

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCIENCE INDEX (2020) 3,031
SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 7, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

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

Объединенный каталог “Пресса России”:
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018 г.

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 21 7'2022

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галевич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО “Силица-Полиграф”, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.rosradio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu., Morozova E. Yu.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.21 7'2022

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigskiy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Лоскутова А. Н.

Возрастные изменения артериального давления и характеристик дисперсионного картирования электрокардиограммы у подростков г. Магадана

Сердечная недостаточность

Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.

Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по тестовой шкале H₂FPEF у бессимптомных пациентов в условиях Арктической вахты

Яковлев А. В., Чернышёв Р. С., Сахончик К. С., Шилов С. Н., Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Ефремов И. А., Кесслер М. С., Яковлева Н. Ф., Гребенкина И. А.

Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Розыходжаева Г. А., Жураев З. А.

Сравнительный ретроспективный анализ частоты тромбоза глубоких вен, выявленного методом дуплексного сканирования в учреждениях первичного звена здравоохранения

Кардиомиопатии

Царегородцев Д. А., Букия И. Р., Халикова М. А., Окишева Е. А.

Мощность замедления и ускорения ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией: результаты пятилетнего проспективного исследования

Ручкин Д. В., Нартова А. А., Зайцева А. И., Лутохина Ю. А., Благова О. В., Алиева И. Н., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В.

Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Сеченовского университета

Клиника и фармакотерапия

Салямова Л. И., Хромова А. А., Квасова О. Г., Коренкова К. Н., Полежаева К. Н., Донецкая Н. А., Павленко К. И.

Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Loskutova A. N.

Age-related blood pressure and electrocardiographic dispersion mapping changes observed in Magadan adolescents

Heart failure

Vetoshkin A. S., Shurkevich N. P., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A.

Factors associated with the intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction on the H₂FPEF score in asymptomatic patients in rotation work conditions in the Arctic

Yakovlev A. V., Chernyshev R. S., Sakhonchik K. S., Shilov S. N., Grakova E. V., Kop'eva K. V., Teplyakov A. T., Efremov I. A., Kessler M. S., Yakovleva N. F., Grebenkina I. A.

Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphism in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Rozykhodzhaeva G. A., Zhuraev Z. A.

Comparative retrospective analysis of the prevalence of deep vein thrombosis detected by duplex ultrasound in primary health care facilities

Cardiomyopathy

Tsaregorodtsev D. A., Bukiya I. R., Khalikova M. A., Okisheva E. A.

Deceleration and acceleration capacities of heart rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a five-year prospective study

Ruchkin D. V., Nartova A. A., Zaitseva A. I., Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Alieva I. N., Sarkisova N. D., Nedostup A. V.

Prevalence of myocarditis, genetic cardiomyopathies and their combinations among patients of the Cardiology Hospital of the V. N. Vinogradov Faculty Therapeutic Clinic of the Sechenov University

Clinic and pharmacotherapy

Salyamova L. I., Khromova A. A., Kvasova O. G., Korenkova K. N., Polezhaeva K. N., Donetskaya N. A., Pavlenko K. I.

Pleiotropic vasoprotective effects of high-dose atorvastatin therapy in the context of achieving the target low-density lipoprotein cholesterol in patients after myocardial infarction

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И.,
Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е.,
Иванников А. А.

Сравнительная эффективность ивабрадина
и бета-блокаторов в коррекции тахикардии
у пациентов, перенесших COVID-19

70

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I.,
Ogibenina E. S., Shvedov I. I., Bykova E. E.,
Ivannikov A. A.

Comparative efficacy of ivabradine and beta-blockers
in the treatment of tachycardia in patients after
COVID-19

Исследования, метаанализы, регистры

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В.,
Гусев А. В.

Верификация субклинического каротидного
атеросклероза в рамках риск-стратификации
при избыточном весе и ожирении: роль
методов машинного обучения в формировании
диагностического алгоритма

79

Research, metaanalyses, registers

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V.,
Gusev A. V.

Verification of subclinical carotid atherosclerosis as part
of risk stratification in overweight and obesity: the role
of machine learning in the development of a diagnostic
algorithm

Обзоры литературы

Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Стрелкова А. В.,
Драпкина О. М.

Особенности патогенеза и течения инфаркта
миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор

88

Literature reviews

Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Strelkova A. V.,
Drapkina O. M.

Features of the pathogenesis and course of myocardial
infarction in COVID-19 patients: a descriptive review

Бугуров С. В., Карпенко А. А., Осипова О. С.,
Гостев А. А., Саая Ш. Б., Чебан А. В., Мочалова А. Б.,
Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Обединский А. А.,
Зейдлиц Г. А.

Хроническая мезентериальная ишемия: причины,
методы диагностики и лечения

95

Bugurov S. V., Karpenko A. A., Osipova O. S.,
Gostev A. A., Saaya Sh. B., Cheban A. V.,
Mochalova A. B., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A.,
Obedinsky A. A., Zeydlits G. A.

Chronic mesenteric ischemia: causes, methods
of diagnosis and treatment

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Беззубенко О. И.

Бренд-статус врача как основа профессионального
и личностного роста медицинского специалиста

103

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

Bezzubenko O. I.

The brand status of a doctor as the basis of professional
and personal growth of a medical specialist

Консенсус российских экспертов

Балахонова Т. В., Ершова А. И., Ежов М. В.,
Барбараш О. Л., Берштейн Л. Л., Богачев В. Ю.,
Воевода М. И., Генкель В. В., Гуревич В. С.,
Дупляков Д. В., Имаев Т. Э., Коновалов Г. А.,
Космачева Е. Д., Лобастов К. В., Митькова М. Д.,
Никифоров В. С., Ротарь О. П., Сучков И. А.,
Явелов И. С., Митков В. В., Акчурин Р. С.,
Драпкина О. М., Бойцов С. А.

Фокусированное ультразвуковое исследование
сосудов. Консенсус российских экспертов

105

Consensus of Russian experts

Balakhonova T. V., Ershova A. I., Ezhov M. V.,
Barbarash O. L., Bershtein L. L., Bogachev V. Yu.,
Voevoda M. I., Genkel V. V., Gurevich V. S.,
Duplyakov D. V., Imaev T. E., Konovalov G. A.,
Kosmacheva E. D., Lobastov K. V., Mitkova M. D.,
Nikiforov V. S., Rotar O. P., Suchkov I. A.,
Yavelov I. S., Mitkov V. V., Akchurin R. S.,
Drapkina O. M., Boytsov S. A.

Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian
experts



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



online

RUSSIA PREVENT 2022 КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Формат участия -
дистанционный



Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.07.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



05 октября 2022 года

II МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Для участия в Форуме
необходимо подать заявку
до 15 сентября 2022 г.

Сроки подачи тезисов
в рамках Форума до
15 сентября 2022 г



Формат участия -
дистанционный

Ведущая идея форума «Традиции и инновации в подготовке врачей-терапевтов»

Основные направления Форума – теоретические основы, опыт по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, практическая подготовка врачей, использование электронного обучения и дистанционных образовательных технологий в учебном процессе, методика симуляционного обучения в подготовке врачей-терапевтов, непрерывное профессиональное развитие врачей-терапевтов, в том числе:

I. Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины

- 1.1. Личность лидера в становлении научной школы.
- 1.2. Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 1.3. Междисциплинарный подход в подготовке врачей-терапевтов.
- 1.4. Международное сотрудничество: лучшие практики в процессе подготовки врачей в области терапии и профилактической медицины.

II. Реализация научных идей в практике подготовки врачей-терапевтов

- 2.1. Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки.
- 2.2. Опыт и лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов.
- 2.3. Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 2.4. Дистанционные образовательные технологии и электронное обучение в образовательном процессе.
- 2.5. Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта.

Регистрация: свободная для специалистов.

Аккредитация. Программа Форума подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Научная программа Форума будет реализована в виде научных симпозиумов, «круглых столов», образовательных лекций, лекций «мастер-класс». Информация о мероприятии доступна на сайтах www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru. Полная научная программа будет размещена за 1 месяц до начала мероприятия на сайтах www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru.

Информация о мероприятии
доступна на сайте www.ropniz.ru





29
ОКТАБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями нервной системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в неврологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях нервной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями нервной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями нервной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в неврологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



14
НОЯБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации.
- Регистры в эндокринологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в эндокринологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Уважаемые читатели,

исследованиям рисков и вероятности развития различных сердечно-сосудистых заболеваний посвящен седьмой номер журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

В номере опубликован важный документ для практической медицины — “Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов”, являющийся результатом тщательно проработанного экспертами соглашения. Определены задачи и особенности использования скринингового фокусированного ультразвукового исследования (УЗИ) для изучения сонных и бедренных артерий, брюшного отдела аорты и глубоких вен нижних конечностей. Внедрение фокусированного УЗИ сосудов в практическую деятельность, прежде всего, кардиологов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, анестезиологов-реаниматологов, сердечно-сосудистых хирургов является крайне актуальной задачей, т.к. способствует ранней и своевременной диагностике сосудистой патологии.

Совершенствование системы риск-стратификации является приоритетным направлением кардиоваскулярной профилактики, учитывая невысокую предсказательную способность классических шкал-рискомаров. Математические прогностические модели каротидного атеросклероза изучены *Дружиловым М.А. и соавт.* и характеризуются высокой предсказательной способностью целевого события при анализе комплекса широкодоступных клинических и лабораторно-инструментальных параметров.

Хроническая мезентериальная ишемия является относительно редким, но грозным заболеванием с высокой частотой осложнений. *Бугуров С.В. и соавт.* представили обзор литературы о методах лечения этой патологии.

Лоскутовой А.Н. проанализированы данные более тысячи школьников и установлено, что дисперсионное картирование электрокардиограммы позволяет контролировать ранние изменения дис-



персионных характеристик сердца у детей 12-17 лет с нормальным уровнем артериального давления и выявлять среди них тех подростков, которым необходимо дальнейшее обследование.

Розыходжаева Г.А., Жураев З.А. выявили с помощью ретроспективного анализа проводимых дуплексных УЗИ, что частота тромбоза глубоких вен увеличилась в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Процедуру профилактического скрининга необходимо проводить и бессимптомным пациентам.

Секция по формированию и продвижению личных брендов медицинских специалистов “Бренд врача” Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) создана для объединения медицинских специалистов, готовых обсуждать, предлагать, находить решения актуальных и новых задач, связанных с формированием бренда российского врача. Основная задача секции — информационно-методическая поддержка медицинских специалистов в вопросах маркетинга и рекламы медицинских услуг, формирования и продвижения бренда врача.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Возрастные изменения артериального давления и характеристик дисперсионного картирования электрокардиограммы у подростков г. Магадана

Лоскутова А. Н.

ФГБУН Научно-исследовательский центр “Арктика” Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИЦ “Арктика” ДВО РАН). Магадан, Россия

Цель. Изучить возрастные изменения показателей дисперсионного картирования (ДК) электрокардиограммы (ЭКГ) у подростков с нормальным уровнем артериального давления (АД). ДК ЭКГ позволяет оценить степень нарушений электрофизиологических свойств миокарда сердца, не достигших клинических проявлений при стандартной записи ЭКГ.

Материал и методы. За период 2017-2020 гг. проанализированы данные 1140 школьников (590 мальчиков и 550 девочек), проживающих в г. Магадан. Критерии включения в исследование: возраст 12-17 лет, информированное согласие родителей, 1-2 группа здоровья, отсутствие в анамнезе хронических заболеваний, перенесенных острых заболеваний (прививки), артериальной гипертензии. Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) регистрировали 3-кратно на тонометре “A&D Company Ltd” (2017 г, Япония). Показатели ДК ЭКГ были получены на приборе “КардиоВизор-06с” (2004 г, Россия, г. Москва): индекс “Миокард” (норма <15%), индекс “Ритм” (норма <20%), деполаризация правого и левого предсердий (G1-G2) и правого и левого желудочков (G3-G4), реполяризация правого и левого желудочков (G5-G6), симметрия деполаризации желудочков (G7), внутрижелудочковые блокады (G8), гипертрофия желудочков (G9).

Результаты. В период с 12 до 17 лет определено возрастное увеличение АД и уменьшение частоты сердечных сокращений ($p < 0,001$). Значимые темпы повышения АД наблюдались у девочек в 12-13 лет ($p < 0,01$), у мальчиков погодные различия были с 12 лет только по САД, ($p < 0,05$), кроме 14-15 лет. Гендерные различия установлены в 13 лет по ДАД ($p = 0,026$), с 14 лет по САД при более высоких значениях у мальчиков ($p < 0,05$). С 12 до 17 лет только по индексу “Ритм” наблюдались возрастные изменения ($p < 0,001$), преобладание средних значений нормы установлено с 14 лет у мальчиков ($p = 0,008$) и с 15 лет у девочек ($p = 0,022$) относительно младшего возраста. Также отмечалось увеличение доли лиц со значениями нормы у мальчиков с 28,7 до 50,0%, у девочек с 29,4 до 61,7% ($p < 0,05$). Индекс “Миокард” во всех возрастах приближался к верхней грани-

це нормы, зависимость от возраста и пола отсутствовала. По показателям G1-G9 преобладали значения нормы и пограничные состояния. Наибольшее сходство с эталонами патологии наблюдалось по G1-G2 у 45,6-40,8% мальчиков и 48,3-46,5% девочек, а также по G9 — 35,1-39,6% ($p > 0,05$), соответственно.

Процентная доля лиц по G5-G6 была меньше среди мальчиков (6,9 и 7,1%) по сравнению с девочками (14,2 и 13,1%) ($p = 0,002$, $p = 0,010$), по остальным показателям значимых различий не наблюдалось: G3 (9,8 и 7,1%), G4 (4,9 и 4,0%), G7 (5,4 и 6,0%), G8 (1,4 и 1,1%) ($p > 0,05$). Среди мальчиков по G9 возрастные различия наблюдались в 14-15 лет ($p = 0,026$), у девочек по G1 в 16-17 лет ($p = 0,035$).

Заключение. Дисперсионное картирование ЭКГ позволяет контролировать ранние изменения дисперсионных характеристик сердца у детей 12-17 лет с нормальным уровнем АД и выявлять среди них тех подростков, которым необходимо дальнейшее обследование.

Ключевые слова: подростки, артериальное давление, дисперсионное картирование электрокардиограммы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/03-2022

Рецензия получена 18/04-2022

Принята к публикации 15/06-2022



Для цитирования: Лоскутова А. Н. Возрастные изменения артериального давления и характеристик дисперсионного картирования электрокардиограммы у подростков г. Магадана. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3248. doi:10.15829/1728-8800-2022-3248. EDN WCRAVG

Age-related blood pressure and electrocardiographic dispersion mapping changes observed in Magadan adolescents

Loskutova A. N.

Arktika Research Center of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. Magadan, Russia

Aim. To study age-related electrocardiographic (ECG) dispersion mapping (DM) changes in adolescents with normal blood pressure (BP). ECG-DM makes it possible to assess the severity of myocardial electrophysiological abnormalities, which have not reached clinical manifestations with a standard ECG recording.

Material and methods. For the period of 2017-2020, the data of 1140 schoolchildren (590 boys and 550 girls) living in Magadan were analyzed. There were following inclusion criteria: age of 12-17 years, informed consent of parents, health status group 1-2, no prior chronic and acute diseases (vaccinations), and hypertension. Systolic (SBP) and diastolic

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lesa82@inbox.ru

Тел.: +7 (908) 227-77-00

[Лоскутова А. Н. — к.б.н., н.с. лаборатории физиологии экстремальных состояний, ORCID: 0000-0001-5350-8893].

blood pressure (DBP) were recorded 3 times on the A&D Company Ltd BP monitor (2017, Japan). ECG-DM parameters were obtained using the CardioVisor-06s system (2004, Russia, Moscow): Myocardium index (norm <15%), Rhythm index (norm <20%), right, left atrial (G1-G2) and right, left ventricular depolarization (G3-G4), right and left ventricular repolarization (G5-G6), ventricular depolarization symmetry (G7), intraventricular block (G8), ventricular hypertrophy (G9).

Results. In the period from 12 to 17 years old, an age-related increase in BP and a decrease in heart rate were determined ($p < 0,001$). Significant rates of BP increase were observed in girls at the age of 12-13 years ($p < 0,01$), while in boys, yearly differences regard only SBP from 12 years ($p < 0,05$), except for 14-15 years. Sex differences were established at the age of 13 for DBP ($p = 0,026$), from the age of 14 according to SBP, with higher values in boys ($p < 0,05$). From 12 to 17 years old, age-related changes were observed only in the Rhythm index ($p < 0,001$), while the predominance of average normal values was established from the age of 14 in boys ($p = 0,008$) and from 15 years old in girls ($p = 0,022$) relative to younger age. There was also an increase in the proportion of persons with normal values in boys from 28,7 to 50,0%, in girls from 29,4 to 61,7% ($p < 0,05$). The Myocardium index at all ages approached the upper normal limit without dependence on age and sex. According to G1-G9 indicators, normal and borderline values prevailed. The greatest similarity was observed in G1-G2 in 45,6-40,8% of boys and 48,3-46,5% of girls, as well as in G9 — 35,1-39,6% ($p > 0,05$), respectively.

The proportion of persons in G5-G6 was lower among boys (6,9 and 7,1%) compared with girls (14,2 and 13,1%) ($p = 0,002$, $p = 0,010$), while

other indicators had no significant differences as follows: G3 (9,8 and 7,1%), G4 (4,9 and 4,0%), G7 (5,4 and 6,0%), G8 (1,4 and 1,1%) ($p > 0,05$). Among boys according to G9, age differences were observed at 14-15 years old ($p = 0,026$), while among girls — G1 at 16-17 years old ($p = 0,035$).

Conclusion. ECG-DM allows monitoring early cardiac dispersion changes in children aged 12-17 years with a normal blood pressure level and identifying among them those adolescents who need further examination.

Keywords: adolescents, blood pressure, ECG dispersion mapping.

Relationships and Activities: none.

Loskutova A. N. ORCID: 0000-0001-5350-8893.

Corresponding author: lesa82@inbox.ru

Received: 16/03-2022

Revision Received: 18/04-2022

Accepted: 15/06-2022

For citation: Loskutova A. N. Age-related blood pressure and electrocardiographic dispersion mapping changes observed in Magadan adolescents. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3248. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3248. EDN WCRAVG

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДК — дисперсионное картирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, G1 — деполаризация ПП, G2 — деполаризация ЛП, G3 — деполаризация ПЖ, G4 — деполаризация ЛЖ, G5 — реполаризация ПЖ, G6 — реполаризация ЛЖ, G7 — симметрия деполаризации, G8 — наличие внутрисердечных блокад, G9 — гипертрофия желудочков.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Изучение годовых и гендерных закономерностей развития сердечно-сосудистой системы подростков позволяет определять периоды значимых функциональных изменений.
- Применение дисперсионного картирования (ДК) электрокардиограммы (ЭКГ) в скрининг-исследованиях подростков позволяет выделить группы высокого риска развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана важная роль применения метода ДК ЭКГ в скрининг-исследованиях для оценки донозологических состояний у подростков с нормальным уровнем артериального давления.
- Среди подростков установлена высокая частота сходства показателей ДК ЭКГ с эталонами патологий, что помогает определить предполагаемые дисфункции в миокарде сердца и их вероятную локализацию.

