения на ТЭЛА, являющихся стандартом клинической практики.

### Заключение

Была разработана модель для оценки вероятности ТЭЛА на российских данных ЭМК с использованием технологии машинного обучения. Точность модели по метрике площадь под ROC-кривой 0,952 (95% ДИ: 0,938–0,964) согласно внутреннему тестированию и 0,920 (95% ДИ: 0,903–0,936) на внешней валидации. Обученная модель рассчитана для использования при первичном обращении за медицинской помощью пациентов с жалобами и подозрением на ТЭЛА вне зависимости от вида помощи. Использование комбинации моделей машинного обучения (анализ данных ЭМК, рентгеновских и электрокардиографических изображений) позволит смоделировать полноценный диагностический процесс ТЭЛА или выдвинуть альтернативную диагностическую гипотезу.

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

### Литература/References

- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-71. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010;38:495-501. doi:10.1016/j.amepre.2009.12.017.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700-6. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071.
- Grégoire Le Gal, Marc Righini, Pierre-Marie Roy, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165-71. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-20.
- Konstantinides SV. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3848. (In Russ.) Konstantinides SV. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848.
- Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2004;44(5):503-10. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.04.002.
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1251-61. doi:10.1111/jth.13694.
- Adlung L, Cohen Y, Mor U, Elinav E. Machine learning in clinical decision making. *Med* 2021;2(6):642-65. doi:10.1016/j.medj.2021.04.006.
- Ryan L, Maharjan J, Mataraso S, et al. Predicting pulmonary embolism among hospitalized patients with machine learning algorithms *Pulmonary Circulation.* 2022;12:e12013. doi:10.1002/pul2.12013.
- Burles K, Innes G, Senior K, et al. Limitations of pulmonary embolism ICD-10 codes in emergency department administrative data: let the buyer beware. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17:89. doi:10.1186/s12874-017-0361-1.
- van Es N, Takada T, Kraaijpoel N, et al. Diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prediction model based on a patient data meta-analysis. *European Heart Journal.* 2023;44(32):3073-81. doi:10.1093/eurheartj.
- Somani SS, Honarvar H, Narula S, et al. Development of a machine learning model using electrocardiogram signals to improve acute pulmonary embolism screening. *European Heart Journal — Digital Health.* 2022;3(1):56-66. doi:10.1093/ehjdh/ztab101.
- Banerjee I, Sofela M, Yang J, et al. Development and Performance of the Pulmonary Embolism Result Forecast Model (PERFORM) for Computed Tomography Clinical Decision Support. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e198719. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8719.



## NLRP3 инфламмоса в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога

Рябов В. В.<sup>1,2</sup>, Гомбожапова А. Э.<sup>1,2</sup>, Самойлова Ю. О.<sup>1</sup>, Сиротина М. А.<sup>1</sup>, Малышева Д. А.<sup>2</sup>, Маслов Л. Н.<sup>1</sup>

В течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у трети больных наблюдается развитие вторичных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE). Первыми рандомизированными клиническими исследованиями, показавшими эффективность противовоспалительных стратегий в профилактике MACE, являются CANTOS, COLCOT и LoDoCo2. Эти исследования выделили эффективную терапевтическую мишень — NLRP3 инфламмосу. Результаты COLCOT и LoDoCo2 привели к тому, что колхицин стал первым противовоспалительным препаратом, который вошел в клинические рекомендации по лечению больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Тем не менее, решение вопросов применения колхицина в рутинной клинической практике требует от врача-кардиолога знаний об основах молекулярных механизмов воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. В обзоре обсуждаются текущие знания о воспалении и NLRP3 инфламмосе в патогенезе ИБС и ИМ, результаты и вопросы их применения в клинической кардиологии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, воспаление, NLRP3 инфламмоса, колхицин.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00400 "Характеристики инфламмосомного типа воспаления при атеротромбозе у больных острым инфарктом миокарда".

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Рябов В. В. — д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Гомбожапова А. Э.\* — к.м.н., н.с. и врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-1281-3714, Самойлова Ю. О. — м.н.с., врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7545-

7388, Сиротина М. А. — м.н.с. лаборатории экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4502-0836, Малышева Д. А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0002-3351-4385, Маслов Л. Н. — д.м.н., зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-6020-1598.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ASC — apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD), CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study, COLCOT — Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial, FDA — U. S. Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), LoDoCo2 — Trial of Low-dose Colchicine 2, MACE — major adverse cardiac events (серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), NETs — neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки).

Рукопись получена 17.10.2023

Рецензия получена 27.10.2023

Принята к публикации 28.12.2023



**Для цитирования:** Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Самойлова Ю. О., Сиротина М. А., Малышева Д. А., Маслов Л. Н. NLRP3 инфламмоса в патогенезе острого инфаркта миокарда: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5649. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5649. EDN RYRTGM

## NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view

Ryabov V. V.<sup>1,2</sup>, Gombozhapova A. E.<sup>1,2</sup>, Samoilo Yu. O.<sup>1</sup>, Sirotnina M. A.<sup>1</sup>, Malysheva D. A.<sup>2</sup>, Maslov L. N.<sup>1</sup>

Within five years after myocardial infarction (MI), a third of patients have secondary major adverse cardiovascular events (MACEs). The first randomized clinical trials to show the effectiveness of anti-inflammatory strategies in the prevention of MACEs are CANTOS, COLCOT and LoDoCo2. These studies have identified an effective therapeutic target — the NLRP3 inflammasome. The results of COLCOT and LoDoCo2 led to colchicine becoming the first anti-inflammatory drug to be included in clinical guidelines for the treatment of patients with coronary artery disease (CAD). However, considering colchicine in routine clinical practice requires the cardiologist to have knowledge of the basic molecular mechanisms of inflammation in cardiovascular diseases. The review discusses current data on inflammation and the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of CAD and MI, results and issues of their application in clinical cardiology.

**Keywords:** coronary artery disease, myocardial infarction, inflammation, NLRP3 inflammasome, colchicine.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-25-00400.

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

Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Gombozhapova A. E.\* ORCID: 0000-0003-1281-3714, Samoilo Yu. O. ORCID: 0000-0001-7545-7388, Sirotnina M. A. ORCID: 0000-0002-4502-0836, Malysheva D. A. ORCID: 0009-0002-3351-4385, Maslov L. N. ORCID: 0000-0002-6020-1598.

\*Corresponding author:  
gombozhapova@gmail.com

**Received:** 17.10.2023 **Revision Received:** 27.12.2023 **Accepted:** 28.12.2023

**For citation:** Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Samoilo Yu. O., Sirotnina M. A., Malysheva D. A., Maslov L. N. NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of acute myocardial infarction: a cardiologist's view. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5649. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5649. EDN RYRTGM

## Ключевые моменты

- Исследования CANTOS, COLCOL и LoDoCo2 выделили NLRP3 инфламмасому как эффективную терапевтическую мишень для снижения риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений.
- Активация NLRP3 инфламмасы происходит на всех этапах патогенеза инфаркта миокарда (ИМ).
- Колхицин стал первым противовоспалительным препаратом, который вошел в клинические рекомендации по лечению больных ИБС.
- Решение вопросов применения противовоспалительной терапии в рутинной клинической практике требует от врача-кардиолога знаний об основах молекулярных механизмов воспаления при ИБС и ИМ.

## Key messages

- The CANTOS, COLCOL and LoDoCo2 studies have identified the NLRP3 inflammasome as an effective therapeutic target for reducing the risk of coronary artery disease (CAD) and its complications.
- Activation of the NLRP3 inflammasome occurs at all stages of myocardial infarction (MI) pathogenesis.
- Colchicine became the first anti-inflammatory drug to be included in clinical guidelines for the treatment of patients with CAD.
- Considering anti-inflammatory therapy in routine clinical practice requires cardiologist's awareness on the basic molecular mechanisms of inflammation in CAD and myocardial infarction.

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее тяжелая форма ишемической болезни сердца (ИБС), которая ежегодно является причиной более трети смертей в развитых странах [1]. Модификация факторов риска, активное применение реперфузионной стратегии, назначение научно-обоснованных лекарственных средств привело к снижению заболеваемости и летальности при ИМ [2]. Тем не менее, ИБС остается ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире [2, 3]. Одной из основных составляющих нозологий является постинфарктная сердечная недостаточность (СН), которая диагностируется у 10-40% пациентов [4]. Более того, в течение 5 лет у трети больных, перенесших ИМ, развиваются вторичные серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiac events, MACE) [5]. Все это послужило причиной поиска дополнительных путей воздействия на бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Предметом научного интереса стала воспалительная реакция при ССЗ. Для объяснения развития вторичных MACE была выдвинута концепция "остаточного воспалительного риска". В ее основе лежит активность иммуновоспалительных процессов в атеросклеротической бляшке и окружающих тканях [6]. Один из авторов концепции, Paul Ridker, предположил, что свидетельством наличия остаточного воспалительного риска у больных ИБС является уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови >2 мг/л на фоне терапии статинами. Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS, 2017), Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT, 2019) и Trial of Low-dose

Colchicine 2 (LoDoCo2, 2020) стали первыми рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), которые продемонстрировали эффективность противовоспалительных препаратов в профилактике MACE [6]. Эти исследования выделили NOD-, LRR- и pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) инфламмасому как эффективную терапевтическую мишень для снижения риска развития ИБС и ее осложнений. Результаты CANTOS, LoDoCo2 и COLCOT открыли дверь для изменений в подходе ведения пациентов с ССЗ и клинического применения противовоспалительной стратегии у больных ИБС. В 2021г применение колхицина было одобрено Европейским обществом кардиологов в качестве вторичной профилактики ССЗ — класс рекомендаций Ib, уровень доказательности A [7]. В июне 2023г Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U. S. Food and Drug Administration, FDA) одобрило колхицин как первый противовоспалительный препарат, доказавший снижение риска ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти у больных с установленным атеросклеротическим поражением или с несколькими факторами риска ССЗ. В июле 2023г колхицин вошел в руководство Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с хронической ИБС (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности B-R) [8]. Тем не менее, противовоспалительная терапия не может немедленно войти в ежедневную практику ведения больных с ССЗ. Врачам-кардиологам необходимо время для освоения нового подхода. Более того, предстоит ответить на важные вопросы. Кто будет являть-

ся респондером противовоспалительного лечения? В условиях полипрагмазии — нужно ли назначать его всем или проводить скрининг? В случае скрининга — какие биомаркеры использовать? Когда назначать противовоспалительную терапию — в индексную госпитализацию или на амбулаторном этапе? Это далеко не все вопросы. Однако становится ясным, что на сегодняшний день их решение требует от врача-кардиолога знаний об основах молекулярных механизмов воспаления при ИБС и ИМ. В этом обзоре мы обсуждаем текущие знания о воспалении и NLRP3 инфламмасоме в патогенезе ИБС и ИМ, результаты их применения в клинической кардиологии.