Key messages

What is already known about the subject?

- The study of annual and sex patterns in cardiovascular development of adolescents makes it possible to determine periods of significant functional changes.
- The use of ECG-DM in screening studies of adolescents makes it possible to identify groups at high risk for cardiovascular diseases.

What might this study add?

- The important role of ECG-DM in screening for pre-nosological conditions in adolescents with normal blood pressure has been shown.
- Among adolescents, a high prevalence of similarity of ECG-DM parameters with pathology standards was established, which helps to determine myocardial dysfunctions and their probable location.

Введение

Одной из основных задач в борьбе с распространением заболеваний являются скрининг-исследования населения, которые позволяют своевременно выявить группы риска. Дисперсионное

картирование (ДК) электрокардиограммы (ЭКГ) широко применяется в ранней диагностике нарушений сердечно-сосудистой системы среди взрослого населения (≥ 18 лет). Главной структурной компонентой метода является анализ дисперсии

низкоамплитудных колебаний электрокардиосигнала PQRS от цикла к циклу с последующей визуализацией “портрета сердца” [1-3]. Он очень чувствителен к метаболическим отклонениям, наблюдаемым при нарушении коронарного кровотока [4], имеет высокую чувствительность (87%) и специфичность (97%) в диагностике инфаркта миокарда [5]. Прогностическая значимость метода показана при скрининге лиц, ранее считавших себя здоровыми, у которых из-за превышения порога нормы индекса “Миокард” впервые были выявлены и подтверждена сердечно-сосудистая патология в 7,3% случаев. При лечении больных установлено улучшение электрофизиологического состояния миокарда по показателям ДК ЭКГ и общего самочувствия [6].

В отличие от скрининг-анализа дисперсионных изменений ЭКГ-сигнала, характерного для взрослых людей, у детей и подростков ДК ЭКГ можно использовать лишь для контроля тенденций изменения дисперсионных характеристик [7]. Это обусловлено тем, что в детском и подростковом возрасте показатели возбудимости, проводимости и метаболизма миокарда связаны с процессами гетерохронного развития правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков сердца на разных этапах онтогенеза, формированием механизмов нервно-гуморальной регуляции сердечной деятельности [8]. Подростковый возраст является критическим периодом развития, который определяется важнейшим биологическим этапом — половым созреванием. На данном этапе происходит интенсивная перестройка и созревание сердечно-сосудистой системы, ее вегетативной регуляции. Вследствие этого может наблюдаться напряжение адаптационных механизмов организма, возникновение дисфункций [8, 9]. Немногочисленные исследования ДК ЭКГ у подростков подтверждают диагностическую ценность дисперсионных отклонений низкоамплитудных колебаний кардиоцикла в выявлении группы высокого риска по развитию артериальной гипертензии (АГ) [10-12]. Вместе с тем, скрининг-исследования ДК ЭКГ в оценке донозологических состояний у детей и подростков, не имеющих хронических заболеваний, остаются малоизученными.

Цель исследования — изучить возрастные изменения показателей ДК ЭКГ у подростков с нормальным уровнем артериального давления (АД).

Материал и методы

За период 2017-2019 гг были проанализированы данные 1140 школьников в возрасте 12-17 лет (590 мальчиков и 550 девочек), проживающих в городе Магадан. Критерии включения в исследование были следующими: возраст, информационное согласие родителей на обследование и обработку персональных данных детей, 1-2 группа здоровья; критерии невключения в исследование: возраст до

12 лет, АГ, наличие в анамнезе хронических заболеваний, ранее перенесенных острых заболеваний или прививки (<1 мес.). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2008г).

Проводили офисное измерение АД на цифровом тонометре “A&D Company Ltd” (Япония) и определяли нормативность показателей по центильным таблицам с учетом возраста, пола и длины тела [13]. Подростки с АГ (АД $\geq 95\%$ кривой распределения в популяции, для подростков старше 16 лет АД $> 140/90$ мм рт.ст. [13]) были исключены из анализа на этапе обследования — всего 160 (12,3%) школьников из 1300 чел.

На приборе “КардиоВизор-06с” (2004г. Россия, г. Москва, ООО “Медицинские Компьютерные Системы”) регистрировали ЭКГ покоя в положении сидя в течение 60 сек с 4-х электродов, наложенных на конечности (отведения I-aVF). В программе после автоматического выделения и анализа низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала фиксировали индекс микроальтераций миокарда “Миокард” (далее индекс “Миокард”), значения которого $< 15\%$ свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений, 15-19% о пограничных состояниях, $\geq 20\%$ о вероятной патологии. Для индекса “Ритм”, характеризующего деятельность вариабельности сердечного ритма, отсутствие существенных отклонений соответствует значениям $< 20\%$, значения, равные 100%, — максимально выраженным изменениям характеристик вариабельности R-R интервалов, свойственным при аритмиях или сильном стрессе. Индекс “Ритм” позволяет оценить отклонения в регуляции сердечного ритма: если симпатические и парасимпатические влияния оптимально сбалансированы, то индекс находится в диапазоне от 0 до 20%. С превышением этой величины вероятность начальных и пограничных вегетативных дисфункций возрастает [7].

Степень выраженности и локализации электрофизиологических изменений де- и реполяризации миокарда предсердий и желудочков определяли по “Коду детализации”, включающего в себя временные интервалы кардиокомплекса PQRS: G1-G2 — деполяризация правого (ПП) и левого (ЛП) предсердий (Р зубец), G3-G4 — деполяризация ПЖ и ЛЖ (~60-90 мс QRS), G5-G6 — реполяризация ПЖ и ЛЖ (интервал ST-T), G7 — симметрия деполяризации желудочков (~30...70 мс QRS), G8 — внутрижелудочковые блокады (0...90 мс QRS), G9 — гипертрофия желудочков, показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS (~0...40 мс QRS) [1, 4, 7].

Цифра “0” в “Код детализации” указывает на отсутствие электрофизиологических нарушений, увеличение числовых значений свидетельствует об отклонениях от нормы и сходстве дисперсионных показателей с эталонами патологий сердца, которые определяются следующими значениями: G1 — 17 эталонов патологий, G2 — 10 эталонов, G3 — 16 эталонов, G4 — 22 эталона, G5 — 3 эталона, G6 — 14 эталонов, G7 — 21 эталон, G8 — 2 эталона, G9 — 21 эталон. Пограничные состояния, при которых наблюдаются начальные изменения в границах нормы, обозначены кодом “S”, а вплотную приближенные к определенной патологической градации — “L” [7]. При статистической обработке коды “S” и “L” принимались за цифру “0”, т.к. они не имеют сходства с эталонами патологий.

Статистическую обработку результатов выполняли в программе Statistica 6 параметрическими и непараметрическими методами анализа, используя: t-тест Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением F-статистики, H-критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни с вычислением U- и Z-статистик, критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса. Показатели, соответствующие закону нормального распределения, представлены средней и ошибкой средней ($M \pm m$), не соответствующие — медианой (Me) и 5-, 25-, 75-, 95-м процентилями. Критическое значение уровня статистической значимости различий принималось при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В погодовой динамике с 12 до 17 лет определенное направленное увеличение АД (таблица 1). В этот период показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД) у мальчиков изменились на 15,9 и 5,1 мм рт.ст., а у девочек — на 6,6 и 5,0 мм рт.ст., соответственно. Возрастное увеличение инотропных механизмов сердечно-сосудистой регуляции отражается в урежении частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 9,4 уд./мин у мальчиков и на 8,8 уд./мин у девочек. Средневозрастные значения данных показателей соответствуют региональным нормативам [14]. Период статистически значимых изменений ЧСС отмечается в 14-15 лет ($t \geq 2,53$ $p < 0,05$), при отсутствии гендерных различий ($p > 0,05$). Погодовые различия АД у девочек наблюдались в 13 лет относительно младшей группы ($t \geq 2,68$, $p < 0,01$), у мальчиков были установлены во всех возрастных группах только по показателю САД ($t \geq 2,22$, $p = 0,027-0,002$), за исключением 14-15 лет. По показателю ДАД гендерные различия определены в 13 лет ($t = 2,21$, $p = 0,026$), тогда как по показателю САД более высокие значения отчетливо прослеживаются у мальчиков с 14 лет ($t \geq 2,31$, $p < 0,05$). Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными в других регионах России, в которых более значимое повышение САД выявлено у мальчиков в подростковый период развития по сравнению с девочками [15, 16].

По показателям ДК ЭКГ определено направленное уменьшение признака только по индексу “Ритм” (таблица 1). Статистически значимые изменения в регуляции сердечного ритма наблюдались у мальчиков в 13-14 лет ($U = 4307$, $Z = 2,62$, $p = 0,008$), а у девочек в 14-15 лет ($U = 3453$, $Z = 2,27$, $p = 0,022$). Распределение частоты встречаемости значений по индексу “Ритм” в каждый год изучаемого возраста свидетельствует о положительной погодовой динамике увеличения доли лиц с нормальными значениями среди мальчиков и девочек ($\chi^2 = 9,46$, $p = 0,002$; $\chi^2 = 6,07$, $p = 0,014$) (рисунок 1). Это согласуется с возрастными закономерностями совершенствования механизмов вегетативной (автономной) нервной системы и постепенным превалированием

Таблица 1

Показатели АД и ДК ЭКГ у подростков г. Магадан, $M \pm m$, Me (Q25; Q75)

Показатели	Пол обследуемых	Возраст (количество мальчиков/девочек)						Критерий и уровень значимости различий
		12 лет (101/102)	13 лет (120/115)	14 лет (91/102)	15 лет (89/84)	16 лет (87/81)	17 лет (102/66)	
САД, мм рт.ст.	мальчики	103,9 $\pm$ 1,05	108,2 $\pm$ 0,86*	111,4 $\pm$ 0,93*.*	112,7 $\pm$ 0,92*	116,6 $\pm$ 1,14*.*	119,8 $\pm$ 0,89*.*	F=26,6, p=0,0001
	девочки	103,5 $\pm$ 1,07	107,1 $\pm$ 0,84*	108,3 $\pm$ 0,90	108 $\pm$ 0,99	110,0 $\pm$ 1,06	110,1 $\pm$ 1,37	F=4,9, p=0,0002
ДАД, мм рт.ст.	мальчики	64,9 $\pm$ 0,73	65,0 $\pm$ 0,69*	66,5 $\pm$ 0,79	66,0 $\pm$ 0,84	67,8 $\pm$ 0,94	70,0 $\pm$ 0,81	F=8,1, p=0,0001
	девочки	64,2 $\pm$ 0,79	67,2 $\pm$ 0,70*	67,5 $\pm$ 0,72	67,48 $\pm$ 0,76	68,2 $\pm$ 0,79	69,2 $\pm$ 0,81	F=3,1, p=0,0009
ЧСС, уд./мин	мальчики	80,9 $\pm$ 1,28	81,0 $\pm$ 1,11	78,9 $\pm$ 1,12	74,3 $\pm$ 1,44*	71,2 $\pm$ 1,50	71,5 $\pm$ 1,21	F=7,6, p=0,0001
	девочки	82,7 $\pm$ 1,1	81,4 $\pm$ 1,02	81,4 $\pm$ 1,35	73,8 $\pm$ 1,38*	74,3 $\pm$ 1,26	73,9 $\pm$ 1,50	F=7,6, p=0,0001
Индекс “Ритм”, %	мальчики	26 (18; 36)	24 (17; 33)	20 (10; 31)*	20 (11; 29)	18 (10; 27)	20 (10; 30)	H=23, p=0,0002
	девочки	26 (18; 33)	22 (15; 36)	23 (14; 34)	20 (11; 28)*	17 (10; 24)	19 (10; 32)	H=23, p=0,0003
Индекс “Миокард”, %	мальчики	14 (14; 15)	14 (14; 15)	14 (14; 15)	14 (14; 15)	15 (14; 16)	14 (14; 15)	H=4,8, p=0,430
	девочки	14 (14; 15)	15 (14; 15)	14 (14; 15)	15 (14; 15)	15 (14; 15)	15 (14; 16)	H=6,3, p=0,270

Примечание: M — среднее значение, m — ошибка среднего значения, Me (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), F — статистика для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), H — статистика для критерия Краскела-Уоллиса, * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим возрастом; * — $p < 0,05$ между одновозрастными группами разного пола, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

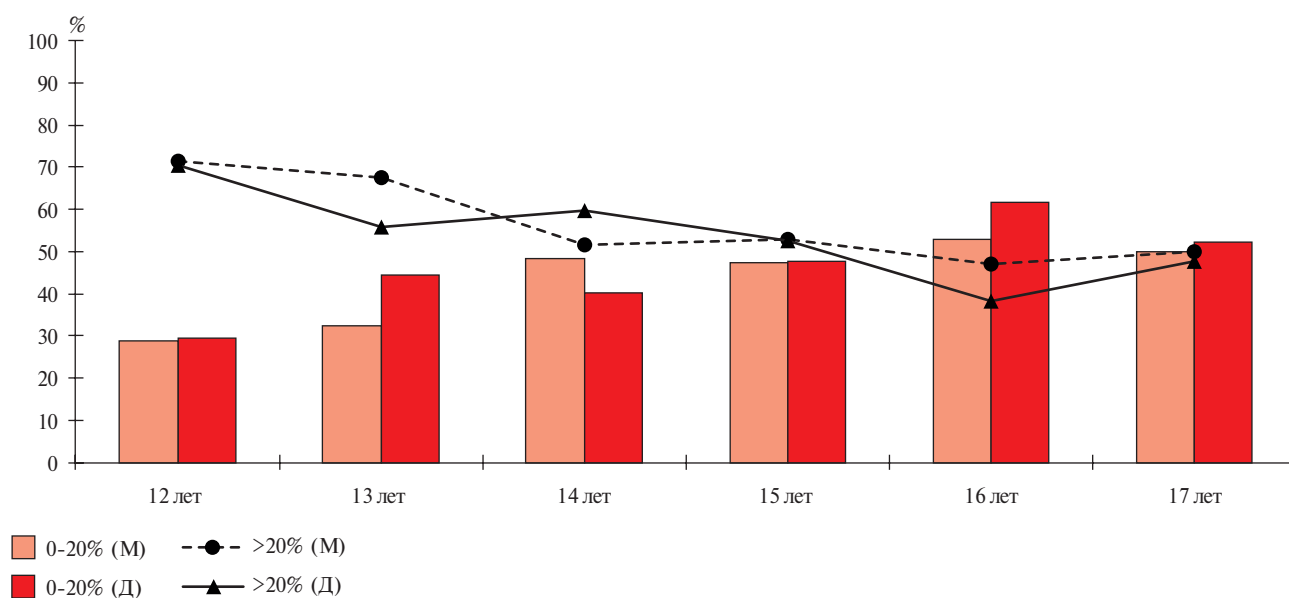


Рис. 1 Доля лиц с нормальными и отклоняющимися значениями индекса “Ритм” у мальчиков (М) и девочек (Д), %.
Примечание: обозначения 0-20% — норма, >20% — отклонение от нормы.

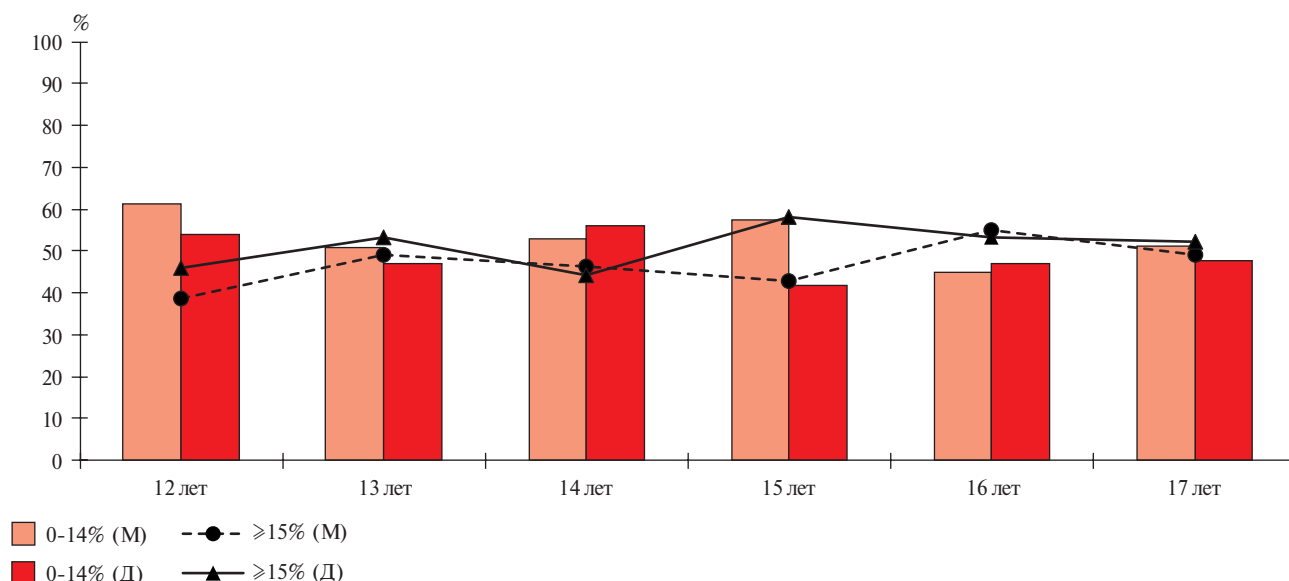


Рис. 2 Доля лиц с нормальными и отклоняющимися значениями индекса “Миокард” у мальчиков (М) и девочек (Д), %.
Примечание: обозначения 0-14% — норма, ≥15% — отклонение от нормы.

автономного контура регуляции в управлении сердечным ритмом [8]. В каждой группе обследования превышение нормальных значений индекса “Ритм” может указывать на сохранение напряжения механизмов вегетативной регуляции у значительной доли подростков и продолжающемся у них становлении симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм. Чем более выражено напряжение механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма, тем существенней могут быть неблагоприятные изменения в миокарде [7, 11].

Данные о зависимости индекса “Миокард” от пола и возраста обследуемых групп противоречи-

вы. В работе Иванова Г. Г. и др. (2018) [17] выявлена слабая, клинически не значимая возрастная зависимость индекса “Миокард” от возраста (5-85 лет) и пола обследуемых. Однако установлена возрастная зависимость распространенности диапазонов значений индекса “Миокард”: “норма”, “пограничные значения”, “патология”. Отмечается, что в пограничной зоне находится примерно равное количество “нормы” и “патологии” — общей и сердечно-сосудистой. Согласно нашим данным, в возрастных группах по индексу “Миокард” наблюдалось сопоставимая частота встречаемости значений “норма” и “пограничные значения”;

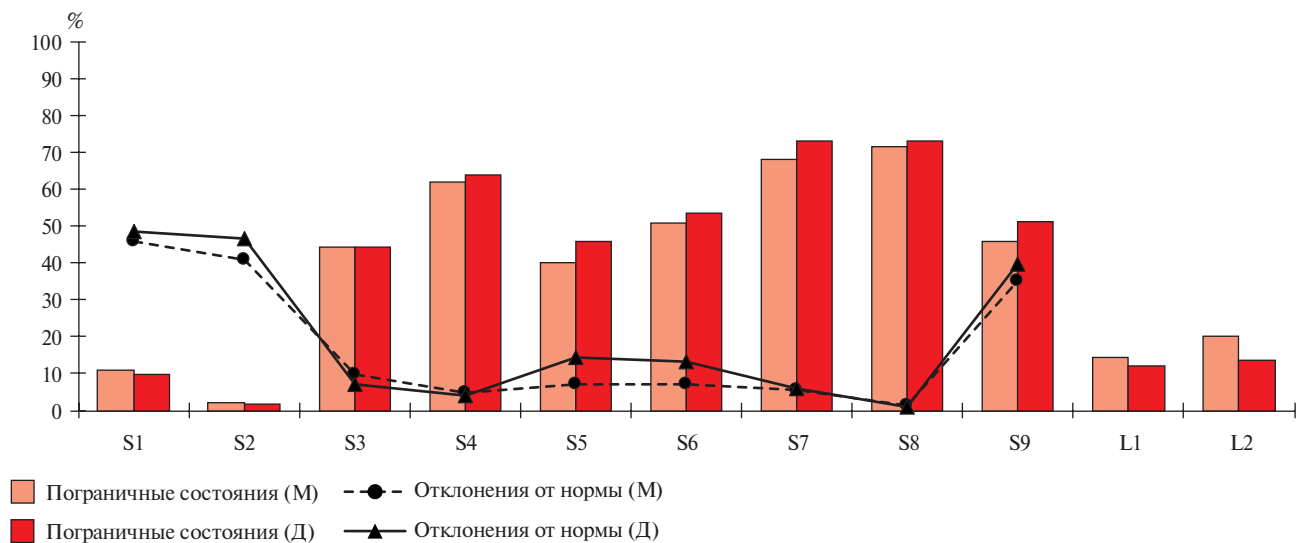


Рис. 3 Пограничные состояния и отклонения от нормы характеристик “Кода детализации”, %.

Примечание: М — мальчики, Д — девочки, S — пограничные состояния, при которых наблюдаются начальные изменения в границах нормы, L — пограничные состояния, вплотную приближенные к определенной патологической градации. Числовой номер “S” и “L” соответствует характеристикам “Кода детализации”: G1-G2 — деполяризация правого и левого предсердия, G3-G4 — деполяризация ПЖ и ЛЖ, G5-G6 — реполяризация ПЖ и ЛЖ, G7 — симметрия деполяризации желудочков, G8 — внутрижелудочковые блокады, G9 — гипертрофия желудочков, показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS [7].

только в 15 лет отмечалась тенденция различий доли лиц с нормальными значениями между мальчиками и девочками ($\chi^2=3,62$, $p=0,057$) (рисунок 2). Вероятная патология по индексу “Миокард” ($>20\%$) была выявлена в 2,4% случаев (2,5% мальчиков и 2,2% девочек). Доказано, что с увеличением индекса “Миокард” и дисперсионных характеристик, отличающихся от нормы, возрастает вероятность начальных и пограничных признаков дисфункций в миокарде [7].

Оценка показателей “Кода детализации” в общей группе обследования 12-17 лет указывает на наибольшую локализацию сходства с эталонами патологии по дисперсионным отклонениям при деполяризации ПП и ЛП сердца (G1-G2) у 45,6-40,8% мальчиков и 48,2-46,5% девочек ($\chi^2=0,67$, $p=0,415$, $\chi^2=3,53$ $p=0,060$) (рисунок 3). Выявлено значительное сходство с эталонами патологии по показателю G9, где встречаемость ненулевых значений установлена у 35,1% мальчиков и 39,6% девочек ($\chi^2=2,52$, $p=0,112$). По показателям G3-G4 и G7, G8 данные случаи не превышали 10% ($p>0,05$), однако по G5-G6 частота отклонений от нулевых значений была больше у девочек: 14,2-13,1%, чем у мальчиков: 6,9-7,1% ($\chi^2=9,5$, $p=0,002$; $\chi^2=6,6$, $p=0,010$), соответственно.

При этом по показателям G3-G9 установлена значительная процентная доля пограничных состояний в начале изменений микроальтернаций в границах нормы (“S”) и приближенных к определенной патологической градации (“L”) по G1-G2, соответственно.

Случаи сходства с эталонами патологий были в различном соотношении в каждый год изучаемого возраста. Детализация по показателям G1-G2 свидетельствует о преобладании в группах у мальчиков и девочек сходства с эталонами патологии, отражающих начальное уменьшение потенциалов деполяризации с доминированием во всех отделах предсердия сердца. На это указывают значения медианы и 75-го перцентиля, которые в среднем по показателям G1-G2 не превышали 6 и 4 усл. ед., соответственно. Однако, согласно 95-му перцентилю, разброс значений достигал 13 и 5 усл. ед., что указывает на случаи сходства с эталонами патологий умеренных и выраженных уменьшений потенциалов деполяризации во всех отделах предсердия сердца (рисунок 4). При этом ненулевые значения чаще наблюдались по G1 среди девочек 17 лет по сравнению с младшей группой ($U=2097$, $Z=2,10$, $p=0,035$). Патологические значения G1, которые отражают деполяризационные процессы в ПП сердца, могут свидетельствовать о временных или стойких изменениях в функции ритмовождения [7].

При преобладании нулевых и пограничных значений в возрастных группах наблюдаются случаи умеренного и выраженного изменения микроальтернаций при завершении деполяризации ПЖ и ЛЖ (G3-G4), а также их симметрии деполяризации (G7). На уровне тенденции наблюдается наибольшее сходство с эталонами патологии по показателю G3 у мальчиков по сравнению с девочками ($\chi^2=2,74$, $p=0,097$). Случаи отклонений, отличных от нуля, одновременно по G3-G4, G7 указывают на патологию

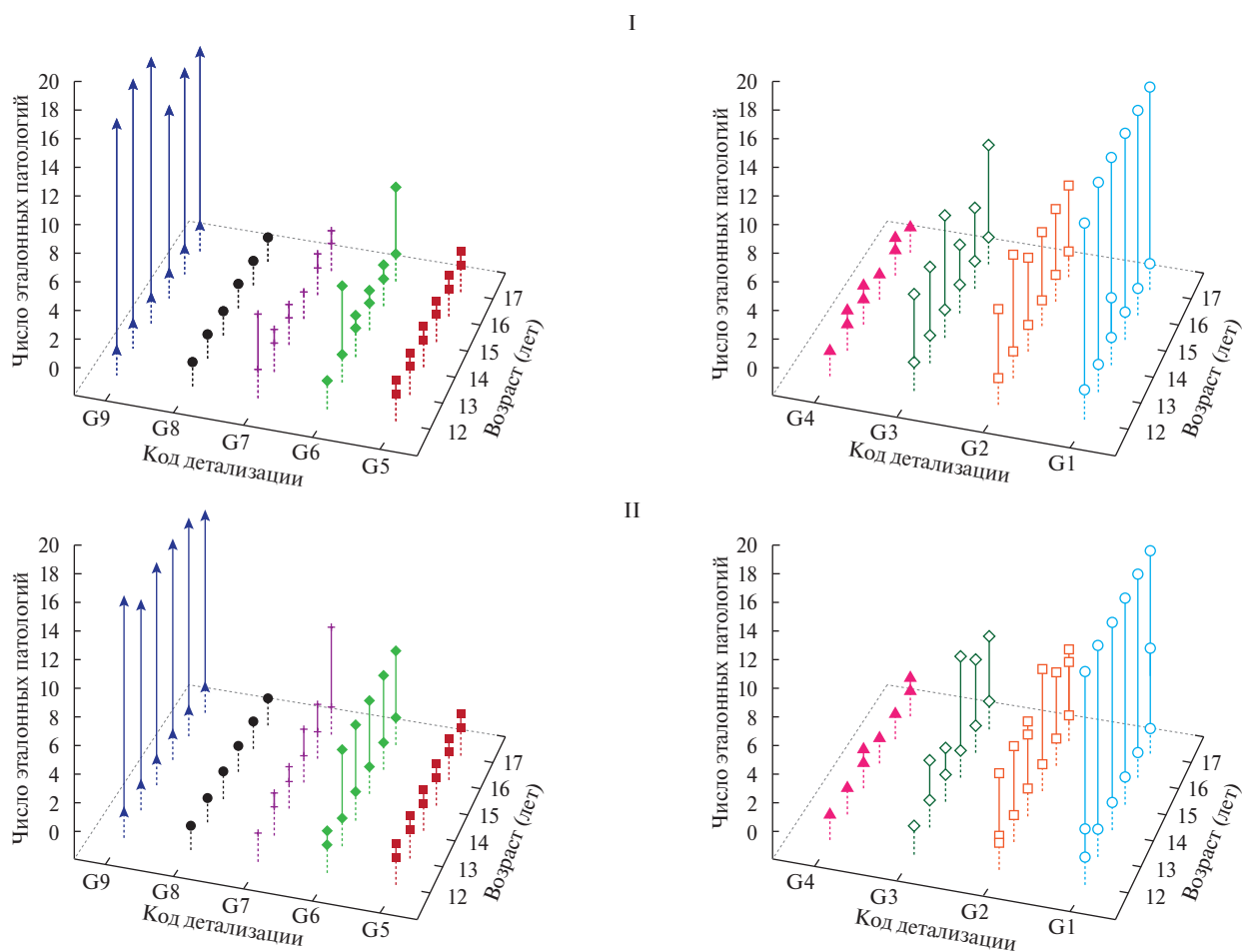


Рис. 4 Диаграмма размаха дисперсионных характеристик, входящих в “Код детализации” у мальчиков (I) и девочек (II). Ме (5-95-й процентиля).

Примечание: Справа-налево: G1-G2 — деполяризация ПП и ЛП, G3-G4 — деполяризация ПЖ и ЛЖ, G5-G6 — реполяризация ПЖ и ЛЖ, G7 — симметрия деполяризации желудочков, G8 — внутрижелудочковые блокады, G9 — гипертрофия желудочков, показатель симметрии деполяризации в начальной части комплекса QRS [7].

ческие признаки ишемии миокарда, а изменения по G7 при отсутствии отклонений G3-G4 — об отклонениях неишемического генеза, преимущественно кардиомиопатии и миокардиты [7].

По показателям G5-G6, отражающим изменения реполяризации миокарда ПЖ и ЛЖ, были определены сходства с эталонами отклонений во всех возрастных группах. При этом у девочек частота их встречаемости была практически в 1,5-2 раза выше, чем у мальчиков. Нарушение процессов реполяризации отражается в изменении (смещении) сегмента ST и зубца T на ЭКГ, которое в норме не должно превышать 1 мм (мВ) ниже изолинии. У старших детей и подростков может быть его элевация до 4 мм вследствие ранней реполяризации желудочков. Оценка сегмента ST крайне важна при анализе ишемических изменений в миокарде [18]. По данным ДК ЭКГ вероятная ишемия миокарда может наблюдаться, если одновременно имеются сходства с эталонами патологий реполяризации миокарда желудочков (G5-G6) и выраженные изменения по G3-G4 [7].

Показатели G8-G9 характеризуют высоко-специфичные дисперсионные изменения, выраженные формы которых соответствуют блокадам и гипертрофиям. По данным настоящего исследования сходства с эталонами патологий, отражающих замедление и/или отставание по фазе от нормы деполяризации в области межжелудочковой перегородки и ЛЖ (G8), были единичными (до 2%). По показателю G9, согласно 75-му перцентилю, наблюдалось увеличение значений до 7 усл. ед., что может указывать на сходства с эталонами патологий начальных признаков гипертрофии ЛЖ [7]. Также среди подростков встречались случаи с максимально допустимыми значениями — 17-21 усл. ед. (4,3%). В поодовой динамике у мальчиков в 15 лет отмечалось уменьшение числовых значений относительно младшей группы сравнения ($U=3275$, $Z=2,21$, $p=0,026$) и 15-летних девочек ($U=3074$, $Z=2,02$, $p=0,043$). Доказано, что динамичное увеличение числовых значений по G9 в последовательных обследованиях являет-

ся ранним признаком нарушений процесса электрической симметрии деполяризации желудочков в начальной части комплекса QRS. Чем выше показатель G9, тем больше асимметрия возбуждения желудочков в начале деполяризации. Отклонения по G9 ≥ 5 усл. ед. требуют контроля динамики, т.к. высока вероятность сходства с эталонами комбинированного изменения асимметрии деполяризации [7].

Краевая Н. В. и др. (2014) [11] установили, что патологические значения индекса “Ритм” у пациентов с хронической патологией желудочно-кишечного тракта и с лабильной АГ встречаются значимо чаще в сравнении с контрольной группой здоровых детей. Наибольшая доля патологических значений характеристик “Кода детализации” выявлена среди подростков с АГ (включая лабильную и стабильную АГ) по G1, G3-G7, G9 и с синдромом вегетативной дисфункции по симпатикотоническому типу по G2, G9 относительно контрольной группы здоровых детей. Выявлено, что у подростков патологические значения G2, в сочетании с отклонениями от нормы G4 и G9, являются прогностически неблагоприятным признаком в отношении формирования АГ и поражения органов-мишеней (гипертрофии ЛЖ) [10]. Доказано, что у подростков проявление различной степени отклонений от нормы показателей кардиоритма, “Миокард”, “Ритм” и G1-G2, G9 встречается тем чаще, чем сильнее выражен уровень влияния автономного контура вегетативной регуляции на сердечный ритм [19]. При выраженном преобладании симпатических влияний на сердечный ритм (центральной тип вегетативной регуляции) установлена большая частота отклонений от нормы индекса “Ритм” и G9 относительно подростков с умеренным преобладанием симпатической регуляции [20].

В подростковый период развития отклонения характеристик ДК ЭКГ могут отражать транзиторные функциональные изменения в регуляции сердечно-сосудистой системы или ее дисфункции. Поэтому в случае определения у подростков отклонений по характеристикам ДК ЭКГ от значений нормы необходимо обратиться за консультацией к детскому кардиологу.

Заключение

В период с 12 до 17 лет динамика изменения показателей АД и ЧСС у подростков соответствует общим закономерностям развития. Наиболее высокие темпы увеличения показателей АД наблюдались у девочек в 12-13 лет, тогда как у мальчиков в 12-13 лет значимые изменения обнаружены только по показателю САД. Гендерные различия определены в 13 лет по средним значениям ДАД, а с 14 лет у мальчиков по показателю САД отчетливо прослеживаются

более высокие значения. В погодовой динамике установлено закономерное совершенствование механизмов вегетативной регуляции сердечной деятельности. Периоды значимых изменений вегетативной регуляции сердечного ритма у мальчиков приходятся на возраст 13-15 лет и у девочек на 14-15 лет, что сопровождается урежением ЧСС на фоне снижения активности симпатического звена вегетативной (автономной) нервной системы.

Оценка степени выраженности и локализации электрофизиологических изменений в миокарде предсердий и желудочков сердца указывает на наибольшее сходство с эталонами патологии дисперсионных отклонений при деполяризации ПП и ЛП сердца (G1-G2) у 45,6-40,8% мальчиков и 48,3-46,5% девочек, а также гипертрофии желудочков (G9) у 35,1 и 39,6%, соответственно. Процентная доля лиц по показателям G5-G6, отражающим реполяризацию ПЖ и ЛЖ, была значимо меньше среди мальчиков (6,9 и 7,1%) по сравнению с девочками (14,2 и 13,1%) ($p=0,002$, $p=0,010$, соответственно). По остальным показателям “Кода детализации” отклонения от нормы у мальчиков и девочек были следующими: G3 (9,8 и 7,1%), G4 (4,9 и 4,0%), G7 (5,4 и 6,0%), G8 (1,4 и 1,1%), соответственно ($p>0,05$).

В погодовой динамике с 12 до 17 лет по индексу “Ритм” отмечалось направленное увеличение доли лиц со значениями нормы у мальчиков с 28,7 до 50,0%, у девочек с 29,4 до 61,7%, соответственно. Медиана индекса “Миокард” во всех возрастах приближалась к верхней границе нормы (15%), зависимость от возраста и пола отсутствовала. Возрастные и гендерные различия наблюдались у мальчиков в 15 лет по G9 и были связаны с уменьшением случаев сходства с эталонами патологий по отношению к 14-летним мальчикам и 15-летним девочкам. У девочек в 17 лет сходства с эталонами патологий по G1 отмечались чаще, чем в 16 лет. По остальным показателям “Кода детализации” зависимость от возраста и пола отсутствовала.

Высокая распространенность сходства с эталонами патологий при деполяризации предсердий сердца и гипертрофии желудочков сердца среди подростков г. Магадан может свидетельствовать о вероятных отклонениях в сердечно-сосудистой системе, что требует использования дополнительных методов обследования. Контроль функционального состояния организма детей и подростков должен быть ежегодным с целью своевременной организации профилактики и коррекции функциональных нарушений.