### Противовоспалительные стратегии в клинической кардиологии

Первым РКИ, ставшим доказательством концепции остаточного воспалительного риска, является CANTOS [9]. В этом исследовании проводилась оценка эффективности канакинумаба — высокоаффинного человеческого моноклонального антитела к интерлейкину-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) — у пациентов, перенесших ИМ и имевших уровень СРБ в сыворотке крови >2 мг/л, несмотря на прием статинов. Ранее канакинумаб был одобрен FDA для лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома и системного ювенильного идиопатического артрита. В CANTOS было показано, что подкожное введение препарата в дозе 150 мг 1 раз в 3 мес. приводит к снижению уровня СРБ и значительно более низкой частоте повторных MACE, чем введение плацебо, в отсутствие влияния на уровень липидов. Полученные результаты являлись статистически значимыми, но с позиции клинической значимости — довольно "скромными": частота развития первичной конечной точки для канакинумаба по сравнению с плацебо составила 3,86 и 4,50 событий на 100 человеко-лет, соответственно. Также в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий в смертности от всех причин. Вместе с тем применение канакинумаба сопровождалось более высокой частотой смертельных инфекций и сепсиса. Другим ограничением в использовании канакинумаба стала его стоимость. Совокупность этих причин привела к тому, что FDA отклонило заявку по использованию канакинумаба при ССЗ.

Вторым противовоспалительным препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в предотвращении MACE, стал колхицин, который до этого преимущественно применялся в лечении подагры. Этот препарат действует на воспаление через различные механизмы, среди которых наиболее охарактеризованным до недавнего времени являлся ингибирование полимеризации микротрубочек клеток путем связывания колхицина с белком тубулином [10].

Благодаря этому колхицин тормозит миграцию моноцитов и нейтрофилов в место повреждения, ингибирует внутриклеточный транспорт и, следовательно, высвобождение цитокинов и продукцию реактивных форм кислорода и различных протеолитических ферментов [10]. Колхицин препятствует активации тучных клеток, Т-клеток, гладкомышечных клеток, тромбоцитов и подавляет воспалительный ответ, способствуя переходу макрофагов в противовоспалительный фенотип [10]. Позднее было выявлено, что колхицин подавляет активацию NLRP3 инфламмасы, тем самым снижая высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [10]. В LoDoCo2 с участием пациентов с хронической ИБС риск MACE был значительно ниже в группе пациентов, которые получали 0,5 мг колхицина 1 раз/сут., чем в группе плацебо [11]. В COLCOT проводилась оценка влияния колхицина на частоту MACE у пациентов, перенесших ИМ в течение 30 дней до рандомизации [12]. На фоне его длительного перорального приема в дозе 0,5 мг также было отмечено снижение частоты развития MACE. При этом в группе больных, принимающих колхицин, отмечалось более частое развитие пневмоний.

Эти три исследования стали важным этапом на пути реализации потенциала противовоспалительных стратегий в кардиологии, при этом находя общую мишень для воздействия в NLRP3 инфламмасоме [6].

### Инфламмасома

Впервые понятие "инфламмасома" было введено в 2002г Fabio Martinon, Kimberly Burns и Jürg Tschopp в ходе изучения механизмов активации каспаз и образования активной формы ИЛ-1 $\beta$  [13]. Инфламмасы представляют собой крупные внутриклеточные многобелковые комплексы, опосредующие активацию каспазы-1, что приводит к секреции ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. Важнейшими компонентами инфламмасы являются члены семейства Nod-подобных цитоплазматических рецепторов (NLR), включая NLRP1, NLRP3 и NLRC4, и адаптерный апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок, содержащий CARD (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) [14]. Эти составляющие связывают микробные и эндогенные сигналы "опасности" с активацией каспазы-1.

### NLRP3 инфламмасома

NLRP3 инфламмасома является наиболее изученной из инфламмасом [15]. Она состоит из сенсора (NLRP3), адаптера (ASC) и эффектора (каспаза-1).

NLRP3 (криопирин) — это внутриклеточный сенсор, который способен обнаружить широкий спектр молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), и патоген-ассоциированных

молекулярных фрагментов (PAMPs), тем самым приводя к образованию и активации NLRP3-инфламмосомы [16]. При этом DAMPs инициируют неинфекционный воспалительный ответ, а PAMPs — воспалительный ответ на инфекционный возбудитель. Белок NLRP3 состоит из трех частей: аминоконцевой пириновый домен (PYD), центральный домен NACHT и карбоксиконцевой домен, богатый лейцином (leucine-rich repeat домен). Адаптер ASC имеет 2 домена — аминоконцевой (PYD) и карбоксиконцевой домен для рекрутирования каспазы (CARD). Эффектор каспазы-1 имеет аминоконцевой домен CARD, центральный большой каталитический домен и карбоксиконцевой малый каталитический домен.

При стимуляции молекулы NLRP3 олигомеризуются между собой благодаря взаимодействиям доменов NACHT. Олигомер NLRP3 рекрутирует ASC путем PYD-PYD взаимодействия и образует спиралевидные филаменты ASC [15]. Филаменты ASC сливаются в единую макромолекулярную структуру, известную как ASC speck. Эта структура рекрутирует каспазу-1 путем CARD-CARD взаимодействия и обеспечивает саморасщепление и активацию каспазы-1.

#### Активация NLRP3 инфламмосомы

Сборка и активация NLRP3 инфламмосомы происходит в два этапа, первый из которых — прайминг, а второй — непосредственная активация. Основной функцией прайминга является повышение экспрессии компонентов инфламмосомы. Это может быть вызвано распознаванием различных PAMPs и DAMPs, Toll-подобными или Nod-подобными рецепторами, либо такими цитокинами, как фактор некроза опухоли и ИЛ-1 $\beta$  [6]. При этом активируется ядерный фактор- $\kappa$ B и происходит транскрипция генов компонентов инфламмосомы [17, 18]. Другая функция прайминга — это индукция посттрансляционных модификаций NLRP3, таких как убиквитинирование, фосфорилирование и сумоилирование. Посттрансляционные модификации позволяют NLRP3 оставаться в ауто-супрессивной стабильной форме до тех пор, пока не будет инициирован второй этап.

Второй этап происходит после распознавания активатора NLRP3 и заключается в полной активации и формировании инфламмосомы. Этот этап включает в себя отток ионов калия (K<sup>+</sup>) или хлорида (Cl<sup>-</sup>), поток ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>), разрушение лизосом, митохондриальную дисфункцию, метаболические изменения, разборку аппарата Гольджи [16]. В этих условиях серин-треониновая киназа NEK7 активирует NLRP3, и происходит формирование инфламмосомы [15]. Сборка NLRP3 инфламмосомы приводит к активации каспазы-1, высвобождению ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, дальнейшей стимуляции образования ИЛ-6 и СРБ [6].

#### NLRP3 инфламмосома и пироптоз

NLRP3 инфламмосома принимает участие в процессе пироптоза — программируемом виде воспалительной гибели клеток [19]. В отличие от апоптоза, пироптоз связан с набуханием клеток, увеличением проницаемости мембраны и разрывом клетки, что, в свою очередь, приводит к внеклеточному высвобождению медиаторов воспаления [19]. Потеря целостности клеточной мембраны опосредуется белком гасдермином D [20]. Гасдермин D имеет аминоконцевой домен, короткий центральный связывающий участок и карбоксиконцевой домен автоингибирования. Каспаза-1 расщепляет гасдермин, удаляя его карбоксильный конец, тем самым освобождая его от внутримолекулярного ингибирования [21]. После расщепления аминоконцевой домен олигомеризуется внутри клеточной мембраны и образует поры, тем самым вызывая гибель клетки изнутри [20]. Поры гасдермина D проницаемы для макромолекул и опосредуют внеклеточное высвобождение активных форм ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и активной каспазы-1. Кроме того, каспаза-1 расщепляет несколько белков, участвующих в цикле Кребса, что приводит к резкому снижению выработки клеточной энергии, что приводит к набуханию и разрыву клетки [21]. Пироптоз, как правило, индуцируется в моноцитах/макрофагах, но может происходить и в других типах клеток — эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах [15, 19].

#### NLRP3 инфламмосома, атеросклероз и ИМ

Еще в начале 2000-х годов стало известно, что у больных ИБС отмечается повышение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, более выраженное при остром коронарном синдроме (ОКС) [22]. Одновременно, в доклинических исследованиях было показано, что у апоЕ-дефицитных мышей отсутствие ИЛ-1 $\beta$  приводит к уменьшению площади атеросклеротического поражения аорты [23].

Непосредственная роль NLRP3 инфламмосомы в атерогенезе впервые была продемонстрирована в работе Duewell P, et al. в 2010г [24]. Авторы показали, что у апоЕ-дефицитных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, ранние атеросклеротические поражения содержали кристаллы холестерина, которые увеличивались по мере прогрессирования заболевания. Кристаллы холестерина были ко-локализованы с компонентами NLRP3 инфламмосомы и способствовали высвобождению ИЛ-1 $\beta$ . У мышей с дефицитом рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП), подвергнутых пересадке костного мозга с дефицитом NLRP3, ASC или ИЛ-1 $\alpha/\beta$  отмечалось снижение уровня ИЛ-18 и менее выраженное прогрессирование раннего атеросклероза. Позже обнаружили, что у ApoE-/-/Каспаза-1-/- мышей, получавших диету с высоким

содержанием жиров, площадь атеросклеротического поражения аорты и количество макрофагов в бляшках были значительно меньше, чем у ApoE-/- мышей при отсутствии разницы в уровне общего холестерина [25].

Далее в ряде клинических работ изучалась экспрессия различных компонентов NLRP3 инфламماسомы. Повышенная экспрессия NLRP3, ASC, каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 наблюдалась в макрофагах и пенистых клетках при каротидном атеросклерозе [26]. У больных ИБС также было выявлено повышение экспрессии NLRP3 и ИЛ-1 $\beta$  в мононуклеарных клетках периферической крови [27]. Причем более высокие уровни экспрессии отмечались у пациентов с ОКС [27].

К основным факторам, активирующим NLRP3 инфламмасому в контексте атерогенеза, относят гипоксию, кристаллы холестерина, окисленные ЛНП, нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs) [28].

Первоначально была показана роль гипоксии в ангиогенезе бляшки, образовании пенистых клеток и формировании некротического ядра бляшки [29]. Позже было установлено, что гипоксия увеличивает экспрессию компонентов NLRP3 инфламماسомы и способствует ее активации в макрофагах человека [30].