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

Литература/References

1. Bulanova NA, Ivanov GG. The method of dispersion mapping of ECG: possibilities of application in the clinic for the purpose of prognosis (review). Georgian medical news. 2019;2(287):73-8. (In Georgia) Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Метод дисперсионного картирования ЭКГ: возможности применения в клинике с целью прогноза (обзор). Медицинские новости Грузии. 2019;2(287):73-8.
2. Esina EYu, Zuikova AA, Dobrynina IS, et al. ECG dispersion mapping in preclinical diagnosis of cardiovascular diseases. Sovremennye tehnologii v medicine 2020;12(5):87-93. (In Russ.) Есина Е.Ю., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. и др. Дисперсионное картирование ЭКГ в доклинической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Современные технологии в медицине. 2020;12(5):87-93. doi:10.17691/stm2020.12.5.10.
3. Pogonyshva IA, Pogonyshv DA, Lunyak II. Parameters of ECG dispersion mapping among students of northern university. Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta. 2019;2:98-104. (In Russ.) Погоньшва И.А., Погоньшев Д.А., Луняк И.И. Показатели дисперсионного картирования электрокардиограммы у студентов северного вуза. Вестник Нижневартовского государственного университета. 2019;2:98-104. doi:10.36906/2311-4444/19-2/12.
4. Ivanov GG, Sula AS. Analysis of microalternations of the ECG by the method of dispersion mapping in clinical practice. M.: Technosphere, 2014; p. 102. (In Russ.) Иванов Г.Г., Сула А.С. Анализ микроальтераций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике. М.: Техносфера, 2014. с. 102. ISBN: 978-5-94836-372-1.
5. Markin GS, Ardashev VN, Boiarincev VV, et al. Heart rate variability and variance mapping in the diagnosis of acute coronary syndrome. Kremlin Medicine Journal. 2019;3:109-16. (In Russ.) Маркин Г.С., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В. и др. Вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование в диагностике острого коронарного синдрома. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019;3:109-16. doi:10.26269/p5fb-kv76.
6. Ryabykina GV, Vishnyakova NA, Blinova EV, et al. Dispersion ECG mapping in assessment of cardiovascular disease prevalence. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(3):98-105. (In Russ.) Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Блинова Е.В. и др. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;9(3):98-105.
7. Software for screening studies of the heart "KardioVizor-06s" (User's Manual). M.: Med. komp. sistemy, 2004. p. 68. (In Russ.) Программное обеспечение для скрининговых исследований сердца КардиоВизор-06с (Руководство пользователя). М.: Мед. Комп. системы, 2004. с. 68.
8. Bezrukhikh MM, Sonkin VD, Farber DA. Age physiology: (Physiology of child development). M.: Izdat. centr "Akademiya", 2003. p. 416. (In Russ.) Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология: (Физиология развития ребенка). М.: Издат. центр "Академия", 2003. с. 416. ISBN: 5-7695-0581-8.
9. Sharapov AN, Selverova NB, Dogadkina SB, et al. Age development of cardiovascular system, autonomic nervous regulation of heart rhythm and endocrine system in 10-15-year-old schoolchildren. New research. 2018;2(50):39-56. (In Russ.) Шарапов А.Н., Сельверова Н.Б., Догадкина С.Б. и др. Возрастное развитие сердечно-сосудистой системы, автономной нервной регуляции сердечного ритма и эндокринной системы у школьников 10-15 лет. Новые исследования. 2018;2(50):39-56.
10. Kraeva NV, Makarova VI, Makarov AI. Low-amplitude dispersion of deviations oscillations of cardiocycle during arterial hypertension in adolescent children. Fundamental research. Medical sciences. 2014;7:295-8. (In Russ.) Краева Н.В., Макарова В.И., Макаров А.И. Дисперсионные отклонения низкоамплитудных колебаний кардицикла при артериальной гипертензии у детей подросткового возраста. Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2014;7:295-8.
11. Kraeva NV, Makarova VI, Makarov AI. The integral component of heart rate variability during arterial hypertension in adolescent children. Modern problems of science and education. 2014;2:333-40. (In Russ.) Краева Н.В., Макарова В.И., Макаров А.И. Интегральная составляющая вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии у детей подросткового возраста. Современные проблемы науки и образования. 2014;2:333-40.
12. Bekesin VV, Muravyev AA, Kozlova LV, et al. Dispersion mapping of an electrocardiogram in identifying a high-risk group for the development of hypertension in obese adolescents. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(S5):16. (In Russ.) Бекезин В.В., Муравьев А.А., Козлова Л.В. и др. Дисперсионное картирование электрокардиограммы в выявлении группы высокого риска по развитию артериальной гипертензии у подростков с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S5):16.
13. Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV, on behalf of experts. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. Systemic Hypertension. 2020;17(2):7-35. (In Russ.) Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020;17(2):7-35. doi:10.26442/2075082X.2020.2.200126.
14. Grechkina LI, Karandasheva VO. Age-specific features of the functional development of the circulatory system in children living in northeastern Russia. Public Health and Life Environment — PH&LE. 2021;1(334):34-8. (In Russ.) Гречкина Л.И., Карандашева В.О. Возрастные особенности функционального развития системы кровообращения у детей в условиях Северо-Востока России. Здоровье населения и среда обитания — ЗНКО. 2021;1(334):34-8. doi:10.35627/2219-5238/2021-334-1-34-38.
15. Ushakova SA, Petrushina AD, Klyashev SM. Gender-age-specific blood pressure in teenagers of the tyumen region. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2016;17:3(87):78-83. (In Russ.) Ушакова С.А., Петрушина А.Д., Кляшев С.М. Гендерно-возрастные особенности показателей артериального давления у подростков тюменской области. Медицинская наука и образование Урала. 2016;17:3(87):78-83.
16. Sheveleva AM, Klaucek SV. Gender and age features of daily dynamic of arterial blood pressure in healthy adolescents 12-17 years old. Vestnik VolgGМУ. 2017;4(64):108-11. (In Russ.) Шевелева А.М., Клаучек С.В. Гендерные и возрастные особенности суточной динамики артериального давления у здоровых подростков 12-17 лет. Вестник ВолгГМУ. 2017;4(64):108-11. doi:10.19163/1994-9480-2017-4(64)-108-111.

17. Ivanov GG, Bulanov NA, Nikolaeva MV, et al. Myocardial micro-alternation index: influence of age, gender and prevalence of normal values in screening of the population. Medical News of North Caucasus. 2018;13(4):589-93. (In Russ.) Иванов Г.Г., Буланова Н.А., Николаева М.В. и др. Индекс микроальтернаций "Миокард": влияние пола, возраста и частота нормальных значений при скрининговых обследованиях населения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(4):589-93. doi:10.14300/mnnc.2018.13111.
18. Makarov LM, Komolyatova VN, Kiseleva II, et al. Normative parameters of ECG in children. Methodological recommendations. M.: ID "MEDPRAKTIKA-M", 2018. p. 20. (In Russ.) Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И. и др. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2018. 20 с. ISBN: 978-5-98803.
19. Loskutova AN, Maksimov AL. Heart rate variability and dispersion mapping of ECG in magadan region pre-inductees with vagotonic type of autonomic regulation. Human Ecology. 2018;7:36-42. (In Russ.) Лоскутова А.Н., Максимов А.Л. Вариабельность кардиоритма и дисперсионного картирования ЭКГ у допризывников магаданской области с ваготоническим типом вегетативной регуляции. Экология человека. 2018;7:36-42. doi:10.33396/1728-0869-2018-7-36-42.
20. Loskutova AN, Soukhat VR. Heart rate variability and ECG dispersion mapping in Magadan adolescents with a sympathetic type of vegetative regulation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):33-8. (In Russ.) Лоскутова А.Н., Саухат В.Р. Показатели вариабельности кардиоритма и дисперсионного картирования ЭКГ у магаданских подростков с симпатическим типом вегетативной регуляции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):33-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-33-38.

Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по тестовой шкале H₂FPEF у бессимптомных пациентов в условиях Арктической вахты

Ветошкин А. С.^{1,2}, Шуркевич Н. П.¹, Симонян А. А.¹, Гапон Л. И.¹, Карева М. А.¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск; ²Филиал "Медико-санитарная часть" ООО "Газпром добыча Ямбург". п. Ямбург, Россия

Цель. Изучить факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) по тестовой шкале H₂FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) у бессимптомных пациентов в условиях Арктической вахты.

Материал и методы. В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" северной широты) на базе МСЧ ООО ЯГД обследовано 100 мужчин и 80 женщин с артериальной гипертензией 1, 2 степени и нормотензивных лиц. Всем пациентам проведена эхокардиография с использованием общепринятых методик визуализации и обработки данных, согласно рекомендациям Европейского общества эхокардиографии. Для расчета вероятности наличия СНсФВ использовали шкалу H₂FPEF с подсчетом в баллах. Проведен тредмил-тест по методике "Bruce". Использован опросник качества жизни SF-36 (Health Status Survey).

Результаты. В группу 1 вошли 95 пациентов мужчин и женщин с нулевой вероятностью наличия СН (сумма баллов H₂FPEF — 0-1), в группу 2 — 85 лиц обоего пола с промежуточной вероятностью наличия СН (сумма баллов H₂FPEF — 2-5). Пациенты группы 2 были старше (p=0,038), дольше работали в условиях вахты (p=0,0143), у них определялись более высокие показатели амбулаторного систолического (p=0,0001) и диастолического артериального давления (p=0,0013) на фоне большего индекса массы тела (ИМТ) (p=0,0001). По результатам анализа отношения шансов (ОШ), фактором, наиболее сильно влияющим на промежуточную вероятность СНсФВ у пациентов, был ИМТ (ОШ=1,261, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,140-1,393). По данным опросника SF-36 оценки качества жизни были получены межгрупповые различия только по шкале "ролевое функционирование" (p=0,013) с более низкими значениями в группе 2. В модели логистической регрессии появление одышки при выполнении тредмил-теста занимало ведущую позицию: ОШ=8,952; 95% ДИ: 3,454-15,197 (p<0,0001). На втором месте — значение инотропного резерва (ОШ=1,020; 95% ДИ: 1,006-1,035 (p=0,005), который оказался выше в группе 2 и был расценен, как один из компенсаторных механизмов адаптации к нагрузкам. Анализ данных эхокардиографии выявил в группе 2 статистически значимые различия в отношении массы миокарда левого же-

лудочка (ЛЖ) (p=0,0002), показателей внутренней площади ЛЖ (p=0,0002), времени изоволюмического расслабления (p=0,003) и отношения скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (p=0,0001), что косвенно свидетельствует о наличии признаков диастолической дисфункции ЛЖ.

Заключение. Факторами, ассоциированными с промежуточной вероятностью наличия СНсФВ по тестовой шкале H₂FPEF у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, являются: ИМТ, продолжительность вахтового стажа, появление одышки и повышение инотропного резерва при выполнении физической нагрузки вследствие снижения адаптационного потенциала, нарушение диастолической функции ЛЖ, что в совокупности определяет необходимость дальнейшего диагностического тестирования пациентов. Инициация стратегий ведения, нацеленных на выявленные факторы у пациентов, имеющих бессимптомную СН, может замедлить симптоматическое прогрессирование заболевания у вахтовых рабочих в Арктическом регионе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, промежуточная вероятность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, шкала H₂FPEF, Арктика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/12-2021

Рецензия получена 09/01-2022

Принята к публикации 15/02-2022



Для цитирования: Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по тестовой шкале H₂FPEF у бессимптомных пациентов в условиях Арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3167. doi:10.15829/1728-8800-2022-3167. EDN XCMFLC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Shurkevich@infarkta.net

Тел.: +7 (906) 827-78-20

[Ветошкин А. С. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, врач функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Шуркевич Н. П. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Симонян А. А. — врач-ординатор отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4371-7522, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Карева М. А. — врач-ординатор отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7200-8111].

Factors associated with the intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction on the H₂FPEF score in asymptomatic patients in rotation work conditions in the Arctic

Vetoshkin A. S.^{1,2}, Shurkevich N. P.¹, Simonyan A. A.¹, Gapon L. I.¹, Kareva M. A.¹

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ²Medical unit of the LLC Gazprom Dobycha Yamburg. Yamburg, Russia

Aim. To study the factors associated with the intermediate probability of heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) according to the H₂FPEF score (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure) in asymptomatic patients in rotation work conditions in the Arctic.

Material and methods. In the polar village of Yamburg (68° 21' 40" northern latitude), 100 men and 80 women with grade 1, 2 hypertension and normotensive persons were examined on the basis of the Medical Unit of OOO Gazprom Dobycha Yamburg. All patients underwent echocardiography using generally accepted methods of imaging and data processing, according to European Society of Echocardiography guidelines. To calculate the probability of HFpEF, the H₂FPEF score was used. The Bruce protocol treadmill test was performed. The SF-36 (Health Status Survey) questionnaire for assessment of life quality was used.

Results. Group 1 included 95 male and female patients with a low probability of HF (H₂FPEF score — 0-1), group 2 — 85 patients of both sexes with an intermediate probability of HF (H₂FPEF score — 2-5). Group 2 patients were older ($p=0,038$), worked longer on a shift ($p=0,0143$), and had higher ambulatory systolic ($p=0,0001$) and diastolic blood pressure ($p=0,0013$) with a higher body mass index (BMI) ($p=0,0001$). Based on the odds ratio (OR) analysis, the factor most strongly influencing the intermediate probability of HFpEF was BMI (OR=1,261, 95% confidence interval (CI): 1,140-1,393). SF-36 questionnaire revealed intergroup differences only on the role functioning scale ($p=0,013$) with lower values in group 2. In the logistic regression model, dyspnea during the treadmill test occupied a leading position as follows: OR=8,952; 95% CI: 3,454-15,197 ($p<0,0001$). The second place was taken by inotropic reserve value (OR=1,020; 95% CI: 1,006-1,035 ($p=0,005$), which was higher in group 2 and was regarded as one of the compensatory mechanisms for adapting to stress. In the group 2, echocardiography revealed significant differences in terms of left ventricular (LV) myocardial mass ($p=0,0002$), LV

internal area ($p=0,0002$), isovolumic relaxation time ($p=0,003$), and ratio of transmitral diastolic flow rate to mean mitral annulus velocity ($p=0,0001$), which indirectly indicates the presence of LV diastolic dysfunction.

Conclusion. There are following factors associated with H₂FPEF intermediate probability of HFpEF in asymptomatic patients on shift in the Arctic: BMI, length of shift, dyspnea and an increase in inotropic reserve during exercise due to a decrease in adaptive potential, impaired LV diastolic function. Initiating management strategies that target identified factors in patients with asymptomatic HF may slow symptomatic disease progression in shift workers in the Arctic region.

Keywords: hypertension, intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction, H₂FPEF score, Arctic.

Relationships and Activities: none.

Vetoshkin A. S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Shurkevich N. P.* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Simonyan A. A. ORCID: 0000-0003-4371-7522, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Kareva M. A. ORCID: 0000-0002-7200-8111.

*Corresponding author: Shurkevich@infarkta.net

Received: 23/12-2021

Revision Received: 09/01-2022

Accepted: 15/02-2022

For citation: Vetoshkin A. S., Shurkevich N. P., Simonyan A. A., Gapon L. I., Kareva M. A. Factors associated with the intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction on the H₂FPEF score in asymptomatic patients in rotation work conditions in the Arctic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3167. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3167. EDN XCMFLC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВВР — время изоволюмического расслабления, ДАД — диастолическое АД, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИБ — индекс Баевского, ИТР — инотропный резерв, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПВСН — промежуточная вероятность сердечной недостаточности, САД — систолическое АД, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ФН — физическая нагрузка, ЭхоКГ — эхокардиография, АУС — площадь под кривой, E/Em — отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, Exp(β) — ОШ, SF-36 — The Short Form-36 (опросник оценки качества жизни), RE — Role-Emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), Шкала H₂FPEF — Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Выявление сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) остается непростой задачей. Для диагностики предложена шкала H₂FPEF при наличии симптомов и клинических проявлений.
- Ключевым фактором в патогенезе СНсФВ является диастолическая дисфункция, многие пациенты имеют доплеровские признаки диастолической дисфункции, но не имеют симптомов СН.

Key messages

What is already known about the subject?

- Identification of heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) remains a challenge. For diagnosis, the H₂FPEF score is proposed in the presence of symptoms and clinical manifestations.
- A key factor in HFpEF pathogenesis is diastolic dysfunction. Many patients have Doppler signs of diastolic dysfunction but no HF symptoms.

Ключевые моменты**Что добавляют результаты исследования?**

- Выявление факторов, ассоциированных с промежуточной вероятностью СНсФВ у бессимптомных пациентов по тестовой шкале H₂FPEF определяет необходимость дальнейшего диагностического тестирования пациентов.
- Инициация стратегий ведения, нацеленных на выявленные факторы, может замедлить симптоматическое прогрессирование заболевания у вахтовых рабочих в Арктике.

Key messages**What might this study add?**

- Identification of factors associated with an intermediate probability of HFpEF in asymptomatic patients using the H₂FPEF score will determine the need for further diagnostic testing of patients.
- Initiating management strategies that target identified factors can slow symptomatic disease progression in Arctic shift workers.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), характеризующейся растущей заболеваемостью и неблагоприятным прогнозом [1]. Начальная стадия СН определяется как бессимптомное нарушение структуры или функции сердца [2]. Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), выявление данной формы, по-прежнему, остается непростой задачей. В связи с этим предпринимаются попытки усовершенствовать существующий алгоритм диагностики. Исследовательская группа [3] для диагностики СНсФВ предложила использовать шкалу H₂FPEF (Heavy; Hypertensive; Atrial Fibrillation; Pulmonary Hypertension; Elder; Filling Pressure). Диагностическая значимость оценки СН по шкале H₂FPEF была продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [4, 5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, опубликованным в 2016г, для диагностики СН необходимо наличие симптомов и клинических проявлений [6].

Вместе с тем, следует учитывать, что ключевым фактором патогенеза СНсФВ является диастолическая дисфункция (ДД). Около половины случаев СН, гемодинамическим триггером которой является повышенное давление наполнения ЛЖ, обусловлены ДД в условиях нормальной систолической функции. Из-за своей высокой распространенности ДД часто признается случайной находкой, многие пациенты имеют доплеровские эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки нарушения ДД, но не имеют никаких симптомов СН в покое [7]. Роль различных факторов в эволюции АГ в гипертоническую болезнь сердца с развитием структурно-функциональных нарушений ЛЖ и формированием СНсФВ мало изучена [8].

Ранее проведенные исследования [9] у вахтовых рабочих в Арктике продемонстрировали высокую распространенность АГ, ремоделирование левых отделов сердца в виде увеличения размеров левого предсердия и гипертрофии миокарда ЛЖ, что может являться структурно-функциональной основой и риском развития ДД и СН. Выявление факторов, определяющих вероятность наличия СН на ранней стадии, рассматривается как важный этап в клинической оценке пациентов, в т.ч. у лиц, работающих вахтой в Арктике [10].

Цель исследования — изучить факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью СНсФВ у бессимптомных пациентов по тестовой шкале H₂FPEF в условиях Арктической вахты.

Материал и методы

В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" северной широты) на базе МСЧ ООО ЯГД одномоментно осмотрено 213 человек, из которых сформирована группа из 180 пациентов: 100 мужчин и 80 женщин с АГ 1, 2 степени и лиц с артериальным давлением (АД) <140/90 мм рт.ст. Пациенты с АГ, (50 мужчин и 36 женщин), в 49,1% случаев получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 45,3% — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; 6,6% — другие гипотензивные препараты с достижением целевых уровней АД. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) ("Good Clinical Practice", Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019. У всех лиц перед обследованием взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст: 30-59 лет, режим вахты 1:1 (1 мес. работы — 1 мес. отдыха), вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (г. Тюмень или г. Уфа). Факторы не включения: ожирение >1 ст., хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, клапанная болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет любого типа. Всем пациентам проведена ЭхоКГ на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™, Premium Edition, Siemens с использо-

Таблица 1

Демографические и клинические показатели в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=95)	Группа 2 (n=85)	p
Возраст (лет)	48,5 (46,9-50,1)	51,0 (49,3-52,7)	0,0377
Вахтовый стаж (лет)	15,6 (13,9-17,4)	18,9 (17,0-20,8)	0,0143
САД (мм рт.ст.)	126,3 (123,8-128,7)	135,2 (131,3-139,1)	0,0001
ДАД (мм рт.ст.)	83,2 (81,4-85,4)	87,8 (83,2-90,2)	0,0013
ИМТ (кг/м ²)	26,2 (25,0-27,3)	30,3 (29,3-31,2)	0,0001

Примечание: распределение показателей нормальное, использован t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде М (95% ДИ). ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление.