Помимо этого, NLRP3 инфламماسома является связующим звеном между отложением липидов и липопротеинов в артериальной стенке и воспалением, способствующим возникновению и прогрессированию атеросклероза [31]. Местное и системное воспаление, сопровождающее процесс атерогенеза, вызывает дисфункцию липопротеинов высокой плотности (ЛВП), которая характеризуется снижением способности ЛВП к эффлюксу (выведению) холестерина [32]. Дисфункция ЛВП вызывает накопление свободного холестерина в клеточной мембране и внеклеточном пространстве, что приводит к образованию кристаллов холестерина. Кристаллы холестерина могут перфорировать фиброзную покрывку, а также вызывать повреждение артериальной стенки, тем самым усиливая воспалительную реакцию, что в итоге может привести к разрыву или эрозированию бляшки [32]. В контексте атерогенеза кристаллы холестерина являются основным триггером активации NLRP3 инфламماسомы [24]. Точные механизмы этой активации еще до конца не изучены, однако можно выделить следующие. Кристаллы холестерина способствуют высвобождению NETs нейтрофилами, что в дальнейшем вызывает активацию NLRP3 инфламماسомы в макрофагах и еще больше образования NETs [31]. NETs представляют собой крупные внеклеточные паутинообразные структуры, содержащие ДНК, гистоны, протеазы и миелопероксидазу [31]. Эти структуры игра-

ют важную роль в патогенезе атеротромбоза [31]. Помимо этого, кристаллы холестерина вызывают повреждение лизосом в макрофагах и последующую активацию NLRP3 инфламماسомы, что приводит к выработке атерогенных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18. Повреждение лизосом, в свою очередь, может препятствовать аутофагии, которая имеет свойство подавлять активность NLRP3 инфламماسомы, способствуя ее деградации в лизосомах [33]. Также кристаллы холестерина вызывают активацию NLRP3 инфламмасомы путем повышения экспрессии CD36. Увеличение количества рецептора CD36 на мембране макрофагов усиливает поглощение окисленных ЛНП макрофагами, способствуя внутриклеточной кристаллизации холестерина и активации NLRP3 инфламмасомы [34].

#### **Противовоспалительные стратегии в клинической кардиологии: потенциал, проблемы, пути решения**

Канакинумаб и колхицин действуют на разных уровнях NLRP3 пути. Канакинумаб имеет конкретный таргет, а именно специфически ингибирует ИЛ-1 $\beta$ , предотвращая его связывание с рецептором ИЛ-1, активацию внутриклеточного ядерного фактора NF- $\kappa$ B и путей митоген-активируемой протеинкиназы [35]. Колхицин — препарат более широкого спектра действия. Помимо антинейтрофильных эффектов, колхицин ингибирует экспрессию гена пиринина, тем самым замедляя сборку NLRP3 [36]. Кроме того, воздействуя на формирование микротрубочек, колхицин препятствует внутриклеточному транспорту адапторного белка ASC, который имеет значение для ко-локализации белков NLRP3 [37]. Также колхицин блокирует каспаза-1-опосредованную активацию про-ИЛ-1 $\beta$  наряду с уменьшением образования P2X7-ассоциированных пор и снижением потока калия, что является важным компонентом NLRP3 ответа [6].

В условиях ишемии миокарда активация инфламماسомы NLRP3 происходит под воздействием активных форм кислорода. Пироптоз рассматривается как одно из проявлений воспалительного ответа на реперфузионное повреждение миокарда и как возможная причина неблагоприятного ремоделирования сердца после инфаркта. Экспериментальные исследования показали, что стратегии, подавляющие активацию NLRP3 инфламмасомы в раннем реперфузионном периоде после ИМ, уменьшают общий размер инфаркта и предотвращают развитие неблагоприятного ремоделирования миокарда [38]. В клинических условиях известно, что лечение канакинумабом больных, перенесших ИМ, приводило к снижению количества госпитализаций по поводу СН и уменьшению связанных с ней смертельных случаев [39]. На сегодняшний день эти данные являются самым

убедительным доказательством, подтверждающим предполагаемую роль NLRP3 инфламмосомы и ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе прогрессирования постинфарктной СН [19].

Безусловно, результаты клинических исследований последних лет говорят о большом потенциале противовоспалительных стратегий. Однако вопросы, с которыми мы будем сталкиваться при назначении противовоспалительных молекул, являются по-прежнему актуальными. Их можно рассмотреть на примере колхицина. Одним из вопросов является изучение "восприимчивости" пациентов к положительным эффектам противовоспалительной терапии. Кому препарат принесет большую пользу? Каковы основания для назначения дополнительного препарата, которым должны руководствоваться врачи-кардиологи? В одном случае это могут быть больные с рецидивами MACE, несмотря на проводимую оптимальную терапию. В другом — все больные с установленным атеросклерозом при отсутствии противопоказаний — по аналогии с комплексной моделью лечения СН. В пользу этого могут говорить результаты недавнего исследования, согласно которым у больных, принимавших статины, остаточный воспалительный риск лучше предсказывал вероятность сердечно-сосудистой смерти, чем остаточный холестеринный риск [40]. Еще одним показателем к назначению колхицина может быть уровень высокочувствительного СРБ в плазме крови  $>2$  мг/л на фоне терапии статинами. Вместе с тем надо сказать, что в COLCOT и LoDoCo2 уровень СРБ не являлся основанием для включения больных в исследования [11, 12]. Более того, уровень СРБ не является специфичным маркером конкретного состояния.

Следующий вопрос в применении колхицина — это время начала его приема. На сегодня это препарат преимущественно для больных хронической ИБС. Да, в COLCOT включались пациенты в течение 30 дней после инфаркта, но подавляющее большинство из них были рандомизированы через 15 дней, т.е. после стабилизации состояния [12]. Данные о применении колхицина при ОКС пока ограничены и носят противоречивый характер [41, 42]. Возможно, это связано с тем, что механизмы, которые приводят к нестабильности атеросклеротической бляшки — разрыву или эрозии бляшки с тромбозом — отличаются друг от друга и до сих пор полностью не изучены, в т.ч. и место занимаемое NLRP3 инфламмосомой [43]. При разрыве тонкая фиброзная оболочка, покрывающая богатое липидами ядро бляшки, разрывается, обнажая содержимое бляшки в просвет сосуда, вызывая тромбоз, который приводит к нарушению кровотока в коронарном сосуде. Эрозию же рассматривают как преимущественно эндотелиальную патологию, нарушение механизма апоптоза эндотелия, когда фиброзная покрывка

не повреждается, но рядом с зоной "оголения" эндотелия формируется тромб [43]. При эрозии воспалительный процесс, вероятно, выражен меньше, чем при разрыве бляшки. Исходя из этого, противовоспалительная стратегия у данной группы пациентов может не иметь ожидаемого успеха. Дальнейшие исследования различий в механизмах, приводящих к нестабильности атеросклеротической бляшки, являются важным компонентом в разработке персонализированного подхода к назначению противовоспалительной терапии больным с ССЗ. Так, различию в подходах к ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в зависимости от морфологического субстрата атеротромбоза посвящено исследование EROSION [44]. В нем 78,3% пациентов со стенозом коронарной артерии  $<70\%$ , имеющих по данным оптической когерентной томографии в качестве субстрата эрозированную атеросклеротическую бляшку, через 1 мес. консервативной антитромботической терапии достигли конечной точки — более чем 50% уменьшения объема тромба. При этом через 1 год консервативной терапии 92,5% пациентов не имели MACE [45]. Эти данные продемонстрировали, что пациенты с эрозией атеросклеротической бляшки представляют собой отдельную группу пациентов, у которой может иметь преимущество неинвазивный подход к лечению.

Другой серьезный вызов для противовоспалительных стратегий в лечении больных с ССЗ — это поиск баланса между пользой и побочными эффектами. Наиболее частыми побочными эффектами являются диарея, рвота, миалгии. К редким, но более серьезным, относятся подавление ростков кроветворения и миотоксичность, включая рабдомиолиз. Помимо этого, может увеличиваться риск развития инфекционных состояний, в частности, пневмоний. Противопоказаниями к приему колхицина являются тяжелая почечная и печеночная недостаточность. Таким образом, актуальными остаются исследования, направленные на поиск более специфических биомаркеров для оценки соотношения пользы и риска противовоспалительного лечения.

Изучение воспалительного процесса, протекающего в атеросклеротической бляшке у больных ИМ, является сложной задачей. Одним из инструментов, позволяющим охарактеризовать воспаление при атеросклерозе у больных ИМ, может стать тромбоаспирация с последующим исследованием тромбоасpirата. Чрескожная аспирация тромба и определение воспалительных маркеров в крови дает возможность изучить воспалительный процесс, протекающий при атеросклерозе *in vivo*. В настоящее время рутинное проведение тромбоаспирации у больных ИМ не рекомендуется ввиду не установленной пользы и риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Тем не менее тромбоаспирация по-прежнему

может быть рассмотрена в случае выраженного остаточного тромбоза [46]. На сегодняшний день данные о воспалительных характеристиках состава артериальных тромбов и их ассоциациях с клинической картиной и прогнозом пациентов, перенесших ИМ, носят крайне лимитированный характер. Так, Nordeng J, et al. в 2021 г выявили положительную корреляцию между уровнем экспрессии в тромбоаспирате NLRP3, рецепторов к ИЛ-6 и уровнем сердечного тропонина у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (n=33) [47].

### Заключение

Ассоциация "NLRP3 инфламасома — ИЛ-1 $\beta$  — ИЛ-6 — ИЛ-18 — СРБ" занимает важное место в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Она принимает участие как в атерогенезе и дестабилизации атеросклеротической бляшки, так и в процессах постинфарктного ремоделирования сердца. РКИ противовоспалительных молекул последних лет выделили именно NLRP3 инфламасому как эффективную терапевтическую мишень для лечения больных ССЗ.

Одобрение колхицина FDA и первые клинические рекомендации по применению колхицина у больных со стабильной ИБС стали новым этапом в кардиологии. Впервые врач-кардиолог имеет возможность влиять не только на остаточный липидный и тромботический риск, но и на воспалительный компонент — т.е. целостно воздействовать на патологию атеросклероза.

С позиции врача-кардиолога важным вопросом является определение показаний для назначе-

ния противовоспалительного лечения для каждого конкретного пациента, получение убедительных оснований для введения дополнительного препарата в свою рутинную практику. Более того, побочные эффекты противовоспалительной терапии, коморбидность и полипрагмазия подчеркивают целесообразность предварительного отбора пациентов, которые смогут получить пользу от назначения противовоспалительных агентов. Другим вопросом остается исследование роли NLRP3 инфламасомы и эффективности колхицина при острой ишемии миокарда. Поэтому актуальными остаются направления по изучению и разработке клинико-иммунологического фенотипирования больных, стратификации пациентов с учетом концепции остаточного тромботического, липидного и воспалительного риска, выявлению новых маркеров сосудистого воспаления. Вклад в это может внести мультимодальная визуализация коронарного русла у больных ИМ, а также тромбоаспирация с последующим комплексным молекулярным исследованием материала. Все это требует от врача-кардиолога понимания основ молекулярных механизмов воспалительной реакции и продолжения тесного взаимодействия со специалистами по фундаментальной кардиологии и иммунологии.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-25-00400 "Характеристики инфламасомного типа воспаления при атеротромбозе у больных острым инфарктом миокарда".