ванием общепринятых методик визуализации и обработки данных, согласно рекомендациям Европейского общества эхокардиографии [11]. Для расчета вероятности наличия СНсФВ использовали шкалу H₂FPEF с подсчетом результатов в баллах: Heavy (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² — 2 балла); Hypertensive (применение одного антигипертензивного препарата — 1 балл, применение ≥2 антигипертензивных препаратов — 2 балла); Atrial Fibrillation (наличие фибрилляции предсердий — 3 балла); Pulmonary Hypertension (величина систолического давления в легочной артерии >35 мм рт.ст. — 1 балл); Elder (возраст >60 лет — 1 балл); Filling Pressure (величина E/e' (отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана) >9 — 1 балл) [12].

При оценке вероятности наличия СНсФВ по шкале H₂FPEF использовали классификацию: (0-1) балла — низкая вероятность (<20%) или маловероятная СНсФВ; (2-5) баллов — промежуточная вероятность СНсФВ; (6-9) баллов — высокая вероятность СНсФВ (>90%) [12]. Шкала H₂FPEF используется для оценки вероятности наличия СНсФВ у пациентов с одышкой, чтобы направлять их на дальнейшее тестирование. Исследование включало бессимптомных пациентов в покое, поэтому с целью диагностического поиска и определения адаптационного потенциала был проведен тест с дозированной физической нагрузкой (ФН).

Проведен тредмил-тест по методике “Bruce” с использованием тредмил-эргометрического комплекса “Cardiovit CS 200”, Schiller, Швейцария. Для расчета ИМТ использована формула: масса тела, кг/рост, м². Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ <25 кг/м², избыточной массой тела — 25-29, ожирением >30. Использован опросник оценки качества жизни (КЖ) SF-36 (Health Status Survey), JE Ware (<http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>).

Статистический анализ. Данные проанализированы с помощью программ Statistica 8,0 (Stat Soft, USA) и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента для независимых групп, при распределении, отличном от нормального, — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа категориальных переменных применен критерий χ^2 . Использование поправки на множественное сравнение не проводилось. Для анализа взаимосвязи признаков и по-

строения моделей использована логистическая регрессия с обратным (LR) пошаговым исключением, с предварительным удалением коллинеарных факторов, расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для визуального определения качества модели применен ROC-анализ с построением ROC-кривой и оценкой площади под ней (AUC). При визуальной оценке ROC-кривых оценивалось расположение их относительно друг друга, что указывало на их сравнительную эффективность. Качественное сравнение проводилось при оценке площадей под кривыми. Значение точки отсечения классификатора составило 0,8; чувствительность и специфичность вычислялись по данным классификатора модели при анализе логистической регрессии.

Результаты

В исследуемой выборке число лиц с промежуточной вероятностью наличия СН (ПВСН), имевших сумму баллов H₂FPEF от 2 до 5, составило 47% (85 чел.). При этом по частоте ПВСН мужчины и женщины в обследуемой группе не различались: 47% (47 чел.) из 99 мужчин и 47% (38 чел.) из 81 женщины (p=0,940). Поэтому в дальнейшем изменения у лиц с ПВСН анализировали без учета половой принадлежности. В группу 1 вошли 95 пациентов с нулевой вероятностью наличия СН (сумма баллов H₂FPEF — 0-1 балла), в группу 2 — 85 лиц обоего пола с ПВСН (сумма баллов H₂FPEF — 2-5). Отсутствие пациентов с высокой вероятностью наличия СН связано с отбором бессимптомных пациентов в соответствии с критериями включения.

Группы значимо различались по возрасту, по длительности стажа работы вахтой (таблица 1). Лица с ПВСН были значимо старше и значимо дольше работали в условиях вахты на Крайнем Севере. У пациентов 2 группы были значимо выше показатели амбулаторного АД, как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) на фоне значимого большего ИМТ.

В таблице 2 показаны β -коэффициенты, включенные в уравнение регрессии. Вклад каждой переменной оценивался по ОШ, показывающему, во сколько раз изменится шанс наличия ПВСН при изменении изучаемого фактора на единицу его измерения. Принадлежность к определенному полу

Таблица 2

Результаты пошагового логистического регрессионного анализа независимых демографических и клинических факторов, влияющих на шанс наличия ПБСН с сохраненной фракцией выброса

Фактор	β (SE)	P	Exp(β); 95% ДИ	AUC (95% ДИ ₁)	p ₁
Пол	-0,085 (0,349)	0,072	0,919; 0,534-1,096	0,531 (0,434-0,628)	0,0533
Возраст	0,028 (0,026;)	0,085	1,011; 0,96-1,064	0,543 (0,445-0,642)	0,038
Вахта	0,032 (0,022)	0,040	1,014; 0,970-1,059	0,573 (0,477-0,670)	0,0140
ИМТ	0,332 (0,051)	0,0001	1,257; 1,137-1,388	0,747 (0,665-0,829)	<0,0001
САД	0,042(0,022)	0,054	1,043; 0,999-1,089	0,715 (0,626-0,804)	<0,0001
ДАД	0,003 (0,033)	0,080	0,982; 0,920-1,048	0,666 (0,571-0,760)	0,001
Константа	-11,948 (2,529)	<0,0001	-	-	

Примечание: β — коэффициент, SE — стандартная ошибка, p — уровень значимости влияния фактора, ДИ₁ — асимптотический 95% ДИ AUC, p₁ — асимптотическая значимость. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Межгрупповые различия оценочных уровней шкал опросника КЖ SF-36

Шкалы	Группа 1 (n=95)	Группа 2 (n=85)	p
PF	95 (90;100)	95 (90;100)	0,3932
RP	100 (100;100)	100 (100;100)	0,2610
BP	90 (74;90)	90 (70;90)	0,9381
GH	67 (62;82)	72 (62;82)	0,2489
VT	75 (65;80)	75 (65;85)	0,7111
SF	99 (90;100)	92 (88;98)	0,5825
RE	100 (100;100)	90 (67;95)	0,0126
MN	76 (64;88)	76 (64;88)	0,6398

Примечание: данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). PF — Physical Functioning (физическое функционирование), RP — Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), BP — Bodily Pain (телесная боль), GH — General Health (общее состояние здоровья), VT — Vitality (жизненная активность), SF — Social Functioning (социальное функционирование), MN — Mental Health (психическое здоровье).

никак не влияла на шанс наличия ПБСН. В то же время возраст, стаж вахты, вес пациента, уровни амбулаторного САД статистически значимо увеличивают шанс наличия ПБСН. При этом самым значимым из изучаемых факторов оказался вес пациентов (по данным ИМТ). Чувствительность модели составила 63%, специфичность — 73%. Общий процент правильно прогнозируемых значений ПБСН составил 72,3%. Проведенный ROC-анализ с оценкой AUC (таблица 2) позволил визуальнo оценить эффективность модели, показав наиболее значимое влияние ИМТ и уровня АД.

При анализе 8 шкал (с вариацией оценочных значений от 0 до 100 баллов) опросника SF-36, относящегося к неспецифическим тестам для оценки КЖ, были получены значимые межгрупповые различия только по шкале ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

(Role-Emotional, RE) (p=0,0126), показавшей более низкие значения у лиц с ПБСН (таблица 3).

Анализ данных пошаговой логистической регрессии показал низкие значения чувствительности (60%) и специфичности (64%) модели, включающей в себя тестовые значения шкал и объясняющей связь с ПБСН данных факторов только в 10% случаев. Только шкала RE показала значимое прямое влияние на шанс иметь ПБСН: $\beta=0,021$, ОШ=1,028 (95% ДИ: 1,007-1,049, p=0,016), AUC 0,575 (95% ДИ: 0,492-0,659) (p=0,081). Таким образом, в обеих группах уровень КЖ определялся на достаточно высоком уровне.

Каждому обследованному был проведен тест с дозированной ФН. Оценивались уровень потребления O₂ (в METS), число пройденных ступеней, тип реакции на ФН, инотропный и хронотропный резервы, адаптационный индекс Баевского и наличие одышки при выполнении ФН. Из данных таблицы 4 видно, что одышку разной степени выраженности при выполнении ФН отмечали 35% (30 чел.) лиц с ПБСН и только 7% (7 чел.) лиц с нулевой вероятностью СН (p<0,0001). В покое и при обычных бытовых ФН у обследованных лиц по данным анамнестического опроса наличие одышки выявлено не было. Также значимые межгрупповые различия имели значения адаптационного индекса Баевского и уровня напряжения адаптации, которые были значимо выше во 2 группе (соответственно, p=0,0068 и p=0,0476), инотропного резерва (p=0,0131). Во 2 группе значимо чаще выявлялся гипертензивный ответ на физическую нагрузку (p=0,0439).

По данным анализа логистической регрессии (таблица 5), шанс наличия ПБСН прямо зависел от уровня индекса Баевского (степени адаптации к ФН) и инотропного резерва (ИТР) (увеличения уровня АД во время ФН). Это было расценено как один из компенсаторных механизмов адаптации к ФН. Общая процентная доля прогнозирования шанса наличия ПБСН в данной модели составила

Таблица 4

Межгрупповые различия основных показателей пробы с дозированной ФН (Тредмил-тест)

Показатель	Группа 1 (n=95)	Группа 2 (n=85)	p
Уровень потребления кислорода (METS)	10,5 (9,8-11,2)	10,0 (9,8-11,1)	0,9361
Степень нагрузки	3 (3;4)*	3 (3;3)*	0,6221
Адаптационный ИБ	1,89 (1,74-2,05)	2,11 (1,96-2,26)	0,0068
Хронотропный резерв (уд./мин)	82,4 (78,1-86,8)	78,2 (71,5-85,0)	0,6925
ИТР (мм рт.ст.)	53,3 (48,3-58,3)	60,8 (55,7-65,9)	0,0131
Гипертензивный тип ответа	18% (19 чел.)	36% (22 чел.)	0,0439
Напряжение адаптации	1,1% (1 чел.)	9,1% (9 чел.)	0,0476**
Срыв адаптации	1,1% (1 чел.)	2,4% (2 чел.)	0,0876**
Одышка	7% (7 чел.)	35% (30 чел.)	<0,0001**

Примечание: p — уровень значимости различий между группами (непараметрический U-критерий Манна-Уитни), * — данные представлены в виде Me (Q25-Q75), в остальных случаях в виде M (95%ДИ), ** — p — χ^2 Пирсона. ИТР — инотропный резерв.

Таблица 5

Результаты пошагового логистического регрессионного анализа параметров теста с дозированной ФН (тредмилэргометрия), влияющих на шанс наличия ПВСН с сохраненной фракцией выброса

Фактор	β (SE)	P	Exp(β); 95% ДИ	AUC (95% ДИ ₁)	p ₁
ИБ	0,481 (0,256)	0,061	1,043 (0,979-2,673)	0,617 (0,535-0,699)	0,007
ИТР	0,021 (0,007)	0,005	1,021 (1,006-1,036)	0,483 (0,397-0,569)	0,693
Одышка	2,192 (0,486)	<0,0001	8,952 (3,454-15,197)	0,64 (0,558-0,722)	0,001
Константа	-2,570 (0,698)	<0,0001	0,077	-	-

Примечание: β — коэффициент, SE — стандартная ошибка, p — уровень значимости влияния фактора, ДИ₁ — асимптотический 95% ДИ AUC, p₁ — асимптотическая значимость. ИБ — индекс Баевского, ИТР — инотропный резерв.

72%. В целом, модель показала достаточно высокую чувствительность — 76,2% и умеренную специфичность — 68,1%. Наиболее существенный вклад в увеличение шанса иметь ПВСН вносит наличие одышки при выполнении ФН — ОШ=8,952 (3,454-15,197). Положительное значение β , равное 2,192, указывает на прямую взаимосвязь ПВСН и одышки: у лиц с одышкой шанс иметь ПВСН в ~9 раз выше, чем без нее.

Выполненная всем обследованным ЭхоКГ выявила значимые межгрупповые различия только в отношении массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) (выше в группе 2) (p=0,0002), диастолической внутренней площади ЛЖ (выше в группе 2) (p=0,0002), времени изоволюмического расслабления (ВИВР) (больше в группе 2) (p=0,0026) и отношения скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/Em) (выше в группе 2) (p=0,0001) (таблица 6).

Результаты пошаговой логистической регрессии представлены в таблице 7. Значимое влияние на шанс наличия ПВСН показали значения времени спада скорости пика E (обратная зависимость), ВИВР, ММЛЖ, диастолической площади ЛЖ, отношения E/Em (прямая зависимость). Все эти показатели косвенно характеризуют состояние диастолической функции ЛЖ.

По данным классификатора общая процентная доля правильно предсказанных результатов составила 66,2%, чувствительность модели составила 55%, специфичность — 74,4%.

В целом, не было получено статистически значимых структурно-функциональных различий по данным ЭхоКГ, за исключением параметров, показанных выше. Более высокие значения ММЛЖ вероятнее всего, связаны с более высоким АД у пациентов с ПВСН, что требует дополнительной оценки этой взаимосвязи.

Обсуждение

АГ имеет независимую и прямую связь с поражением органов-мишеней и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. наиболее частым проявлением СН [2]. СН на начальной стадии определяется как бессимптомное нарушение структуры или функции сердца при сохраненной систолической функции ЛЖ [2]. Факторами, способствующими формированию СНсФВ, являются АГ, ожирение, нарушения метаболизма в сердечной мышце, коронарная микрососудистая дисфункция, мультигормональные дефициты [13, 14]. Одной из проблем СНсФВ является диагностика заболевания на ранней стадии. Шкала H₂FPEF обладает высокой диагностической ценностью, позволяющей с высокой точностью определить наличие СНсФВ

Таблица 6

Межгрупповые различия основных показателей ЭхоКГ

Показатель	Группа 1 (n=95)	Группа 2 (n=85)	p
ММЛЖ (г)	117,8 (112,2-123,4)	134,4 (127,8-141,0)	0,0002
ИММЛЖ (г/м ²)	84,7 (80,9-88,6)	92,9 (83,7-96,1)	0,0719
КДО (мл)	100,1 (94,5-105,8)	106,0 (100,3-111,8)	0,1498
ФВ ЛЖ по Симпсону (%)	67,6 (66,2-69,1)	65,7 (64,2-67,2)	0,0707
Диастолическое давление в ЛЖ (мм рт.ст.)	13,9 (12,3-15,5)	12,6 (12,0-13,2)	0,1205
Внутренняя площадь ЛЖ (см ²)	34,9 (33,7-36,0)	37,8 (36,4-39,3)	0,0016
Диастолическая площадь ПЖ (см ²)	14,5 (12,9-16,7)	14,7 (13,7-15,3)	0,7404
Диастолическая толщина ПСПЖ (мм)	4,1 (4,0-4,3)	4,7 (4,1-5,4)	0,1370
Диастолический объем ЛП (мл)	42,6 (39,5-45,6)	44,3 (41,7-46,9)	0,3854
Диастолический объем ПП (мл)	33,0 (30,8-35,2)	35,3 (32,9-37,8)	0,1555
Индекс ЛП (относительно ППТ) (мл/м ²)	17,7 (15,7-19,8)	19,5 (18,0-21,0)	0,1690
Е/А	1,31 (1,10-1,52)	1,10 (1,03-1,17)	0,0701
ВИВР (мс)	95,8 (93,7-101,5)	108,2 (98,1-112,3)	0,0026
Время спада скорости пика Е (мс)	188,1 (181,9-211,2)	212,7 (162,7-262,6)	0,1355
Е/Em-septal	8,22 (7,71-8,73)	9,66 (9,15-10,17)	0,0001
Е/Em-lateral	7,01 (5,50-8,51)	6,98 (6,57-7,39)	0,9730
Em/Am	0,91 (0,75-1,06)	0,74 (0,68-0,80)	0,0530
Систолическая фракция кровотока в ЛВ (%)	56,9 (53,7-60,0)	57,4 (55,9-59,0)	0,7374
Пиковая скорость ТР (м/с)	1,69 (1,58-1,81)	1,71 (1,59-1,83)	0,1209
Пиковый градиент давления ТР (мм рт.ст.)	12,5 (11,0-14,0)	12,2 (10,5-13,8)	0,7981
Коллапсирование НПВ на вдохе (%)	62,0 (59,3-63,7)	59,9 (56,2-63,5)	0,6908
Систолическое давление в ЛА (мм рт.ст.)	20,7 (18,7-22,6)	22,7 (21,2-24,1)	0,0937
Пиковый градиент давления в ЛА (мм рт.ст.)	3,15 (2,86-3,45)	3,51 (3,16-3,86)	0,1183
Средний градиент давления в ЛА (мм рт.ст.)	1,81 (1,68-1,93)	1,89 (1,72-2,06)	0,4185

Примечание: распределение показателей нормальное, использован t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде М (95% ДИ). ПЖ — правый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ — индекс ММЛЖ, ЛП — левое предсердие, ЛА — легочная артерия, ЛВ — легочные вены, НПВ — нижняя полая вена, КДО — конечный диастолический объем ЛЖ, ПСПЖ — передняя стенка ПЖ, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, Е/А — отношение скорости пика Е к скорости пика А митрального кровотока, Е/Em-septal — отношение пика Е митрального кровотока к пику Em движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки по данным тканевого доплера, Е/Em-lateral — отношение пика Е митрального кровотока к пику Em движения фиброзного кольца митрального клапана в области боковой стенки ЛЖ по данным тканевого доплера, Em/Am — отношение средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана к позднедиастолической скорости кровотока в ЛЖ во время систолы ЛП.

у пациентов с одышкой [5]. В настоящем исследовании были построены диагностические модели для определения независимых факторов, которые можно было бы использовать для ранней диагностики СНсФВ у бессимптомных пациентов.

По результатам анализа ОШ, фактором, наиболее сильно влияющим на наличие ПВСН у пациентов, была избыточная масса тела, офисные САД и ДАД, что согласуется с данными [15], которые отнесли ожирение и АГ к наиболее распространенным сопутствующим заболеваниям при СНсФВ. Также довольно высокие уровни значимости показал стаж работы вахтой, и этот факт следует учитывать при выявлении ПВСН у лиц, работающих в Арктических регионах. В работе Fukuta H, et al. (2019) показано, что женщины чаще страдают от СНсФВ, имеют АГ, ДД в качестве этиологических факторов СН [16].