### Литература/References

- Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2017; 389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
- Camacho X, Neckoff L, Wright FL, et al. Relative contribution of trends in myocardial infarction event rates and case fatality to declines in mortality: an international comparative study of 1.95 million events in 80.4 million people in four countries. *Lancet Public Health*. 2022;7(3):e229-e239. doi:10.1016/S2468-2667(22)00006-8.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361-71. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Ritsinger V, Nyström T, Saleh N, et al. Heart failure is a common complication after acute myocardial infarction in patients with diabetes: A nationwide study in the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(17):1890-901. doi:10.1177/2047487319901063.
- Steen DL, Khan I, Andrade K, et al. Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239 234 Patients During 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2022;11(9):e022198. doi:10.1161/JAHA.121.022198.
- Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, et al. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):411-22. doi:10.1093/cvr/cvaa211.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab221.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
- Martino F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$ . *Mol Cell*. 2002; 10(2):417-26. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Núñez G. The inflammasome: a caspase-1 activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009;10(3):241-7. doi:10.1038/ni.1703.
- Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, et al. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;7(1):84-98. doi:10.1016/j.jacbs.2021.08.006.
- Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477-89. doi:10.1038/s41577-019-0165-0.
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- $\kappa$ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2009;183(2):787-91. doi:10.4049/jimmunol.0901363.
- Xing Y, Yao X, Li H, et al. Cutting Edge: TRAF6 Mediates TLR/IL-1R Signaling-Induced Nontranscriptional Priming of the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2017;199(5):1561-66. doi:10.4049/jimmunol.1700175.
- Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):203-14. doi:10.1038/nrcardio.2017161.

20. Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*. 2016;535(7610):153-8. doi:10.1038/nature18629.
21. Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526(7575):660-5. doi:10.1038/nature15514.
22. Seta Y, Kanda T, Tanaka T, et al. Interleukin 18 in acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc*. 2000;84(6):668. doi:10.1136/heart.84.6.668.
23. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):656-60. doi:10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3.
24. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61. doi:10.1038/nature08938.
25. Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(2):162-8. doi:10.1016/j.bbrc.2012.07.058.
26. Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, et al. NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003031. doi:10.1161/JAHA.115.003031.
27. Niyonzima N, Bakke SS, Gregersen I, et al. Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2020;60:102985. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102985.
28. Jin Y, Fu J. Novel Insights Into the NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012219. doi:10.1161/JAHA.119.012219.
29. Folco EJ, Sukhova GK, Quillard T, Libby P. Moderate Hypoxia Potentiates Interleukin-1 $\beta$  Production in Activated Human Macrophages. *Circ Res*. 2014;115(10):875-83. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.304437.
30. Folco EJ, Sheikine Y, Rocha VZ, et al. Hypoxia But Not Inflammation Augments Glucose Uptake in Human Macrophages. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):603-14. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.044.
31. Hofbauer TM, Ondracek AS, Lang IM. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Thrombosis. In: von Eckardstein A, Binder CJ, eds. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Springer; 2022.
32. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management — The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):192-201. doi:10.1001/jamacardio.2022.3926.
33. Shi CS, Shenderov K, Huang NN, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 $\beta$  production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction. *Nat Immunol*. 2012;13(3):255-63. doi:10.1038/ni.2215.
34. Kotla S, Singh NK, Rao GN. ROS via BTK-p300-STAT1-PPAR $\gamma$  signaling activation mediates cholesterol crystals-induced CD36 expression and foam cell formation. *Redox Biol*. 2017;11:350-64. doi:10.1016/j.redox.2016.12.005.
35. Rondeau JM, Ramage P, Zurini M, Gram H. The molecular mode of action and species specificity of canakinumab, a human monoclonal antibody neutralizing IL-1 $\beta$ . *mAbs*. 2015;7(6):1151-60. doi:10.1080/19420862.2015.1081323.
36. Nidorf SM, Eikelboom JW, Thompson PL. Targeting cholesterol crystal-induced inflammation for the secondary prevention of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):45-52. doi:10.1177/1074248413499972.
37. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454-60. doi:10.1038/ni.2550.
38. Liu Y, Lian K, Zhang L, et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2014;109(5):415. doi:10.1007/s00395-014-0415-z.
39. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
40. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet*. 2023;401(10384):1293-301. doi:10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
41. Mewton N, Roubille F, Bresson D, et al. Effect of Colchicine on Myocardial Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2021;144(11):859-69. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056177.
42. Nogic J, Mehta O, Tong D, et al. Colchicine in the Management of Acute Coronary Syndrome: A Meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2023;12(1):171-81. doi:10.1007/s40119-022-00298-y.
43. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*. 2019;124(1):150-60. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098.
44. Jia H, Dai J, Hou J, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study). *Eur Heart J*. 2017;38(11):792-800. doi:10.1093/eurheartj/ehw381.
45. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography—Based Management in Plaque Erosion). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):e005860. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860.
46. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;ehad191. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
47. Nordeng J, Schandiz H, Solheim S, et al. The Inflammasome Signaling Pathway Is Actively Regulated and Related to Myocardial Damage in Coronary Thrombi from Patients with STEMI. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:e5525917. doi:10.1155/2021/5525917.



## Обзорные и таргетные липидомные биомаркеры при атеросклеротическом поражении сосудов

Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Абдуллаев М. Г., Костикова А. С., Ерощенко Н. Н., Нартова А. А., Силантьев А. С., Суворов А. Ю., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Щекочихин Д. Ю., Сыркина Е. А., Копылов Ф. Ю.

Ишемические сердечно-сосудистые события (ишемический инсульт, инфаркт миокарда) являются наиболее распространёнными осложнениями при сердечно-сосудистых заболеваниях. Одним из ведущих механизмов данных осложнений является атеросклеротическое поражение сосудов. Важную роль в развитии атеросклеротических бляшек (АСБ) играют липиды. В последнее время наибольший интерес представляет липидом, который может иметь прогностическое значение в развитии атеросклеротического процесса. При увеличении циркуляции атерогенных липидомных биомаркеров увеличивается риск дестабилизации атеросклеротического процесса и возникновения ишемических осложнений.

Проведённые исследования позволили сформировать дополнительные шкалы стратификации риска, например, CERT 1 и 2 (Cardiovascular Event Risk Test — CERT). Они позволяют оценить остаточный риск у тех пациентов, которые принимают статины. Исследование липидома при атеросклерозе брахиоцефальных артерий может позволить выявлять те АСБ, которые имеют признаки нестабильности, а значит являются опасными для развития ишемического инсульта.

В обзоре описаны особенности липидома плазмы крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с атеросклерозом сосудов.

**Ключевые слова:** липидомика, атеросклероз, брахиоцефальные артерии, церамиды, ишемический инсульт, сердечно-сосудистые заболевания, сфингомиелины.

**Отношения и деятельность.** Грант РФФИ № 23-75-01134 "Выявление новых биомаркеров нестабильных атеросклеротических поражений, основанное на проведении липидомного и метаболомного анализа бляшек и периферической крови пациентов, страдающих атеросклерозом брахиоцефальных артерий".

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Ломоносова А. А.\* — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-2875-6155, Гогниева Д. Г. — с.н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-0451-2009, Абдуллаев М. Г. — аспирант Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-9369-9890, Костикова А. С. — студентка научного кружка Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0009-0003-0974-8920, Ерощенко Н. Н. — химик-эксперт лаборатории молекулярного онкогенеза Института молекулярной тераностики научно-технологического

парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-8677-1946, Нартова А. А. — аспирант Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0003-0657-4446, Силантьев А. С. — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0001-8360-1415, Суворов А. Ю. — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-2224-0019, Комаров Р. Н. — зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3904-6415, Дзюндзя А. Н. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0003-1133-8106, Щекочихин Д. Ю. — доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Сыркина Е. А. — доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8072-4513, Копылов Ф. Ю. — директор Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", ORCID: 0000-0002-4535-8685.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
lomonosova\_a\_a@staff.sechenov.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИИ — ишемический инсульт, ЛП — липопротеины, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — масс-спектрометрия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СЖК — свободные жирные кислоты, СМ — сфингомиелины, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триацилглицериды, ФР — фактор риска, ФХ — фосфатидилхолин, Cer — церамиды, CERT — Cardiovascular Event Risk Test.

Рукопись получена 30.03.2024

Рецензия получена 11.04.2024

Принята к публикации 19.04.2024



**Для цитирования:** Ломоносова А. А., Гогниева Д. Г., Абдуллаев М. Г., Костикова А. С., Ерощенко Н. Н., Нартова А. А., Силантьев А. С., Суворов А. Ю., Комаров Р. Н., Дзюндзя А. Н., Щекочихин Д. Ю., Сыркина Е. А., Копылов Ф. Ю. Обзорные и таргетные липидомные биомаркеры при атеросклеротическом поражении сосудов. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5833. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5833. EDN ZUQETO

## Review and targeted lipidomic biomarkers in atherosclerosis

Lomonosova A. A., Gognieva D. G., Abdullaev M. G., Kostikova A. S., Eroshchenko N. N., Nartova A. A., Silantiev A. S., Suvorov A. Yu., Komarov R. N., Dzyundzya A. N., Shchekochikhin D. Yu., Syrkinina E. A., Kopylov F. Yu.

Ischemic cardiovascular events (ischemic stroke, myocardial infarction) are the most common complications of cardiovascular diseases. One of the leading mechanisms of these complications is atherosclerosis. Lipids play an important role in plaque development. Recently, the lipidome has been of greatest interest, since it may have a prognostic value in atherosclerosis development. With an increase

in the circulation of proatherogenic lipidomic biomarkers, the risk of atherosclerosis destabilization and ischemic complications increases.

The conducted studies made it possible to create additional risk stratification scales, for example, Cardiovascular Event Risk Test (CERT) 1 and 2. They make it possible to estimate the residual risk in patients taking statins. The lipidome examination

in extracranial artery atherosclerosis can identify those plaques that have signs of instability, and therefore are dangerous for ischemic stroke development.

The review describes the features of plasma lipidome in various cardiovascular diseases associated with atherosclerosis.

**Keywords:** lipidomics, atherosclerosis, extracranial arteries, ceramides, ischemic stroke, cardiovascular diseases, sphingomyelin.

**Relationships and Activities.** Russian Science Foundation grant № 23-75-01134 "Identification of novel biomarkers of unstable atherosclerotic lesions based on lipidomic and metabolomic analysis of plaques and peripheral blood of patients suffering from extracranial artery atherosclerosis".

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Lomonosova A.A.\* ORCID: 0000-0002-2875-6155, Gognieva D.G. ORCID: 0000-0002-0451-2009, Abdullaev M.G. ORCID: 0000-0001-9369-9890, Kostikova A.S.

ORCID: 0009-0003-0974-8920, Eroshchenko N.N. ORCID: 0000-0001-8677-1946, Nartova A.A. ORCID: 0000-0003-0657-4446, Silantiev A.S. ORCID: 0000-0001-8360-1415, Suvorov A.Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Komarov R.N. ORCID: 0000-0002-3904-6415, Dzyundzya A.N. ORCID: 0000-0003-1133-8106, Shchekochikhin D.Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Syrkina E.A. ORCID: 0000-0002-8072-4513, Kopylov F.Yu. ORCID: 0000-0002-4535-8685.

\*Corresponding author:

lomonosova\_a\_a@staff.sechenov.ru

**Received:** 30.03.2024 **Revision Received:** 11.04.2024 **Accepted:** 19.04.2024

**For citation:** Lomonosova A.A., Gognieva D.G., Abdullaev M.G., Kostikova A.S., Eroshchenko N.N., Nartova A.A., Silantiev A.S., Suvorov A.Yu., Komarov R.N., Dzyundzya A.N., Shchekochikhin D.Yu., Syrkina E.A., Kopylov F.Yu. Review and targeted lipidomic biomarkers in atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5833. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5833. EDN ZUQETO

### Ключевые моменты

- Поиск новых биомаркеров бессимптомного атеросклеротического поражения.
- Описание липидома, характерного для нестабильного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

### Key messages

- Search for novel biomarkers of asymptomatic atherosclerosis.
- Description of the lipidome characteristic of unstable atherosclerotic lesions of extracranial arteries.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — одна из ведущих причин смертности по всему миру [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в развитых странах ОНМК является основной причиной инвалидности и смертности среди взрослого населения<sup>1</sup>. Российские данные говорят о том, что в 70–85% случаев ОНМК вызвано ишемическим инсультом (ИИ), 30% из которых обусловлено атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) [2, 3].

Известно, что атеросклероз БЦА в течение многих лет может протекать бессимптомно, впервые проявляясь клинически в виде ИИ [4]. Стратегии лечения атеросклероза БЦА в настоящее время базируются на основании наличия клинических проявлений и степени стеноза [5]. Традиционные факторы риска (ФР), используемые для оценки сердечно-сосудистого прогноза, хорошо работают на популяционном уровне, однако возможности их применения в принятии решений относительно конкретного пациента ограничены [6]. В кардиологической практике с целью оценки метаболизма липидов традиционно используются липопротеины (ЛП) высокой, низкой, очень низкой плотности, общий холестерин и триацилглицериды (ТАГ), на основании концентрации и соотношения которых формируются шкалы, позволяю-

щие прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий [7]. Несмотря на широкое применение, в ряде клинических исследований не было показано, что перечисленные "классические" маркеры нарушения липидного обмена позволяют оценить наличие и дальнейшее течение атеросклероза [8]. По данным Фрамингемского исследования, у 1/3 пациентов с атеросклерозом БЦА отсутствовали традиционные ФР. Российское исследование также показало, что использование данных ФР неинформативно для прогнозирования атеросклероза БЦА у женщин с ожирением [9, 10]. В нескольких исследованиях не была показана связь ЛП низкой плотности (ЛНП) — основной мишени липидснижающей терапии, с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [11]. Наконец, у ряда пациентов ИИ случается несмотря на достижение целевого уровня ЛНП [12].

Инвазивная стратегия лечения атеросклероза БЦА, включающая каротидную эндартерэктомию и стентирование сонных артерий, сопряжена с определенным риском хирургического вмешательства. По данным ряда исследований, эффективность инвазивного вмешательства напрямую зависит от степени стеноза БЦА [13]. Вместе с тем последняя не всегда определяет вероятность неблагоприятного исхода: так, в двух исследованиях было показано, что у 40% пациентов с атеротромботическим ИИ степень стеноза БЦА составляла <50% [14, 15].

Таким образом, в настоящее время перед медицинским сообществом стоит важная и сложная за-

<sup>1</sup> WHO. The Top 10 Causes of Death. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (10 March 2024).

дача, состоящая, с одной стороны, в выявлении пациентов с неблагоприятным прогнозом среди лиц с низким сердечно-сосудистым риском, оцененным традиционными способами, с другой стороны — в выявлении пациентов с благоприятным прогнозом, несмотря на наличие атеросклероза БЦА, что позволит избежать ненужных инвазивных вмешательств. Цель представленного обзора — дать общее представление о липидомике атеросклероза и её возможной роли в дифференцированном подходе к лечению пациентов с атеросклерозом БЦА.

### Липидомика и её технологии

Биологические системы состоят из тысяч различных липидов, функции которых могут различаться между представителями одного класса в зависимости от молекулярной структуры. Нарушение метаболизма липидов связано со многими патологическими процессами, в т.ч. с атеросклерозом [7].

Благодаря технологическому прогрессу в области хроматографии и масс-спектрометрии (МС), произошедшему за последние десятилетия, в настоящее время стало возможным идентифицировать сотни видов липидов. В МС разработаны два режима — таргетный и нетаргетный. Таргетный применяется для ограниченного числа мишеней и является более чувствительным и специфичным. Нетаргетный режим независим от списка искомого материала и позволяет анализировать множество мишеней [7]. Оба режима применяются в липидном профилировании.

Совокупность структурного разнообразия липидов организма, выявленная с помощью МС, объединена в термине "липидом". Липидомика — область омиксных технологий, часть метаболомики, целью которой является идентификация и количественная оценка липидов и их функций в биологических системах. Отдельного внимания заслуживает применение современных технологий липидомики для обнаружения биомаркеров ССЗ. В соответствии с системой классификации, предложенной консорциумом LIPID MAPS (<http://www.lipidmaps.org>), липиды делятся по семействам, классам и подклассам в соответствии с молекулярной массой и структурой. Липиды организма подразделяются на 8 различных классов: глицерофосфолипиды, сфинголипиды (СЛ), глицеролипиды (ГЛ), стероидные липиды, свободные жирные кислоты (СЖК), пренольные липиды, сахаролипиды и поликетиды [7]. Отдельные представители перечисленных классов могли бы служить дополнительными маркерами нарушения липидного обмена и облегчить принятие решений в кардиологической практике [3].

### Липидомные биомаркеры

Содержащиеся в организме сфинголипиды включают церамиды, сфингомиелины (СМ) и глицеро-

фосфолипиды. Сфинголипиды играют важную роль в клеточном метаболизме и задействованы в таких процессах, как клеточная пролиферация, аутофагия и апоптоз, и, согласно современным данным, атеросклерозе [12].

**Церамиды (Cer)** участвуют в качестве вторичного мессенджера в таких процессах, как метаболизм ЛП, оксидативный стресс и воспалительный ответ, а также являются структурными компонентами ЛНП, возможно, влияя на атерогенность последних. В исследовании You Q, et al. (2020) были включены 20 пациентов с атеросклерозом БЦА, 20 пациентов с поражением мелких сосудов головного мозга, 10 пациентов с болезнью Фабри и 14 пациентов в группе контроля. Для определения липидома плазмы крови была выполнена высокоэффективная жидкостная хроматография — квадрупольная времяпролетная МС. Было показано, что количество молекул церамидов увеличивается при цереброваскулярных заболеваниях, связанных с атеросклеротическим поражением БЦА [12]. Разница в содержании церамидов в плазме и атеросклеротических бляшках (АСБ) была продемонстрирована и в исследовании Kusunoki J, et al. (2001) на животной модели. В данном эксперименте ингибирование синтеза церамидов уменьшало прогрессирование атеросклероза [16]. В недавних исследованиях была показана связь церамидов с атеросклерозом БЦА и сформирована шкала риска коронарных событий 1 (Cardiovascular Event Risk Test 1 — CERT1). В дополнение к шкале SCORE она показывает остаточный риск сердечно-сосудистых событий, т.к. может использоваться у пациентов, принимающих статины. При дальнейшем анализе было решено добавить в шкалу CERT 1 фосфотидилхолин, и сформирована шкала CERT 2, в основу которой положено отношение церамидов Cer18:1;2/24:1 к Cer18:1;2/24:0, Cer18:1;2/16:0 к Cer16:0/22:5, Cer18:1;2/16:0 к фосфатидилхолину (ФХ) 14:0/22:6 и концентрации ФХ 16:0/16:0 [4, 7, 17-19]. По данным Stegemann C, et al. (2014), достоверно увеличивали риск ишемических событий (ИИ, инфаркт миокарда) короткоцепочечные церамиды с небольшим числом двойных связей (ТАГ 54:2, эфир холестерина 16:1, фосфатидилэтанолламин 36:5) — 15,2 на 1000 пациенто-лет (95% доверительный интервал: 12,4-18,7) [20]. Известно, что концентрация церамидов плазмы используется в калькуляторе оценки сердечно-сосудистого риска Mayo<sup>2</sup>. В исследовании You Q, et al. (2020) продемонстрирована связь атеросклероза БЦА с такими церамидами плазмы, как Cer16:3, 34:2, 38:6, 36:4 и 180/18:1 [12]. В другой работе отдельные представители церамидов (18:1/16:0, 18:1/18:0, 18:1/24:0, 18:1/24:1) были связа-

<sup>2</sup> Ceramides. A better way to fight heart disease. <https://news.mayocliniclabs.com/ceramides-miheart/> (10 March 2024).

ны с бессимптомным атеросклерозом БЦА, выявляемым с помощью ультразвукового исследования, с поправкой на такие традиционные ФР, как пол и возраст пациентов [4]. Перечисленные церамиды были выделены авторами в отдельную группу "церамидов высокого риска" и предложены в качестве одного из факторов в стратификации риска атеросклероза БЦА. Наконец, в исследовании Stegemann C, et al. (2014) было показано, что церамиды 14:1 присутствуют в уязвимых АСБ и отсутствуют в стенках интактных артерий [20].

**СМ** — важный компонент ЛП, определяющий поверхностное напряжение в ЛП и влияющий на метаболизм липидов [21]. Как и церамиды, СМ задействованы в оксидативном стрессе и эндотелиальной дисфункции [12]. Известно, что СМ ингибируют активность липопротеинлипазы, тем самым регулируя содержание ЛП в крови [22]. По данным исследования липидома, СМ 34:1 и Cer 34:1 составляют большинство СМ и церамидов АСБ. Интересно, что Cer 34:1 при этом идентифицировался среди наиболее атерогенных ЛП плазмы. По имеющимся данным, сигнальные пути, в которых задействованы СМ, активированы в АСБ [23]. Отдельное внимание заслуживает тот факт, что оба липида сконцентрированы в уязвимых АСБ при относительно малой концентрации в плазме крови [24]. На модели животных было показано повышенное значение Cer 34:1 в АСБ по сравнению с плазмой периферической крови и прилегающей интимой, что объясняется повышенной активностью фермента сфингомиелиназы в сосудистой стенке. Данный фермент расщепляет СМ на церамиды и ФХ, в т.ч. в ЛНП. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что оба липида сконцентрированы в нестабильных АСБ при относительно малой концентрации в плазме крови [22].