При анализе оценки КЖ были получены значимые межгрупповые различия только по шка-

ле RE, показавшей более низкие значения у лиц с ПВСН. В целом, в обеих группах на момент исследования КЖ было на достаточно высоком уровне. Вместе с тем, полученная модель логистической регрессии показала появление одышки у 35% у лиц с ПВСН и высокий уровень ИТР при выполнении ФН, которые достаточно точно (чувствительность — 78%, специфичность — 58%) прогнозировали наличие ПВСН.

Во время ФН увеличение доставки кислорода к работающим мышцам достигается за счет хорошо скоординированного взаимодействия многих органов и систем, в т.ч. вегетативной нервной системы. При СНсФВ нарушаются все механизмы, участвующие в нормальной толерантности к ФН: нарушение работы левых камер сердца, ДД ЛЖ, ослабление сократительных и хронотропных резервов, дисфункция левого предсердия [17]. По данным нашего исследования, появление одышки и высокий уровень ИТР при выполнении ФН был расценен

Таблица 7

Результаты пошагового логистического регрессионного анализа независимых параметров ЭхоКГ, влияющих на шанс наличия ПВСН с сохраненной фракцией выброса

Фактор	β (SE)	p	Exp(β) (95% ДИ)	AUC (95% ДИ ₁)	p ₁
Время спада скорости пика E (мс)	-0,019 (0,009)	0,032	0,982 (0,905-0,998)	0,444 (0,346-0,543)	0,266
ИММЛЖ (г/м ²)	1,168 (0,093)	0,286	0,963 (0,911-1,061)	0,434 (0,336-0,533)	0,188
ВИВР (мс)	1,324 (0,564)	0,038	1,279 (1,048-1,508)	0,478 (0,378-0,578)	0,657
ММЛЖ (г)	0,029 (0,011)	0,009	1,029 (1,007-1,052)	0,357 (0,263-0,451)	0,004
Диастолическая площадь ЛЖ (см ²)	0,358 (0,143)	0,012	1,431 (1,081-1,894)	0,581 (0,485-0,678)	0,104
E/Em	6,926 (2,564)	0,007	1,456 (1,193-1,684)	0,486 (0,387-0,585)	0,773
Константа	-8,414 (3,378)	0,013	0,051	-	-

Примечание: ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ — индекс ММЛЖ, ДИ₁ — асимптотический 95% ДИ AUC.

как один из компенсаторных механизмов на снижение адаптационных ресурсов к выполнению ФН, что совпадает с данными других авторов [18].

Исследования показывают, что почти половина пациентов с СН имеют нормальную фракцию выброса, распространенность СНсФВ составляет ~50% (диапазон 40-71%) и большинство патофизиологических нарушений у пациентов с СНсФВ связаны с диастолической функцией [19]. Проведенная всем обследованным ЭхоКГ выявила статистически значимые межгрупповые различия в группе ПВСН в виде структурно-функциональных изменений ЛЖ: увеличение ММЛЖ, ВИВР и E/Em, что косвенно свидетельствует о наличии признаков ДД у лиц с ПВСН.

Оценка по шкале H₂FPEF, основанная на простых клинических характеристиках и ЭхоКГ, может помочь в диагностике “ранней” СНсФВ, но одновременно определяет необходимость дальнейшего диагностического тестирования пациентов с одышкой при ФН, поэтому пациенты с ПВСН со средним баллом (2-5) нуждаются в дальнейшем обследовании. Диагностика синдрома СНсФВ основана на симптомах, большинство из которых связаны

с клиническим проявлением высокого давления наполнения, поэтому для ее диагностики может быть использован метод ЭхоКГ с ФН.

Заключение

По результатам исследования факторами, ассоциированными с промежуточной вероятностью СНсФВ по тестовой шкале H₂FPEF у бессимптомных пациентов в условиях вахты в Арктике, являются: ИМТ, продолжительность вахтового стажа, появление одышки и повышение ИТР при выполнении ФН вследствие снижения адаптационного потенциала, нарушение диастолической функции ЛЖ, что определяет необходимость дальнейшего диагностического тестирования пациентов. Инициация стратегий ведения, нацеленных на выявленные факторы у пациентов, имеющих бессимптомную СН, может замедлить симптоматическое прогрессирование заболевания у вахтовых рабочих в Арктическом регионе.

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

Литература/References

1. Ul-Haq M, Wong C, Hare D. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Rev Cardiovasc Med*. 2015;16(1):20-27. doi:10.3909/ricm0725.
2. Nah EH, Kim SY, Cho S, et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026030. doi:10.1136/bmjopen-2018-026030.
3. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, et al. H₂FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am J Hypertens*. 2019;32(11):1082-90. doi:10.1093/ajh/hpz108.
4. Paulus WJ. H₂FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):871-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711.
5. Hwang IC, Cho GY, Choi HM et al. H₂FPEF Score Reflects the Left Atrial Strain and Predicts Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction *J Card Fail*. 2021;27(2):198-207. doi:10.1016/j.cardfail.2020.09.474.
6. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
7. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test: Invasive and Noninvasive Testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;(1Pt2):272-82. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.037.
8. Sorrentino MJ. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019;(4):447-53. doi:10.1016/j.hfc.2019.06.005.

9. Gapon LI, SHurkevich NP, Vetoshkin AS. Structural and functional changes of the heart and the daily profile of blood pressure in patients with arterial hypertension in the Far North. *Clinical medicine*. 2009;9:23-9. (In Russ.) Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С. Структурно-функциональные изменения сердца и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере. *Клиническая медицина*. 2009;9:23-9.
10. Mandoli GE, Sisti N, Mondillo S, et al. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? *Heart Fail Rev*. 2020;25(3):409-17. doi:10.1007/s10741-019-09889-9.
11. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
12. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
13. Wallner M, Eaton DM, Berretta RM, et al. HDAC inhibition improves cardiopulmonary function in a feline model of diastolic dysfunction. *Sci Transl Med*. 2020;12(525). doi:10.1126/scitranslmed.aay7205.
14. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:432-41. doi:10.1002/ehj.1671.
15. Brandt MM, Nguyen ITN, Krebber MM, et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cell Mol Med*. 2019;23(10):6666-78. doi:10.1111/jcmm.14542.
16. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular diastolic function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Vessels*. 2019;34(4):597-606. doi:10.1007/s00380-018-1279-1.
17. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ibragimova NM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part I: The role of impairments in the left heart chambers. *Cardiology*. 2019;59(6S):4-16. (In Russ.) Овчинников А. Г., Потехина А. В., Ибрагимова М. Н., и др. Механизмы непереносимости физической нагрузки у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений в левых камерах сердца. *Кардиология*. 2019;59 (6S):4-16. doi:10.18087/cardio.n394.
18. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):146-53. doi:10.1002/ehf2.12375.
19. Islam MN, Chowdhury MS, Paul GK, et al. Association of Diastolic Dysfunction with N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Mymensingh Med J*. 2019;28(2):333-46.

Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне

Яковлев А. В.¹, Чернышёв Р. С.¹, Сахончик К. С.¹, Шилов С. Н.¹, Гракова Е. В.², Копьева К. В.², Тепляков А. Т.², Ефремов И. А.¹, Кесслер М. С.¹, Яковлева Н. Ф.¹, Гребенкина И. А.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Изучение ассоциаций полиморфизма гена фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha, HIF-1α) (rs11549465), с характером клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) средней и тяжелой степени тяжести.

Материал и методы. В исследование включены 76 мужчин с СНсФВ и СОАС. Пациентам проводили полисомнографическое исследование, расчет индекса апноэ/гипопноэ, эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы, оценивали уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). С помощью полимеразной цепной реакции анализировали полиморфизмы гена HIF1A (rs11549465). Через 12 мес. наблюдения оценивали характер клинического течения ХСН.

Результаты. Генотип Т/Т гена HIF1A ассоциировался с высоким риском прогрессирования ХСН (p=0,004), развития наджелудочковой экстрасистолии (p=0,004) и фибрилляции предсердий (p=0,039). Носительство генотипа Т/Т было ассоциировано с тяжелым течением СОАС (p=0,006) и повышением уровня NT-proBNP (p=0,044), а также коррелировало с отдельными эхокардиографическими показателями ремоделирования миокарда.

Заключение. Наличие генотипа Т/Т гена HIF1A взаимосвязано с тяжестью СОАС и повышенной активностью NT-proBNP, а также с выраженностью ремоделирования левых и правых камер сердца.

Носительство данного генотипа ассоциировалось с неблагоприятным характером течения ХСН и повышенным риском развития фибрилляции предсердий у больных с СНсФВ и СОАС.

Ключевые слова: полиморфизм, HIF1A, HIF-1α, хроническая сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ, генотип, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/04-2022

Рецензия получена 31/05-2022

Принята к публикации 28/06-2022



Для цитирования: Яковлев А. В., Чернышёв Р. С., Сахончик К. С., Шилов С. Н., Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Ефремов И. А., Кесслер М. С., Яковлева Н. Ф., Гребенкина И. А. Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3276. doi:10.15829/1728-8800-2022-3276. EDN XCGBJC

Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphism in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea

Yakovlev A. V.¹, Chernyshev R. S.¹, Sakhonchik K. S.¹, Shilov S. N.¹, Grakova E. V.², Kopyeva K. V.², Teplyakov A. T.², Efremov I. A.¹, Kessler M. S.¹, Yakovleva N. F.¹, Grebenkina I. A.¹

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

Aim. To study the associations of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α) gene polymorphism (rs11549465) with the clinical course of heart

failure (HF) with reserved ejection fraction (HFpEF) in patients with obesity and moderate and severe obstructive sleep apnea (OSA).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex-yak-card@mail.ru

Тел.: +7 (923) 239-87-90

[Яковлев А. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4763-0961, Чернышев Р. С. — студент, ORCID: 0000-0003-2414-2807, Сахончик К. С. — студент, ORCID: 0000-0002-3756-7292, Шилов С. Н. — д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, ORCID: 0000-0002-7777-6419, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0721-0038, Ефремов И. А. — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-1704-2528, Кесслер М. С. — студентка, ORCID: 0000-0001-9176-5778, Яковлева Н. Ф. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-4736-6486, Гребенкина И. А. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-5563-2983].

Material and methods. The study included 76 men with HFpEF and OSAS. Patients underwent a polysomnography, echocardiography, and a 6-minute walk test. In addition, apnea/hypopnea index was calculated, and the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was assessed. *HIF1A* gene polymorphisms (rs11549465) were analyzed using polymerase chain reaction. After 12-month follow-up, the clinical course of HF was assessed.

Results. The T/T genotype of the *HIF1A* gene was associated with a high risk of HF progression ($p=0,004$), development of supraventricular premature beats ($p=0,004$) and atrial fibrillation ($p=0,039$). Carrying the T/T genotype was associated with severe OSA ($p=0,006$) and increased NT-proBNP ($p=0,044$), and also correlated with certain echocardiographic characteristics of myocardial remodeling.

Conclusion. T/T genotype of the *HIF1A* gene is associated with OSA severity and increased NT-proBNP, as well as with the severity of left and right heart remodeling. The carriage of this genotype was associated with an unfavorable course of HF and an increased risk of atrial fibrillation in patients with HFpEF and OSA.

Keywords: polymorphism, *HIF1A*, HIF-1 α , heart failure, obstructive sleep apnea, genotype, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Yakovlev A. V.* ORCID: 0000-0002-4763-0961, Chernyshev R. S. ORCID: 0000-0003-2414-2807, Sakhonchik K. S. ORCID: 0000-0002-3756-7292, Shilov S. N. ORCID: 0000-0002-7777-6419, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kop'eva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Efremov I. A. ORCID: 0000-0002-1704-2528, Kessler M. S. ORCID: 0000-0001-9176-5778, Yakovleva N. F. ORCID: 0000-0002-4736-6486, Grebenkina I. A. ORCID: 0000-0002-5563-2983.

*Corresponding author: alex-yak-card@mail.ru

Received: 17/04-2022

Revision Received: 31/05-2022

Accepted: 28/06-2022

For citation: Yakovlev A. V., Chernyshev R. S., Sakhonchik K. S., Shilov S. N., Grakova E. V., Kop'eva K. V., Teplyakov A. T., Efremov I. A., Kessler M. S., Yakovleva N. F., Grebenkina I. A. Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphism in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3276. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3276. EDN XCGBJC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПСГ — полисомнография, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, HIF — hypoxia-inducible factor (фактор, индуцируемый гипоксией), *HIF1A* — ген, кодирующий HIF-Subunit Alpha (HIF-1 α), NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New York Heart Association.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Фактор, индуцированный гипоксией (HIF), является важным медиатором патогенетических механизмов, вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых осложнений синдрома обструктивного апноэ во сне, способствующих формированию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Степень экспрессии гена, кодирующего HIF-1 α (*HIF1A*), в значительной степени определяется его генетическим полиморфизмом.

Что добавляют результаты проведенного исследования?

- Носительство генотипа T/T гена *HIF1A*, ассоциированное с неблагоприятным клиническим течением сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне, в дальнейшем может быть использовано при стратификации риска и разработки персонализированной лечебной стратегии для этой когорты пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypoxia-induced factor (HIF) is an important mediator of pathogenetic mechanisms involved in the development of cardiovascular complications of obstructive sleep apnea, contributing to heart failure with preserved ejection fraction. The degree of HIF-1 α (*HIF1A*) gene expression is largely determined by genetic polymorphism.

What might this study add?

- HIF1A* gene T/T genotype carriage, associated with an unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea, can later be used in risk stratification and development of a personalized treatment strategy for this cohort of patients.

Введение

Одной из наиболее острых проблем современной практической кардиологии является лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), что связано с отсутствием на данный момент эффективных медикаментозных стратегий

лечения, обладающих высоким классом доказательности в отношении положительного влияния на прогноз [1, 2]. При этом распространенность СНсФВ в последние годы стремительно увеличивается, достигая 50% среди всех пациентов с ХСН [3]. В этих условиях особое значение играет надежный контроль коморбидной патологии у па-

циентов с СНсФВ в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (2020) [4]. Повышенный интерес исследователей вызывает сочетание СНсФВ с нарушениями дыхания во сне, в особенности — с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). По данным литературы распространенность СОАС среди пациентов с СНсФВ значительно превышает общепопуляционный уровень и ассоциируется с неблагоприятным клиническим прогнозом [5, 6]. Это объясняется общностью ряда патогенетических механизмов при данных состояниях: гиперактивацией симпатической нервной системы, окислительным стрессом, хроническим субклиническим воспалением.

Достижения современной молекулярной биологии позволяют проследить отдельные связи между снижением содержания кислорода и клеточным ответом на гипоксию. В качестве одного из универсальных медиаторов гипоксии в последние годы рассматривается фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF) [7]. При этом HIF отводят ключевую роль в контроле транскрипции генов, ответственных за переключение метаболизма с аэробного на анаэробный путь [8], а также инициации иммунного ответа с усилением фагоцитарной активности нейтрофилов и предотвращением их апоптоза в условиях гипоксии [9].

Активность ферментов регулируется соответствующим вариантом генотипа, определяющего их экспрессию. По имеющимся данным, экспрессия транскрипционного фактора HIF в значительной степени определяется его генетическим полиморфизмом, что в дальнейшем влияет на резистентность организма к гипоксии и может модифицировать течение целого ряда заболеваний [10].

В настоящее время установлены 34 однонуклеотидных полиморфизма в гене *HIF1A*, кодирующем субъединицу 1 α этого белка (HIF-1 α), которые были исследованы на наличие взаимосвязи с риском развития почти 50 различных патологических состояний [11]. Наиболее изученными полиморфными вариантами гена *HIF1A* являются rs11549465 C>T и rs11549467 T>C, первый из которых обуславливает замену пролина на серин в 582-й позиции белка, второй — аланина на треонин в 588-й позиции; и оба полиморфизма находятся в домене кислород-зависимой деградации [12]. Белок HIF-1 α с данными аминокислотными заменами обладает усиленной трансактивационной способностью в условиях гипоксии и чаще других известных полиморфизмов данного гена ассоциируется с рисками неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Например, оба представленных полиморфизма гена *HIF1A* ассоциированы с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда.

Учитывая роль гипоксии в патогенезе СОАС, в последние годы исследователи предпринимают активные попытки изучения роли HIF-1 α в развитии данного синдрома [13]. Результаты экспериментальных исследований на животных указывают на то, что HIF-1 α инициирует гиперсимпатикотонию и окислительный стресс [14]. Однако информация об изучении распространенности различных генотипов *HIF1A* у пациентов с СНсФВ и СОАС представлена в доступных литературных источниках в весьма ограниченном объеме. Между тем генетические исследования в данной когорте пациентов потенциально могли бы выявить возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) СОАС на самых ранних стадиях. Более того, в публикуемых в последние годы работах рассматривается возможность фармакологического [15, 16] и нефармакологического [17] терапевтического воздействия непосредственно на сигнальный путь, опосредованный HIF-1 α , а также влияния на экспрессию его генотипа.

Цель исследования — изучение ассоциаций полиморфизма гена фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha, HIF-1 α) (rs11549465), с характером клинического течения СНсФВ у пациентов с ожирением и СОАС средней и тяжелой степени тяжести.

Материал и методы

В исследование включено 76 пациентов мужского пола с СОАС в соответствии с представленными критериями. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск “РЖД-Медицина” (Протокол № 27 от 16.04.2018).

Критерии включения в исследование: 1) подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании; 2) индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >14/час; 3) концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови ≥ 125 пг/мл; 4) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$; 5) признаки диастолической дисфункции по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); 6) мужской пол; 7) индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; 8) артериальная гипертензия (АГ) (включая пациентов со стабилизацией артериального давления (АД) на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии).

Критерии невключения: 1) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе; 2) обострение бронхолегочной патологии; 4) поражение клапанного аппарата сердца; 5) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 6) ИБС; 7) факт предварительной регистрации фибрилляции предсердий (ФП) при записи стандартной электрокардиографии (ЭКГ) покоя или суточного мониторингирования ЭКГ; 8) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI <30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 9) установленные онкологические заболевания любой локализации; 10) отказ от участия в исследовании.

Таблица 1

Описание клинических и инструментальных параметров в зависимости от характера течения ХСН

Параметр	Показатель
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	47 (38; 55)
Вес, кг, Ме (Q25; Q75)	108 (98; 119)
Рост, см, Ме (Q25; Q75)	178 (174; 181,5)
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	34 (31,6; 37,9)
ИАГ, Ме (Q25; Q75)	28 (23,0; 34,0)
Средняя сатурация, %, Ме (Q25; Q75)	94,4 (93,5; 95,8)
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)	60,0 (55,5; 62)
Продольный размер левого предсердия, см, Ме (Q25; Q75)	5,35 (5,0; 6,2)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см, Ме (Q25; Q75)	5,7 (5,3; 6,2)
Межжелудочковая перегородка, см, Ме (Q25; Q75)	1,1 (1,0; 1,2)
Задняя стенка ЛЖ, см, Ме (Q25; Q75)	1,1 (0,9; 1,2)
Фракционное изменение площади ПЖ, %, Ме (Q25; Q75)	39,0 (36,0; 42,5)
ИРМПЖ, Ме (Q25; Q75)	0,24 (0,24; 0,26)
ИММЛЖ, г/м ² , Ме (Q25; Q75)	111,4 (87,5; 128,7)
ХСН, ФК I, n (%)	24 (31,6)
ХСН, ФК II, n (%)	45 (59,2)
ХСН, ФК III, n (%)	7 (9,2)
ТШХ, м, Ме (Q25; Q75)	411,0 (378,0; 512,0)
СДПЖ, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	30,0 (19,0; 38,0)
NT-proBNP, пг/мл, Ме (Q25; Q75)	220,8 (145,1; 997,3)

Примечание: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИМТ — индекс массы тела, ИРМПЖ — индекс работы миокарда ПЖ, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года наблюдения

Неблагоприятное событие	n, %
Прогрессирование ХСН (по данным ТШХ)	32 (42,1)
Развитие ФП	16 (21,1)
Желудочковая экстрасистолия	15 (19,7)
Повторные госпитализации	10 (13,1)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,3)
Острый коронарный синдром	2 (2,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,3)
Летальный исход	1 (1,3)

Примечание: ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование (ПСГ) с использованием диагностической системы Somnolab2PSG (Weinmann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по индексу ИАГ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества сомнологов (2018) обструктивное апноэ регистрировалось при отсутствии или значительном (>90% от исходного) уменьшении носоротового воздушно-го потока в течение не <10 сек на фоне сохраняющихся дыхательных усилий, гипопноэ — при уменьшении носоротового воздушно-го потока на ≥30% в сочетании со

снижением сатурации кислорода не менее чем на 3% и/или реакцией активации [18]. ИАГ является общепринятым критерием оценки тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне при СОАС. Однако в исследованиях и публикациях последних лет прогностическая значимость данного параметра в отношении риска ССО подвергается серьезным сомнениям [19]. Отчетливые корреляции с сердечно-сосудистыми рисками по результатам большинства проведенных исследований сохранялись при этом для более выраженной степени дыхательных расстройств. Принимая это во внимание, в настоящее время в исследование включали пациентов со средней (14< ИАГ <30/час) и тяжелой (ИАГ ≥30/час) степенями СОАС.

ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартному протоколу. Для верификации ХСН с помощью иммуноферментного анализа оценивался уровень NT-proBNP в сыворотке крови. После включения в исследование всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) по стандартному протоколу.

В качестве генетического маркера с помощью полимеразной цепной реакции оценивали полиморфизм гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465). Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из клеток буккального эпителия, используя метод фенол-хлороформной экстракции.

Через 12 мес. проспективного наблюдения всем пациентам повторно выполняли ТШХ, проводили суточное мониторирование ЭКГ и ретроспективно оценивали характер клинического течения ХСН. Критериями неблагоприятного течения ХСН считали: летальный исход, снижение дистанции ходьбы по ТШХ с переходом в более

Таблица 3

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
в зависимости от полиморфизмов гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465)

Ген	Генотип	ОШ	95% ДИ	p
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	0,530	0,275-1,020	0,652
	C/T	1,124	0,572-2,210	0,217
	C/C	2,056	1,209-7,735	0,304
Прогрессирование СН				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	2,66	1,237-4,780	0,004
	C/T	0,651	0,314-1,350	0,439
	C/C	0,697	0,363-1,349	0,332
Развитие ФП				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	2,75	1,307-5,801	0,039
	C/T	0,690	0,363-1,349	0,637
	C/C	0,651	0,314-1,349	0,278
Развитие желудочковой экстрасистолы IV-V градации по Lown				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	1,2712	1,806-8,104	0,091
	C/T	1,9811	0,918-2,172	0,645
	C/C	1,0189	0,871-1,618	0,678
Повторные госпитализации				
<i>HIF1A</i> 1772C>T, rs11549465	T/T	1,8372	1,006-5,423	0,675
	C/T	1,0123	0,832-2,086	0,645
	C/C	0,6013	0,571-1,018	0,912

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

тяжелый функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association), госпитализации в стационар по поводу декомпенсации ХСН и острого коронарного синдрома, развитие пароксизмов ФП или регистрация желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III-V класса по Ryan). Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали за период наблюдения, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям [4, 20].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 76 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ >14/час) в среднем возрасте 47 (38,0; 55,0) лет с ХСН I-III ФК (по NYHA). Распространенность СОАС среди обследованной когорты мужчин с ожирением, АГ и ХСНсФВ составила 67,4%. При этом по результатам ПСГ у включенных в исследование пациентов не регистрировались значимые эпизоды центрального и смешанного апноэ во

сне, более характерные для сердечной недостаточности со сниженной ФВ (индекс центрального апноэ во сне у включенных в исследование пациентов не превышал 4 в час). Все пациенты страдали АГ, но на фоне оптимально подобранной медикаментозной антигипертензивной терапии на момент включения в исследование у них были достигнуты целевые уровни АД. Клинико-демографическая характеристика больных в обследованных группах представлена в таблице 1. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, зарегистрированные в течение 12 мес. проспективного наблюдения, представлены в таблице 2.

По данным логистической регрессии установлено, что генотип T/T гена *HIF1A* был значимо ассоциирован с высоким риском прогрессирования ХСН — отношение шансов (ОШ) 2,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,237-4,780 (p=0,004), развитием наджелудочковой экстрасистолы — ОШ 3,27; 95% ДИ: 1,345-5,56 (p=0,004) и ФП — ОШ 2,75; 95% ДИ: 1,307-5,801 (p=0,039). При этом значимых ассоциаций исследуемого полиморфизма гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465) с другими неблагоприятными клиническими событиями — повторными госпитализациями в стационар и желудочковыми аритмиями высокого риска — не выявлено (таблица 3).

Было также выявлено, что носительство генотипа T/T ассоциировано с тяжелым течением СОАС

Таблица 4

Параметры ЭхоКГ и ПСГ в зависимости от полиморфизмов гена *HIF1A* (1772C>T, rs11549465), Me (Q25; Q75)

Показатель	<i>HIF1A</i> (1772C>T, rs11549465)			p
	T/T (n=13)	C/T (n=27)	C/C (n=36)	
ИАГ	32 (28; 38,4)	20 (18; 25)	27 (22; 32)	0,006
SpO ₂ ср, %	93,5 (92,4; 94,5)	94,5 (93,5; 97)	95 (95; 101)	0,704
ФВ ЛЖ, %	59 (55; 62)	61 (56; 62)	61 (61; 62)	0,078
ЛП, см	5,4 (5,1; 5,8)	5,1 (4,3; 5,5)	4,8 (4,2; 5,1)	0,002
КДР ЛЖ, см	5,8 (5,7; 6,8)	5,5 (4,7; 5,6)	5,7 (4,8; 5,9)	0,477
МЖП, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	0,435
ЗСЛЖ, см	1,15 (0,9; 1,2)	1,05 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,3)	0,203
S ПП, см ²	20,8 (16,8; 22,8)	16,8 (16,4; 17,4)	18,8 (16,0; 20,8)	0,031
Фракционное изменение S ПЖ, %	37 (35; 40)	39,5 (36; 42)	42,6 (36; 46)	0,009
ИРМПЖ	0,24 (0,22; 0,26)	0,25 (0,24; 0,28)	0,25 (0,24; 0,31)	0,777
ИММЛЖ, г/м ²	116 (94,6; 134,6)	118 (86; 122,2)	166,7 (79; 155,26)	0,573
ТПСПЖ, см	4 (4; 5)	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,5; 4,0)	0,046
КДР ПЖ, см	3,1 (2,2; 2,9)	2,9 (1,8; 3,1)	2,6 (1,98; 2,98)	0,621
СДПЖ, мм рт.ст.	29 (22; 42)	27 (19; 33)	26,5 (19; 27)	0,199
NT-proBNP, пг/мл	256,8 (195,1; 1097,3)	145,9 (128,9; 912,1)	176,0 (131,8; 452,1)	0,044

Примечание: ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИРМПЖ — индекс работы миокарда ПЖ, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, КДР ПЖ — конечный диастолический размер ПЖ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, СДПЖ — систолическое давление в ПЖ, ТПСЖ — толщина передней стенки ПЖ, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, S ПЖ — площадь ПЖ, S ПП — площадь правого предсердия, SpO₂ср — среднее насыщение кислородом крови.

($p=0,006$) и повышением уровня NT-proBNP ($p=0,044$), а также достоверно коррелирует с отдельными ЭхоКГ показателями ремоделирования миокарда левых и правых камер сердца: продольным размером левого предсердия ($p=0,002$), площадью правого предсердия ($p=0,031$) и фракционным изменением площади правого желудочка (ПЖ) ($p=0,009$) (таблица 4).

Обсуждение

В большинстве опубликованных ранее работ по исследованию генетических детерминант СОАС и его ССО исследовались в основном гены, ответственные за экспрессию воспалительных цитокинов. В работе Zhang Z, et al. (2019) была выявлена значимая ассоциация с сердечно-сосудистыми исходами генов, кодирующих интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и С-реактивный белок [21]. С учетом важной роли окислительного стресса в патогенезе СОАС в зоне повышенного внимания исследователей оказались и вероятные генетические предикторы медиаторов окислительного стресса. В частности, в публикации Veatch OJ, et al. (2020) указано на взаимосвязь с тяжестью СОАС и его осложнений генов, ответственных за активность металлопротеиназы-9 [22]. Учитывая важную медиаторную роль HIF-1 α одновременно и в реакциях окислительного стресса, и в воспалительных цитокиновых каскадах, интерес к исследованию генотипов *HIF1A* в качестве потенциальных гене-

тических предикторов СОАС вполне оправдан. Однако пока о подобных исследованиях упоминается в единичных публикациях. В частности, в работе белорусских авторов Балабанович Т.И. и др. (2019) исследуемые нами генотип C/T и аллель T полиморфного варианта C1772T гена *HIF1A* также были ассоциированы с высоким риском развития СОАС у пациентов с АГ, ИБС и ФП [23]. При этом выделенный генотип мог быть ассоциирован с СОАС и с уже имеющейся ранее сердечно-сосудистой патологией. Согласно дизайну нашего исследования, ИБС и ФП являлись критериями невключения, и манифестация сердечно-сосудистой патологии, за исключением контролируемой медикаментозно АГ, регистрировалась уже после включения в исследование, что увеличивает вероятность ассоциации данного генотипа непосредственно с развитием СОАС и его осложнений.

Одними из частых кардиоваскулярных осложнений СОАС являются нарушения сердечного ритма в ночное время суток. Наиболее отчетливо по данным исследований последних лет определяется ассоциация СОАС с риском развития ФП [24]. Развитие персистирующей ФП, несомненно, способствует ускорению темпов ремоделирования миокарда и более быстрому прогрессированию ХСН. При этом HIF-1 α рассматривается в качестве одного из ключевых медиаторов, ответственных за инициацию процессов фиброобразования миокарда и увеличение тромбогенного потенциала крови

у пациентов с ФП [25]. В последние годы ведется активный поиск возможных генетических предикторов развития ФП, однако большая часть выявляемых генетических детерминант в этих исследованиях была ассоциирована с другими факторами риска аритмии — ИБС, возрастом, ИМТ [26, 27], а результаты изучения ассоциации распространенности генотипа 1772C>T (rs11549465) с впервые выявленной ФП в доступных литературных источниках не представлены. Выявленная в настоящем исследовании генетическая предрасположенность к развитию ФП у пациентов с СОАС в перспективе может быть использована для стратификации риска развития аритмии на фоне СОАС и учитываться при решении клинических вопросов начала антиаритмической и антитромботической терапии у наиболее уязвимых в этом отношении пациентов.

Обнаруженная ассоциация полиморфизма 1772C>T, rs11549465 гена *HIF1A* с исходным уровнем NT-proBNP, вероятно, отражает начальные признаки ремоделирования сердца на фоне выраженного СОАС, прогрессирование которого сопровождается неизбежным повышением АД в малом и большом кругах кровообращения. На наличие возможной генетической предрасположенности к ССО у пациентов с СОАС указывают и выявленные нами ассоциации генотипа Т/Т исследуемого полиморфизма гена *HIF1A* с отдельными ЭхоКГ параметрами — размерами левого и правого предсердий, фракционным изменением площади ПЖ. О том, что данные параметры являются маркерами раннего ремоделирования миокарда при тяжелом течении СОАС, свидетельствуют ранее опубликованные работы [28], в которых были продемонстрированы отчетливые ассоциации основного критерия тяжести СОАС — ИАГ — с такими ЭхоКГ параметрами, как объем левого предсердия и фракционное изменение площади ПЖ.

Литература/References

1. Kanorski SG, Borisenko YuV. Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Effective Treatment Possible? *Kardiologiya*. 2018;58(6):85-9. (In Russ.) Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? *Кардиология*. 2018;58(6):85-9. doi:10.18087/cardio.2018.6.10154.
2. Sokolov AA, Martsinkevich GI. Heart Failure in Patients with Preserved Ejection Fraction — Pumping Heart Failure? *Kardiologiya*. 2018;58(6):79-84. (In Russ.) Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка — насосная несостоятельность сердца? *Кардиология*. 2018;58(6):79-84. doi:10.18087/cardio.2018.6.10125.
3. Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: cardiologist perspective. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):78-82. (In Russ.) Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):78-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
4. 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.
5. Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17:420-5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.
6. Lyshova OV, Kostenko II. Predictors of Obstructive Sleep Apnea Syndrome According to Results of Clinical Examination and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Kardiologiya*.

Проведенное исследование имеет объективные ограничения, связанные с объемом выборки и продолжительностью наблюдения, что требует подтверждения полученных результатов в более крупных исследованиях. Вместе с тем, результаты проведенной работы указывают на потенциальную возможность использования в ближайшей перспективе генотипирования гена, кодирующего HIF-1α, для стратификации сердечно-сосудистых рисков и построения персонифицированной стратегии лечения пациентов с СОАС. В публикуемых в последние годы исследованиях рассматривается также возможность фармакологического терапевтического воздействия непосредственно на сигнальный путь опосредованный HIF-1α и выделение генетических предикторов патогенетической роли HIF-1α в развитии ССО в этой связи также может иметь определенное практическое значение.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что носительство генотипа Т/Т обуславливает раннее ремоделирование левого и правого желудочков сердца и является фактором риска более тяжелого течения СОАС, ХСН, а также развития ФП у пациентов с СНсФВ и СОАС, и могут быть использованы для разработки эффективной профилактики ССО.

При подтверждении полученных результатов в более крупных исследованиях определение генотипа *HIF1A* может в перспективе стать эффективным инструментом для стратификации сердечно-сосудистых рисков и выработки персонифицированной стратегии лечения этих пациентов.

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

- 2018;58(9):12-20. (In Russ.) Лышова О. В., Костенко И. И. Преди́кторы синдро́ма обструктивного апно́э сна по дан-ным клинического исследования и результатам суточного монитoрирования артериального давления. Кардиология. 2018;58(9):12-20. doi:10.18087/cardio.2018.9.10169.
7. Chumakova SP, Urazova OI, Vins MV, et al. The content of hypoxia-inducible factors and mediators of immunosuppression in the blood in diseases associated with hypoxia. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(3):105-12. (In Russ.) Чумакова С. П., Уразова О. И., Винс М. В. и др. Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(3):105-12. doi:10.20538/1682-0363-2020-3-105-112.
8. Tretyakova OS, Zadnipyanyi IV. Myocarde bioenergy under hypoxia: age-related aspects. Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy. 2020;4(1):52-62. (In Russ.) Третьякова О. С., Заднипрятный И. В. Биoэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2020;4(1):52-62. doi:10.17116/operhirurg2020401152.
9. Popravka ES, Linkova NS, Trofimova SV, et al. Hif-1 is a marker of age-related diseases associated with tissue hypoxia. Uspehi sovremennoy biologii. 2018;138(3):259-72. (In Russ.) Поправка Е. С., Линькова Н. С., Трофимова С. В. и др. HIF-1 — маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей. Успехи современной биологии. 2018;138(3):259-72. doi:10.7868/S0042132418030043.
10. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, et al. Hypoxia-inducible factor (hif): structure, function and genetic polymorphism. Hygiene and Sanitation. 2019; 98(7): 723-8. (In Russ.) Жукова А. Г., Казыцкая А. С., Сазонтова Т. Г. и др. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. Обзор. Гигиена и санитария. 2019;98(7):723-8. doi:10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728.
11. Efremova EV, Shutov AM, Makeeva ER, et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Kardiologia. 2019;59(2S):25-30. (In Russ.) Ефремова Е. В., Шутов А. М., Макеева Е. Р. и др. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(2S):25-30. doi:10.18087/cardio.2533.
12. Lopez-Reyes A, Rodriguez-Perez JM, Fernandez-Torres J, et al. The HIF1A rs2057482 polymorphism is associated with risk of developing premature coronary artery disease and with some metabolic and cardiovascular risk factors. The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. Exp Mol Pathol. 2014;96(3):405-10. doi:10.1016/j.yexmp.2014.04.010.
13. Prabhakar N, Peng Y, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. Journal of Clinical Investigation. 2020;130:5042-51. doi:10.1172/JCI137560.
14. Zoccal DB, Bonagamba LG, Oliveira FR, et al. Increased sympathetic activity in rats submitted to chronic intermittent hypoxia. Exp Physiol. 2007;92(1):79-85. doi:10.1113/expphysiol.2006.035501.
15. Shcherbak NS, Galagudza MM, Shlyakhto EV. The role of hypoxia-induced factor-1 (HIF-1) in cytoprotection effect in ischemic and pharmacologic postconditioning. Russian Journal of Cardiology. 2014;(11):70-5. (In Russ.) Щербак Н. С., Галагудза М. М., Шляхто Е. В. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования. Российский кардиологический журнал. 2014;(11):70-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-70-75.
16. Aitbaev KA, Murkamilov IO, Fomin VV. Inhibition of HIF-prolyl 4-hydroxylases as a promising approach to the therapy of cardiometabolic diseases. Terapevticheskii arkhiv. 2018;94(2):153-9. (In Russ.) Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Ингибирование HIF-пролил 4-гидроксилаз как перспективный подход к терапии кардиометаболических заболеваний. Терапевтический архив. 2018;94(2):153-9. doi:10.26442/terarkh201890886-94.
17. Balykin MV, Sagidova SA, Zharkov AS, et al. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1α expression and morphofunctional changes in the myocardium. Ulyanovsk Medico-biological J. 2017;2:138-45. (In Russ.) Балькин М. В., Сагидова С. А., Жарков А. С. и др. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1α и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;2:138-45. doi:10.23648/UMBJ.2017.26.6227.
18. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, et al. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effective Pharmacotherapy. 2018;35:34-45. (In Russ.) Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакология. 2018;35:34-45.
19. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, et al. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. J Sleep Res. 2020;29:e13066. doi:10.1111/jsr.13066.
20. Kobalava GD, 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.
21. Zhang Z, Wang Q, Chen B, et al. Association study of genetic variations of inflammatory biomarkers with susceptibility and severity of obstructive sleep apnea Mol Genet Genomic Med. 2019;7(8):e801. doi:10.1002/mgg3.801.
22. Veatch OJ, Bauer CR, Keenan BT, et al. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records. BMC Med Genomics. 2020;13(1):105. doi:10.1186/s12920-020-00755-4.
23. Balabanovich TI, Shishko VI, Stepuro TL, et al. Association of HIF-1α genetic polymorphism with the risk of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in atrial fibrillation patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension. Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. 2019;3(2):666-71. (In Russ.) Балабанович Т. И., Шишко В. И., Степура Т. Л. и др. Взаимосвязь полиморфизма гена HIF-1α с риском развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий, страдающих ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019;3(2):666-71.
24. Linz D, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):87-94. doi:10.1016/j.ccep.2020.10.003.
25. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Alzubi J, Mainigi SK. Atrial fibrillation: the role of hypoxia-inducible factor-1-regulated

- cytokines. Mol Cell Biochem. 2021;476:2283-93. doi:10.1007/s11010-021-04082-9.
26. Kerchberger VE, Huang Y, Koyama T, et al. Clinical and Genetic Contributors to New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Adults. Crit Care Med. 2020;48(1):22-30. doi:10.1097/CCM.0000000000004034.
27. Li G, Lu WH, Wu XW, et al. Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:79. doi:10.1186/s12872-015-0073-6.
28. Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. Bulletin of Siberian Medicine 2021;20(2):102-12. (In Russ.) Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н. и др. Предикторы неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(2):102-12. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1615.