Главными переносчиками СМ в крови являются ЛНП [21]. Повышенное соотношение СМ к ФХ в ЛНП делает последние более атерогенными [25]. Содержание СМ в ЛП высокой плотности меняется при многих патологических состояниях и уменьшается по мере прогрессирования атеросклероза [26]. Ruuth M, et al. (2014) было показано, что в склонных к агрегации ЛНП содержится повышенное количество СМ [27]. В недавнем исследовании открыт набор СМ, связанный с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом даже на фоне оптимальной липидснижающей терапии [28]. В работе Nieddu G, et al. (2022) СМ 32:1 и 32:2 содержались в основном в уязвимых, склонных к разрывам бляшках [21]. Связь СМ 34:2 с системным атеросклерозом была показана в исследовании [20]. Jiang F, et al. (2000) обнаружили, что СМ принимают участие в преобразовании макрофагов в пенные клетки, таким образом, являясь необходимым компонентом в патогенезе атеросклеротического процесса [23]. При

этом СМ 32:1 были сконцентрированы в основном в уязвимых бляшках, что позволяет считать СМ 32:1 маркером нестабильности АСБ.

**Глицерофосфолипиды**, включающие несколько подклассов липидов, являются важными компонентами клеточных мембран [11]. Как и другие предшественники СЛ, глицерофосфолипиды показали связь с ССЗ и эндотелиальной дисфункцией [12]. Основная масса ФХ представлена в плазме крови. Несмотря на это, было показано относительно большее содержание ФХ 32:0 и 34:0 в АСБ по сравнению с плазмой и здоровой артериальной стенкой [29]. В исследовании Stegemann C, et al. (2014) ФХ 38:3 обнаруживался исключительно в АСБ и отсутствовал в здоровых артериях и других тканях организма [20]. Также была показана связь между ФХ 32:0 и пролиферативной активностью фибробластов АСБ, что позволяет предположить, что ФХ 32:0 может служить не только маркером наличия АСБ, но и выступать в виде косвенного признака её стабильности [29].

**СЖК** играют важную роль в адгезии моноцитов к эндотелию и воспалительном процессе. В исследовании было показано, что короткоцепочечные СЖК 18:1, 18:2, 20:4, 22:4 сконцентрированы в АСБ, инфильтрированных макрофагами. Авторами высказано предположение о роли СЖК в дестабилизации АСБ [29]. При этом концентрация СЖК в крови прямо связана с 10-летней сердечно-сосудистой смертностью [18]. Высокая концентрация СЖК в плазме периферической крови является одной из характерных черт сахарного диабета — известного ФР ССЗ. Также концентрация СЖК увеличена у пациентов с морбидным ожирением (благодаря повышенной активности липазы в жировой ткани). Перечисленное позволяет рассматривать СЖК как потенциальные маркеры неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [7].

**ТАГ** крови в основном представлены в составе ЛП очень низкой плотности. Известно, что между концентрацией ТАГ и СЖК присутствует прямая связь [7]. Ранее было показано, что концентрация ТАГ увеличивается у женщин в постменопаузальном периоде [7]. ТАГ, включающие жирные кислоты с небольшим числом атомов углерода и двойных связей, были ассоциированы с ССЗ. В исследовании Cadby G, et al. (2022) показана связь ТАГ 54:2 с 10-летней сердечно-сосудистой смертностью [8]. В работе Stegemann C, et al. (2014) с использованием тройного квадрупольного масс-спектрометра были профилированы 135 видов липидов из 8 различных классов. Некоторые виды эфиров холестерина, лизофосфатидилхолинов, ФХ, фосфатидилэаноламинов, СМ и ТАГ были связаны с риском развития ишемических событий (инфаркт миокарда, ИИ). Наибольшая прогностическая ценность была показана для ТАГ и сложных эфиров холестерина с низким числом атомов углерода и содер-

Таблица 1

Липидомные маркеры в атеросклеротического поражения

Маркер	Автор исследования	Количество человек	Потенциальный механизм	Метод верификации
СМ 34:1 СМ 32:1 Сер 34:1	Jiang XC, et al. (2000)	556	Дестабилизация АСБ, воспаление, трансформация макрофагов в пенные клетки, оксидативный стресс	Определение липидома проводилось разработанным четырехступенчатым высокопроизводительным ферментативным методом измерения
ТАГ 54:2 Эфир холестерина 16:1 Фосфатидилэтаноламин 36:5	Stegemann C, et al. (2014)	685	Участвуют в пролиферации фибробластов в АСБ. Содержатся в ЛОНП	МС
Сер (d36:3) Сер (d34:2) Сер (d38:6) Сер (d36:4) Сер (d16:0/18:1)	You Q, et al. (2020)	20	Как молекулы — вторичные мессенджеры, участвуют в воспалительных путях и окислительном стрессе. Являются одним из структурных компонентов ЛНП. Участвуют в дестабилизации АСБ	Жидкостная хроматография и МС
Сер 18:1/16:0 Сер 18:1/18:0 Сер 18:1/24:0 Сер 18:1/24:1	Mishra PP, et al. (2021)	2060	Участвуют в воспалении и оксидативном стрессе	Жидкостная хроматография и МС
СМ 32:1 СМ 32:2	Nieddu G, et al. (2022)	28	Содержатся в ЛНП, воспаление в АСБ	Жидкостная хроматография с тандемной МС
ФХ 32:0 ФХ 34:0 СЖК 18:1 СЖК 18:2 СЖК 20:4 СЖК 22:4	Slijkhuis N, et al. (2023)	14	Дестабилизация АСБ (увеличение некротического ядра, истончение фиброзной покрывки, воспаление)	Десорбционная МС с электрораспылением и ионизацией

**Сокращения:** АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — масс-спектрометрия, СЖК — свободные жирные кислоты, СМ — сфингомиелины, ТАГ — триацилглицериды, ФХ — фосфатидилхолин, Сер — керамиды.

жанием двойной связи, включая ТАГ 54:2 и сложные эфиры холестерина 16:1, а также фосфатидилэтаноламин 36:5 [20].

Результирующие данные представлены в таблице 1.

**Возможные ограничения и перспективы метода**

Несмотря на то, что применение новых технологий — хроматографии и МС, считается сравнительно дорогостоящим, данные методы позволяют внедрить в практику новые биомаркеры, которые могут быть использованы для скрининга атеросклероза, в т.ч. БЦА, и прогнозирования развития ишемических событий у бессимптомных пациентов, что может быть экономически более выгодным, чем применение традиционного подхода к диагностике, стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений и лечению при симптомном атеросклерозе БЦА. Также необходимо отметить сложность определения и количественной оценки профиля липидов, с учётом их разнообразия и структурной сложности.

С учетом изложенной выше актуальности своевременного лечения атеросклероза БЦА, интересными и перспективными выглядят исследования, направленные на поиск специфических маркеров ате-

росклеротического поражения БЦА и наличия в них нестабильных АСБ. Возможно, будущие крупные исследования, проведенные с помощью современных высокоточных методов, позволят расширить применение липидомного профилирования и усовершенствовать алгоритмы обследования пациентов, в т.ч. с атеросклерозом БЦА [4].

**Заключение**

Таким образом, в настоящее время липидомика является интенсивно развивающимся направлением в медицине. Липидомные маркеры могут дополнить традиционные методы обследования пациентов с атеросклерозом БЦА и множественными ФР ССЗ, дать возможность прогнозирования нестабильного течения атеросклероза и установить новые терапевтические мишени.

**Отношения и деятельность.** Грант РНФ № 23-75-01134 "Выявление новых биомаркеров нестабильных атеросклеротических поражений, основанное на проведении липидомного и метаболомного анализа бляшек и периферической крови пациентов, страдающих атеросклерозом брахиоцефальных артерий".

## Литература/References

- Kopylov FYu, Bykova AA, Shchekochikhin DYU, et al. Asymptomatic atherosclerosis of the brachiocephalic arteries: Current approaches to diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(4):95-100. (In Russ.) Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Щечкохихин Д.Ю. и др. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий — современные подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):95-100. doi:10.17116/terarkh201789495-100.
- Syrkin AL. *Emergency cardiology*. М.: Medical Information Agency, 2015; p. 448. (In Russ.) Сыркин А.Л. Неотложная кардиология. М.: Медицинское информационное агентство, 2015; с. 448. ISBN: 978-5-9986-0208-5.
- Carballo-Perich L, Puigoriol-Illamola D, Bashir S, et al. Clinical Parameters and Epigenetic Biomarkers of Plaque Vulnerability in Patients with Carotid Stenosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5149. doi:10.3390/ijms23095149.
- Mishra P, Mishra B, Lyytikäinen L, et al. Assessment of plasma ceramides as predictor for subclinical atherosclerosis. *Atheroscler Plus*. 2021;45:25-31. doi:10.1016/j.athplu.2021.09.005.
- Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М.А., Иртыга О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaya EA, et al. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А. и др. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
- von Eckardstein A, Binder CI, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the Art Management and Search for Novel Targets*. Springer, 2022 p. 538. ISBN-13: 978-3-030-86075-2.
- Cadby G, Giles C, Melton PE, et al. Comprehensive genetic analysis of the human lipiome identifies loci associated with lipid homeostasis with links to coronary artery disease. *Nat Commun*. 2022;13(1):3124. doi:10.1038/s41467-022-30875-7.
- Mahmood S, Levy D, Vasan S, et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014;383:999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Shenkova NN, Veselovskaya NG, Chumakova GA, et al. Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in obese women. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):54-60. (In Russ.) Шенкова Н.Н., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. и др. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-54-60.
- Zhang J, Liang S, Ning R, et al. PM2.5-induced inflammation and lipiome alteration associated with the development of atherosclerosis based on a targeted lipidomic analysis. *Environ Int*. 2020;136:105444. doi:10.1016/j.envint.2019.105444.
- You Q, Peng Q, Yu Z, et al. Plasma lipidomic analysis of sphingolipids in patients with large artery atherosclerosis cerebrovascular disease and cerebral small vessel disease. *Biosci Rep*. 2020;40(9). doi:10.1042/BSR20201519.
- Barnett J, Taylor W, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25. doi:10.1056/NEJM199811123392002.
- Mechtouff L, Rascole L, Crespy V, et al. A narrative review of the pathophysiology of ischemic stroke in carotid plaques: A distinction versus a compromise between hemodynamic and embolic mechanism. *Ann. Transl. Med*. 2021;9:1208. doi:10.21037/atm-20-7490.
- Saba L, Saam T, Jäger R, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):559-72. doi:10.1016/S1474-4422(19)30035-3.
- Kusunoki J, Hansoty K, Aragane K, et al. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibition reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2001;103(21):2604-9. doi:10.1161/01.cir.103.21.2604.
- Chai JC, Deik AA, Hua S, et al. Association of Lipidomic Profiles With Progression of Carotid Artery Atherosclerosis in HIV Infection. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1239-49. doi:10.1001/jamacardio.2019.4025.
- Hilvo M, Meikle J, Pedersen R, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur. Heart J*. 2019;41:371-80. doi:10.1093/eurheartj/ehz387.
- Belik EV, Dyleva YuA, Gruzdeva OV. Ceramides: correlation with cardiovascular risk factors. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):28-36. (In Russ.) Белик Е.В., Дылева Ю.А., Груздева О.В. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):28-36. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36.
- Stegemann C, Pechlaner R, Willeit P, et al. Lipidomics profiling and risk of cardiovascular disease in the prospective population-based Bruneck study. *Circulation*. 2014;129(18):1821-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002500.
- Nieddu G, Michelucci E, Formato M, et al. Molecular Characterization of Plasma HDL, LDL, and VLDL Lipids Cargos from Atherosclerotic Patients with Advanced Carotid Lesions: A Preliminary Report. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12449. doi:10.3390/ijms232012449.
- Saito H, Arimoto I, Tanaka M, et al. Inhibition of lipoprotein lipase activity by sphingomyelin: Role of membrane surface structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000;1486:312-20. doi:10.1016/S1388-1981(00)00071-8.
- Jiang XC, Paultre F, Pearson TA, et al. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(12):2614-8. doi:10.1161/01.atv.20.12.2614.
- Liu H, Cao J, Balluff B, et al. (2021). Examination of lipid profiles in abdominal fascial healing using MALDI-TOF to identify potential therapeutic targets. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*. 2021;20:35-41.
- Schissel L, Jiang X, Tweedie-Hardman J, et al. Secretory sphingomyelinase, a product of the acid sphingomyelinase gene, can hydrolyze atherogenic lipoproteins at neutral pH. Implications for atherosclerotic lesion development. *J. Biol. Chem*. 1998;273:2738-46. doi:10.1074/jbc.273.5.2738.
- Papathanasiou A, Kostara C, Cung T, et al. Analysis of the composition of plasma lipoproteins in patients with extensive coronary heart disease using 1H NMR spectroscopy. *Hellenic J Cardiol*. 2008;49(2):72-8.
- Ruuth M, Nguyen D, Vihervaara T, et al. Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipiome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths. *Eur. Heart J*. 2018;39:2562-73. doi:10.1093/eurheartj/ehy319.
- Michelucci E, Giorgi D, Finamore F, et al. Lipid biomarkers in statin users with coronary artery disease annotated by coronary computed tomography angiography. *Sci. Rep*. 2021;11:12899. doi:10.1038/s41598-021-92339-0.
- Slijkhuis N, Towers M, Mirzaian M, et al. Identifying lipid traces of atherogenic mechanisms in human carotid plaque. *Atherosclerosis*. 2023;385:117340. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117340.

## Молодые кардиологи: инновационные подходы и перспективы развития. Деятельность рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества

Ляпина И. Н., Кручинова С. В., Скородумова Е. Г., Козик В. А.

Рабочая группа Российского кардиологического общества (РКО) "Молодые кардиологи" по праву занимает первое место среди всех структур общества по активности и включенности членов группы в совместную работу (рис. 1).

В момент образования рабочей группы в 2012г она стала первой и наиболее многочисленной среди представителей ESC Cardiologists of Tomorrow (объединение молодых кардиологов Европейского общества кардиологов). Первый Международный научно-образовательный Форум Молодых кардиологов "Кардиология: на стыке настоящего и будущего" состоялся в 2012г в Самаре, где очно присутствовали члены правления ESC Cardiologists of tomorrow, в их числе Stephane Zuily (Франция), который является основоположником движения молодых кардиологов в Европе. В работе Форума приняли участие 436 кардиологов из 8 стран и 25 российских городов [1].

В 2024г рабочая группа "Молодые кардиологи" насчитывает более 900 молодых специалистов из всех регионов России и является активной и перспективной составной частью РКО, за которой стоит будущее как на всероссийском, так и на международном уровне.

В рамках Молодежной политики РКО были сформулированы задачи рабочей группы. И стоит отме-

тить, что она взяла на себя не только такие прикладные вопросы, как организация и проведение научных мероприятий, но и поиск и выделение грантов для специалистов, образовательные проекты и научные исследования. Руководство группы задалось целью популяризировать специальность "Кардиология", способствовать межотраслевому взаимодействию и международному сотрудничеству, стремиться к повышению конкурентоспособности молодого ученого и эффективности его работы. Уже более 10 лет рабочая группа демонстрирует последовательность и целеустремленность в достижении выдающихся результатов.

### Играем по-взрослому

С самого начала стало понятно, что молодые специалисты настроены серьезно усовершенствовать образовательный процесс и к своему делу подходят креативно.

В 2014г в рамках Российского национального конгресса кардиологов в Казани состоялась первая **Битва Эрудитов**.

Битва Эрудитов РКО — это захватывающее соревнование, которое проводится с целью стимулирования интеллектуальной активности и развития профессиональных навыков в области кардиологии.



Рис. 1. Фотография активистов рабочей группы молодых кардиологов.



Рис. 2. Битва Эрудитов. Российский национальный конгресс кардиологов 2022 г, Казань.

Участники соревнуются в знаниях, способности анализировать информацию, принимать обоснованные решения и быстро реагировать на сложные задачи.

Битва Эрудитов представляет собой мероприятие, которое позволяет кардиологам демонстрировать свою состоятельность, знания и навыки перед коллегами. Часто в рамках соревнования участники решают клинические кейсы, отвечают на вопросы научного характера, участвуют в дебатах и обсуждениях актуальных проблем в кардиологии. Мероприятие не только стимулирует участников к самосовершенствованию, но и способствует развитию коллегияльности, обмену опытом и формированию научной общности в области кардиологии. Так была заложена традиция кардио-игр (рис. 2).

Геймификация в медицине представляет собой методологию, основанную на применении игровых элементов и принципов с целью улучшения мотивации, вовлеченности и результативности участников здравоохранения. Этот подход получает все большее признание в медицинской практике, поскольку он способствует более эффективному изучению медицинских рекомендаций и повышению профессиональной активности медицинских работников. Кроме того, геймификация способствует улучшению взаимодействия между медицинскими работниками, создавая более благоприятные условия для совместной работы над поддержанием и восстановлением здоровья.

Совместно с архитектором кардио-игр из рабочей группы "Молодые кардиологи" Софией Владимировной



Рис. 3. Образовательный проект Кардиошопка, Российский национальный конгресс молодых кардиологов 2022 г, Казань.

Кручиновой (Краснодар) были разработаны проекты — **Кардиоквест** и **Кардиошопка**, которые в 2022г были внедрены на крупных всероссийских площадках.

Проект **Кардиошопка** был впервые продемонстрирован на Российском национальном конгрессе кардиологов 2022г в рамках ознакомительного мероприятия для участников команд, предшествующего проведению такого столь исторически значимого события, как **Битва эрудитов**. В настоящее время данная игра предоставляет молодым специалистам возможность неформального общения с ведущими профессорами и специалистами РКО (рис. 3).



Рис. 4, 5, 6, 7. Образовательная игра Кардиоквест, Юбилейный Форум Молодых кардиологов 2023, Кемерово.



Рис. 8. Делегация молодых кардиологов РКО на Всероссийской конференции «Каспийские встречи», Астрахань, 2022г.

Другим проектом рабочей группы стал **Кардио-квест** — командный конкурс для молодых кардиологов, заключающийся в разборе сложных клинических случаев. Конкурс стал уже неотъемлемой и любимейшей многим частью Форума Молодых кардиологов РКО в форме командного интеллектуального состязания (рис. 4-7).

Ежегодно Молодые кардиологи придумывают новые форматы кардио-игр. Среди многих стоит упомянуть — **Каспийский баттл** (ответственные — Энгиноев С.Т., Илов М., (Астрахань) (рис. 8); **Хакатон: CardioDataHack Ufa 2022** (ответственный — Загидуллин Н.Ш., в рамках Российской-Китайского конгресса в Уфе), где участникам необходимо было выполнить метаанализ и написать программу, которая смогла бы верифицировать бигенемению.

В декабре 2023г стартовал новый научно-образовательный проект **Кардиоринг** (ответственный — Джиева О.Н.) в формате брейн-ринга, в рамках которого принимают участие молодые практикующие врачи терапевты и кардиологи амбулаторного звена.

Цель вышеописанных педагогических проектов заключается в проведении комплексной оценки академических компетенций и запаса знаний в области медицинских наук у молодежных групп из различных регионов, а также в стимулировании позитивного межличностного взаимодействия и способствовании формированию внутренней солидарности среди молодых специалистов.

### Форум Молодых кардиологов

Одним из самых ярких событий РКО, которого многие ждут с нетерпением, ежегодно становится Форум Молодых кардиологов. В 2023г он прошел в Кемерово уже в десятый юбилейный раз под девизом "Движение вверх".

Участие в мероприятии приняли более тысячи человек из 312 городов России и других стран. Это были молодые врачи разных специальностей: кардиологи, в т.ч. детские, рентгенэндоваскулярные и сердечно-сосудистые хирурги, терапевты, анестезиологи и реаниматологи. 40 молодых специалистов получили тревел-гранты РКО на посещение Форума. Тезисы научных докладов, представленных на Форуме, ежегодно публикуются в Российском кардиологическом журнале [2].

На всех мероприятиях РКО проводится Конкурс молодых ученых с представлением результатов оригинальных исследований на русском и английском языках, а также разбором сложных клинических случаев. И Форум не является исключением: победители этого года получили тревел-гранты на посещение Юбилейного Национального конгресса кардиологов 2023 в Москве, Международного Образовательного Форума "Российские дни сердца" в Санкт-Петербурге и Форума Молодых кардиологов в 2024г в Краснодаре.

Стоит отметить, что организаторы Форума, формирующие научную программу, обращают внимание



Рис. 9. Флешмоб молодых кардиологов.

на потребность участников не только в фундаментальной научной информации, но также в практическом обучении. Поэтому регулярно проводятся мастер-классы для специалистов, например, по принципам формирования научного исследования и представления полученных результатов, по методам статистического анализа, по УЗИ-ассистированным осмотрам. В 2024г XI Форум Молодых кардиологов состоится 31 мая — 1 июня в Краснодаре.

В 2024г на Форуме Молодых кардиологов запланирован новый формат активности — воркшоп **Поздравляем, Вы получили грант.**

Форум Молодых кардиологов РКО представляет собой интегрированную мультидисциплинарную среду для научного общения и обмена опытом между опытными специалистами в области кардиологии и молодыми медицинскими практикантами. Здесь отсутствует иерархическое разделение, а взаимодействие строится на базе передовых методов организации и взаимодействия, сравнимых с высочайшими стандартами международных научных конгрессов. Форум предоставляет возможность изучения и обсуждения основных тем, стимулирующих вовлечение участников в широкомасштабные научные проекты и коллективные исследования. Полученный опыт и партнерства, сформированные на форуме, являются ключевыми элементами для создания многомасштабных исследовательских инициатив. Активное участие в мероприятиях данного уровня способствует профессиональному росту, обогащению знаниями и навыками, а также — формированию научного сообщества, основанного на взаимодействии и коллаборации.

Объединяющим стал флешмоб **Делай как молодые кардиологи: танцуй для здоровья сердца**, прошедший в рамках акции **Оденься в красное** (рис. 9).

#### Говорим на одном языке

В 2021г Российское кардиологическое общество присоединилось к **Европейскому экзамену по общей кардиологии** (ЕЕСС: European Examination in Core Cardiology), таким образом, перейдя из статуса наблюдателя в активные участники, выделяя квоты на участие для российских молодых исследователей и врачей. С 2 кандидатов на сдачу экзамена в 2020г, к 2022г это число выросло до 30 желающих! Для кандидатов участие в экзамене — уникальная возможность проверить свои знания, поэтому РКО поддерживало молодых специалистов в желании принять участие, в частности, оплачивало регистрационный взнос и предоставляло кандидатам, успешно сдавшим экзамен, тревел-гранты на Российский национальный конгресс кардиологов.

Участие в Европейском экзамене стало продолжением многолетней активной работы молодых кардиологов РКО в структуре, проектах и мероприятиях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology). Выступления с постерными и устными докладами, публикация тезисов, участие в конкурсах и социальных акциях, взаимодействие с зарубежными коллегами — это неполный список того, чего добились российские молодые специалисты за десятилетие (рис. 10). А чтобы продолжить воплощать проекты в жизнь и дальше, руководство рабочей группы решило ввести в практику занятия

специализированным английским языком для врачей, поскольку помимо профессиональных навыков для молодых специалистов крайне важно знание английского языка. Так, в 2022г появился проект **English Heart Club**.

Данный проект представляет из себя ежемесячные онлайн встречи молодых специалистов с целью изучения и поддержания уровня английского языка в дружной кардиологической команде. В течение года на английском языке проводилось обсуждение обновленных клинических рекомендаций и новостей клинической и интервенционной кардиологии/кардиохирургии, фундаментальной медицины. Куратором проекта стала Кочергина Анастасия Михайловна (Кемерово).

В 2023г был дан старт научно-образовательному проекту **Научный клуб "Zero to Hero"** под руководством секретаря рабочей группы Скородумовой Елизаветы Геннадьевны (Санкт-Петербург). Программа курса составлена с учетом современных международных тенденций и включает несколько блоков:

- Планирование исследований;
- Статистическая обработка данных (расширенный шаг);
- Визуализация;
- Эпидемиология и профилактика;
- Междисциплинарные навыки молодого ученого;
- Женщина и наука.

В рамках первого блока создан "Статистический букварь", посвященный основам элементарной статистики и правилам написания метаанализов специально для молодых врачей.

В рамках телестудии Российского Национального конгресса кардиологов действуют два проекта, инициированных молодыми кардиологами. В рамках **Интервью с наставником** у молодых специалистов появилась возможность узнать о пути корифеев отечественной кардиологии. В 2022г состоялось интервью с президентом РКО, академиком РАН Е. В. Шляхто, а в 2023г с одним из наставников года С. Т. Мацкеплишвили.

Помимо этого, в том же 2022г был запущен проект **Топ-5 новостей из Европейского конгресса кардиологов от молодых кардиологов**, который набирает ежегодно большое количество просмотров.

### В печать!

Написание и публикация научных статей — один из краеугольных камней научной деятельности специалистов. Молодые кардиологи РКО как никто другой понимают важность этой сферы своей работы.

При участии членов рабочей группы готовятся и публикуются статьи в российских и международных журналах [3-5]. А в 2020г РКО было создано специальное издание — "Российский кардиологический журнал. Образование" — одной из целей которого стало



**Рис. 10.** Делегация молодых кардиологов Российского кардиологического общества во главе с президентом РКО Шляхто Е. В. на Европейском конгрессе кардиологов, Париж, 2019г.

способствовать повышению качества образования в области кардиологии среди специалистов-практиков и научных работников и привлечение молодых специалистов к активной работе в качестве рецензентов, членов редакционной коллегии и редакционного совета, а также публикации своих научных работ.

Молодыми кардиологами уже опубликованы систематические обзоры и метаанализы [6, 7], запланирован метаанализ о роли левосимендана при сердечной недостаточности, а также планируется оформление результата интеллектуальной деятельности в виде программы для электронно-вычислительных машин "Метализ".



*Если ваша  
жизнь не сахар-  
не сошите чужую!*



*Если хочешь  
поработать,  
ляг, посты -  
и всё  
пройдёт!*

*Лимит  
вкусняшек  
спасает  
от бляшек!*



*Алкоголь -  
опытный боксёр,  
который умело  
наносит удары  
по сердцу!*



В 2022г запущено новое направление **Публикационные деревни молодых кардиологов** для повышения публикационной активности и цитируемости молодых коллег, членов РКО. В нынешнем 2024г планируется уже третье обновление проекта, а в группе Вконтакте "Молодые кардиологи РКО" можно познакомиться с полнотекстовыми статьями.

В 2023г была запущена новая инициатива, в которой принимали участие молодые кардиологи — **Всероссийский питчинг проектов.**



*Движение -  
это жизнь!  
Не стой  
на месте!*



*Не умеете  
снимать стресс -  
не надевайте его!*

#### Рейтинг молодых кардиологов

В 2023г был усовершенствован проект рейтинга **Молодые кардиологи РКО**, направленный на выявление и поощрение лидеров секции, поддержку талантливой молодежи в виде представления лидерам тревел-грантов на посещение кардиологических конгрессов и Форумов, проводимых под эгидой РКО.

*Ходила покупать  
платье - не влезла.  
Купила торт -  
влез!*



*Счастливые люди не курят!*

Система индивидуального рейтинга основана на присвоении баллов за определенные виды научной и общественной активности молодых ученых — публикации статей, выступления на конференциях, участие в конкурсах, экзаменах и т.д.

Главными принципами рейтинга являются прозрачность и беспристрастность. Учетный период составляет 1 календарный год с января по декабрь, каждый год рейтинг "обнуляется".

Рабочая группа РКО "Молодые кардиологи" выражает благодарность всем членам секции, а также наставникам и менторам, которые помогают совершенствоваться в медицинской науке и практической работе! Все желающие могут присоединиться к активному сообществу единомышленников, став членом рабочей группы "Молодые кардиологи"! Для вступления необходимо заполнить форму на сайте РКО: [http://www.scardio.ru/obschestvo/rabochie\\_gruppy/rabochaya\\_gruppa\\_molodye\\_kardiologi/](http://www.scardio.ru/obschestvo/rabochie_gruppy/rabochaya_gruppa_molodye_kardiologi/).



## Литература/References

1. First international forum of young cardiologists "Cardiology: present meets future". Russian journal of cardiology. 2012;(4):109-11. (In Russ.) I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов "Кардиология: на стыке настоящего и будущего". Российский кардиологический журнал. 2012;(4):109-11.
2. Forum of young cardiologists "Upward movement". Collection of abstracts. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7S):1-68. (In Russ.) Форум молодых кардиологов "Движение вверх". Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7S):1-68. doi:10.15829/1560-4071-2023-7S.
3. Chernova A, Shepel R, Garkina S. Cardiologists of Tomorrow, Russia. Eur Heart J. 2017;38(12):847-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx070.
4. Taran I. Young Cardiologist Researchers in Kemerovo. Eur Heart J. 2018;39(38):3495-6. doi:10.1093/eurheartj/ehy616.
5. Lyapina IN, Chihkova TYu, Teplova Yu A. VIII International educational forum "Russian heart days". The projects diaries. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2S):97-9. (In Russ.) Ляпина И. Н., Чичкова Т. Ю., Теплова Ю. Е. VIII Международный образовательный форум "Российские дни сердца". Дневник проекта. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2S):97-9.
6. Skorodumova EG, Suvorov AYu, Enginiov ST, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(2S):5307. (In Russ.) Скородумова Е. Г., Суворов А. Ю., Энгиниев С. Т. и др. Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2S):5307. doi:10.15829/1560-4071-2023-5307.
7. Skorodumova EG, Rubanenko OA, Rubanenko AO, et al. Oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(1S):5577. (In Russ.) Скородумова Е. Г., Рубаненко О. А., Рубаненко А. О. и др. Пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в лечении неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1S):5577. doi:10.15829/1560-4071-2024-5577. EDN ZLUXQM.

Ляпина И. Н.\* — к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. отдела клинической кардиологии ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", председатель рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Кручинова С. В. — к.м.н., врач-кардиолог ГБУЗ "НИИ-ККБ#1" МЗ КК; ассистент кафедры терапии #1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, секретарь Рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества по работе с образовательными проектами, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-7538-0437, Скородумова Е. Г. — к.м.н., кардиолог кардиохирургического отделения, м.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, доцент учебного центра ГБУ "НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе", секретарь Рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества по работе с научными проектами и межрегиональному сотрудничеству, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-4961-5570, Козик В. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации (педиатрического факультета) ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, врач-кардиолог, секретарь рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества по работе в Сибирском, Уральском, Дальневосточном федеральных округах, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7128-7887.

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

Рукопись получена/Received: 30.03.2024

Принята к публикации/Accepted: 19.04.2024



**Для цитирования:** Ляпина И. Н., Кручинова С. В., Скородумова Е. Г., Козик В. А. Молодые кардиологи: инновационные подходы и перспективы развития. Деятельность рабочей группы "Молодые кардиологи" Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5911. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5911. EDN CFMFJE

**For citation:** Lyapina I. N., Kruchinova S. V., Skorodumova E. G., Kozik V. A. Young cardiologists: innovative approaches and development prospects. Activities of the working group "Young Cardiologists" of the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5911. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5911. EDN CFMFJE

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](http://nexusacademy.ru) для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт

# КУРС НА ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ<sup>1</sup> С ОТРИО\*

# +25%

К СНИЖЕНИЮ  
ХОЛЕСТЕРИНА ЛНП\*\*,  
ДОСТИГНУТОГО  
НА СТАТИНЕ<sup>2</sup>

снижает всасывание  
холестерина  
в кишечнике на **54%**<sup>3</sup>

при добавлении  
к статинам снижает риск  
инфаркта на **16%**<sup>4</sup> и риск  
инсульта – на **21%**<sup>4</sup>

при непереносимости  
статинов возможна  
монотерапия **Отрио**<sup>1</sup>



АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, г. о. Богородский, г. Старая купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс; +7 (495) 702-95-03

\* Отрио (МНН Эзетимиб) – препарат второй линии для лечения дислипидемии<sup>1</sup>.

\*\* ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

1. Рекомендации МЗ РФ «Нарушения липидного обмена», 2023.

2. Gagne C et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy for Treatment of Patients With Hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002;90:1084-1091;

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг;

4. Cannon CP Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2015;372:2387-9.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РИМ-2023-1156