Сравнительный ретроспективный анализ частоты тромбоза глубоких вен, выявленного методом дуплексного сканирования в учреждениях первичного звена здравоохранения

Розыходжаева Г. А.¹, Жураев З. А.²

¹Центральная клиническая больница № 1 Главного Медицинского Управления при администрации Президента Республики. Ташкент; ²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников. Ташкент, Узбекистан

Цель. Выявить частоту тромбоза глубоких вен (ТГВ), установленного методом компрессионного дуплексного сканирования в учреждениях первичного звена здравоохранения в предпандемный период и во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019)).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов 1492 дуплексных ультразвуковых исследований в 2018г и 1710 исследований в 2020-2021гг у пациентов с подозрением на ТГВ нижних конечностей (НК). Исследования проводились в 4-х медицинских учреждениях первичного звена здравоохранения в разных городах Республики Узбекистан. Каждому пациенту проводилось дуплексное сканирование глубоких вен НК. Большинство пациентов имели жалобы (отек, боль в ногах) (симптомные пациенты), некоторые прошли профилактический скрининг перед различными оперативными вмешательствами и не имели жалоб (бессимптомные пациенты).

Результаты. По полученным данным частота ТГВ статистически значимо возросла во время пандемии — от 3,9 до 15,1% ($\chi^2=113,23$, $p<0,001$). В период пандемии отмечалась тенденция к относительному увеличению частоты ТГВ НК среди пожилых и молодых людей — на 8,7 и 3,8%, соответственно ($\chi^2=1,66$, $p=0,19$ и $\chi^2=0,64$, $p=0,42$, соответственно). Зависимости частоты ТГВ НК от пола пациента не обнаружено ($\chi^2=0,02$, $r=0,9$).

Заключение. Результаты проведенного исследования показали увеличение частоты выявления ТГВ НК в период пандемии COVID-19. Необходимы дальнейшие клинические исследования для анализа частоты ТГВ НК в этот период.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, дуплексное сканирование, пандемия, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/01-2022

Рецензия получена 02/02-2022

Принята к публикации 27/05-2022



Для цитирования: Розыходжаева Г. А., Жураев З. А. Сравнительный ретроспективный анализ частоты тромбоза глубоких вен, выявленного методом дуплексного сканирования в учреждениях первичного звена здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3184. doi:10.15829/1728-8800-2022-3184. EDN WSAYBS

Comparative retrospective analysis of the prevalence of deep vein thrombosis detected by duplex ultrasound in primary health care facilities

Rozykhodzhaeva G. A.¹, Zhuraev Z. A.²

¹Central Clinical Hospital № 1 of the Main Medical Directorate. Tashkent; ²Center of Development of Professional Qualification of Health Workers. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To identify the incidence of deep vein thrombosis (DVT) as determined by compressive duplex ultrasound in primary health care facilities before and during the pandemic of a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. This retrospective analysis of 1492 duplex ultrasound examinations in 2018 and 1710 examinations in 2020-2021 in patients with suspected lower limb DVT was performed. The studies were carried out in 4 primary health care institutions in different cities of the Republic of Uzbekistan. Each patient underwent duplex ultrasound of lower limb deep veins. Most patients had complaints (swelling,

leg pain) (symptomatic patients), while some individuals underwent preventive screening before various surgical interventions and had no complaints (asymptomatic patients).

Results. According to the data obtained, the prevalence of DVT increased significantly during the pandemic — from 3,9 to 15,1% ($\chi^2=113,23$, $p<0,001$). During the pandemic, there was a trend towards a relative increase in lower limb DVT among the elderly and young people — by 8,7 and 3,8%, respectively ($\chi^2=1,66$, $p=0,19$ and $\chi^2=0,64$, $p=0,42$, respectively). No dependence of the prevalence of lower limb DVT on the sex was found ($\chi^2=0,02$, $r=0,9$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gulnoradm@inbox.ru

Тел.: (998) 99 802-40-32

[Розыходжаева Г. А.* — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1291-9375, Жураев З. А. — ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-5562-1299].

Conclusion. The study results showed an increase in the prevalence of lower limb DVT during the COVID-19 pandemic. Further clinical studies are needed to analyze the lower limb DVT during this period.
Keywords: lower limb deep vein thrombosis, duplex ultrasound, pandemic, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Rozykhodzhaeva G. A.* ORCID: 0000-0003-1291-9375, Zhuraev Z. A. ORCID: 0000-0002-5562-1299.

*Corresponding author: gulnoradm@inbox.ru

Received: 15/01-2022

Revision Received: 02/02-2022

Accepted: 27/05-2022

For citation: Rozykhodzhaeva G. A., Zhuraev Z. A. Comparative retrospective analysis of the prevalence of deep vein thrombosis detected by duplex ultrasound in primary health care facilities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3184. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3184. EDN WSAYBS

ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, НК — нижние конечности, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CoRoNaVirus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Около 80% тромбоэмболий легочной артерии вызвано тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.
- ТГВ чаще всего возникает при сочетании нескольких факторов: при нарушении свертываемости крови, замедлении кровотока, повреждении сосудистых стенок.
- У людей, инфицированных коронавирусом, повышен риск образования тяжелых тромбозов в течение 6 мес. после перенесенного заболевания.
- Риск ТГВ также увеличивается в 5 раз в течение 3 мес. после заболевания COVID-19.

Что добавляют результаты исследования?

- В период пандемии COVID-19 значительно увеличилось количество ТГВ, выявляемых с помощью ультразвукового исследования.
- Частота ТГВ нижних конечностей увеличилась независимо от пола и возраста.

Key messages

What is already known about the subject?

- About 80% of pulmonary embolism cases are caused by lower limb deep vein thrombosis (DVT).
- DVT most often occurs when several factors are combined as follows: impaired blood clotting, slow blood flow, vascular damage.
- Patients with COVID-19 have an increased risk of severe thrombosis within 6 months after disease.
- The risk of DVT also increases 5-fold within 3 months after COVID-19.

What might this study add?

- During the COVID-19 pandemic, there has been a significant increase in DVT cases detected by ultrasound.
- The prevalence of lower limb DVT increased regardless of sex and age.

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения, объединяющие тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию (ТЭЛА), в настоящее время являются третьей по значимости причиной смерти после ишемической болезни сердца и инсульта [1].

Около 80% ТЭЛА вызвано тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей (НК). Если не лечить сразу после обнаружения ТЭЛА, то 20% таких пациентов умирают. Риск смерти наиболее высок в первые месяцы после тромбоза и при отсутствии адекватного лечения [2]. Частота ТГВ на 1 тыс. населения у взрослых составляет 1-2 случая в год, и риск рецидива увеличивается с возрастом [3].

Известны основные компоненты тромбообразования в кровеносном сосуде (триада Вирхова),

включающие застой крови, гиперкоагуляцию и повреждение эндотелия сосудистой стенки, которые должны происходить одновременно. Результаты патологоанатомического обследования пациентов, умерших после новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoRoNaVirus Disease 2019), выявило недиагностированный ТГВ у 7 из 12 умерших (4 из них умерли от ТЭЛА). Эндотелиит выявлен при вскрытии у всех 7 больных ТГВ НК [4]. Вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) проникает в эндотелиальные клетки и повреждает их, вызывая воспаление микрососудов, эндотелиальный экзоцитоз и эндотелиит [5]. Показано также, что эндотелиит сопровождается активацией воспалительной системы комплемента под влиянием вируса [6] и освобождением цитокинов, подобных интерлейкину-6 [7].

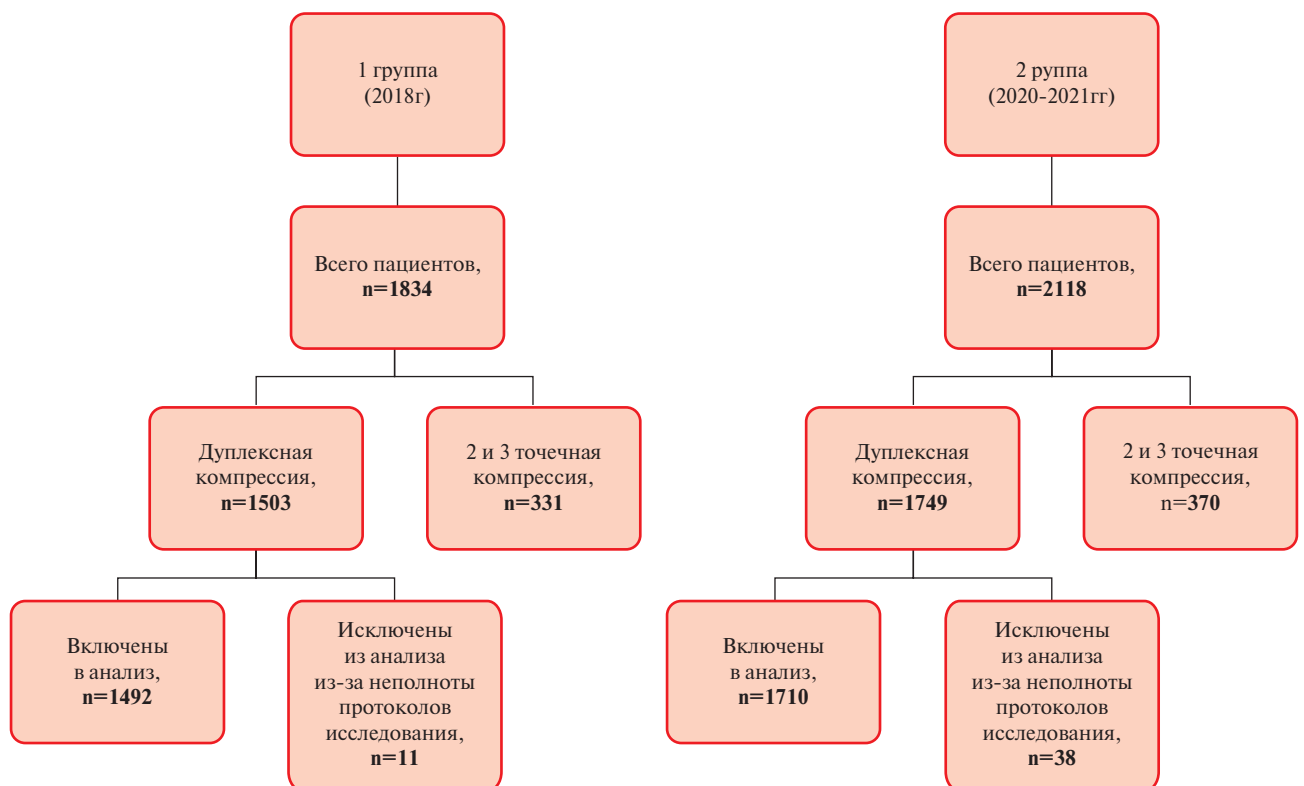


Рис. 1 Дизайн исследования.

Кроме того, изменение факторов, влияющих на свертываемость крови из-за заражения вирусом SARS-CoV-2, также увеличивает риск тромбообразования [8, 9].

Цель исследования — выявить частоту ТГВ, установленного методом компрессионного дуплексного сканирования в учреждениях первичного звена здравоохранения в предпандемный период и во время пандемии COVID-19 по данным ретроспективного анализа.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы протоколы цветового дуплексного сканирования вен НК у пациентов, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) первичной медицинской помощи с подозрением на ТГВ НК в период до и во время пандемии. Ультразвуковые исследования (УЗИ) были проведены в 4-х амбулаторных клиниках Республики Узбекистан (RDM, Lasermed, Hayot diagnostic, Nikamed). Пациенты проходили обследование в период с 3 января по 24 декабря 2018г (предпандемический период, 1 группа, n=1834) и с 12 марта 2020г по 3 декабря 2021г (2 группа, период пандемии, n=2118). При анализе результатов в зависимости от возраста применяли общепринятую международную возрастную классификацию Всемирной организации здравоохранения 2017г: 18-44 лет — молодой возраст, 45-59 лет — средний возраст, 60-74 года — пожилой возраст, 75-90 лет — старческий возраст, >90 лет — долгожители.

Основным критерием включения в обе группы было наличие протоколов и результатов компрессионного дуплексного сканирования глубоких вен НК. Причинами обращения за помощью в ЛПУ были отеки, боли в НК. С профилактической целью перед операциями на различных органах в 1 группе обследован 41 пациент, во 2 группе — 163 пациента, жалоб они не предъявляли.

Все пациенты, обратившиеся за помощью в 2021г, были включены в исследование как единая группа, вне зависимости от перенесенного заболевания COVID-19. Учитывались только протоколы компрессионного дуплексного сканирования, которое имеет высокую чувствительность и специфичность при обнаружении проксимального и дистального тромбоза. Из анализа были исключены протоколы исследований с 2- и 3-точечной компрессией без регистрации доплеровского спектра.

В целях повышения точности результатов исследования выполняли пациентам на одном и том же ультразвуковом аппарате того медицинского учреждения, где они обследовались. Исследования в каждом ЛПУ выполнял один и тот же врач ультразвуковой диагностики. Использовались линейные датчики с частотой 7-10 МГц и конвексные датчики с частотой 3-5 МГц.

При дуплексном УЗИ с компрессией датчиком обследовали общие бедренные, подколенные вены, вены голени с обеих сторон. В этом случае вены компримировались датчиком с силой, которая приводит к небольшому изменению формы прилегающей артерии. Во время компрессии вена спадается частично (при тромбозе без окклюзии) или полностью (при окклюзии), что является признаком тромбоза в серошкальном ультразвуковом режиме. Заключение уточнялось путем оценки наличия

Таблица 1

Характеристика пациентов с обнаруженными ТГВ

Показатель	1 группа (2018г)	2 группа (2020–2021гг)	χ^2	p
Тромбоз, n (%)	58 (3,9)	259 (15,1)	113,23	<0,00001
Женщины, n (%)	31 (53,4)	136 (52,5)	0,02	0,90
Мужчины, n (%)	27 (46,6)	123 (47,5)	0,02	0,90
Пациенты, направленные на профилактический осмотр (асимптомные), n (%)	1 (1,8)	6 (2,3)	0,08	0,78
Пациенты, обратившиеся с жалобами (симптомные), n (%)	57 (98,2)	253 (97,7)	0,08	0,78
Посттромботический синдром, n (%)	8 (13,8)	34 (13,1)	0,02	0,89

Таблица 2

Возрастное распределение пациентов с диагностированным ТГВ НК

Возрастная категория	Число тромбозов глубоких вен		χ^2	p
	1 группа (2018г)	2 группа (2020–2021гг)		
18–44 лет, n (%)	16 (27,6)	81 (31,3)	0,30	0,58
45–59 лет, n (%)	28 (48,3)	93 (35,9)	3,07	0,79
60–74 лет, n (%)	14 (24,1)	85 (32,8)	1,66	0,19

Таблица 3

Соотношение молодых и пожилых пациентов с диагностированным ТГВ НК

Группы	Возрастная категория		χ^2	p
	18–44 лет, n (%)	60–74 лет, n (%)		
1 группа (2018г)	16 (27,6)	14 (24,1)	0,18	0,67
2 группа (2020–2021гг)	81 (31,3)	85 (32,8)	0,14	0,71

эхогенных включений в просвете вены, отсутствия кровотока при цветной доплерографии, отсутствия спектра венозного кровотока при импульсном доплере в зависимости от фазы дыхания, снижение скорости аугментации. На рисунке 1 представлен общий дизайн проведенного ретроспективного исследования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ (SPSS). Во всех случаях предварительно проводили проверку на правильность распределения и затем выбирали параметрические или непараметрические методы анализа. Статистический анализ результатов по частоте выявления ТГВ НК осуществляли с применением непараметрических методов (χ^2 Пирсона). Для оценки достоверности различий по методу χ^2 (критерий соответствия, коэффициент согласия) анализировали различия между реально существующими частотами в группах и рассчитываемыми по формуле ожидаемыми “гипотетическими” частотами, которые соответствуют распределению χ^2 . Статистическая достоверность констатировалась при минимальном уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Ретроспективный анализ проводился на основании 3202 протоколов дуплексного сканирования вен НК. Всего проанализированы результаты 1492 исследований пациентов 1 группы (предпандемный период). У 58 (3,9%) обследованных пациентов выявлен ТГВ НК. С учетом анамнестических дан-

ных из числа тромбозов 50 (86,2%) были острыми (до 28 сут.) и 8 (13,8%) подострыми (при сохранении >28 сут.) [10]. 57 (98,2%) пациентов с диагностированным ТГВ предъявляли жалобы. Тромбоз выявлен у одного (1,8%) асимптомного пациента, прошедшего профилактическое обследование. Среди пациентов с ТГВ женщины составили 31 (53,4%), мужчины — 27 (46,6%); 16 (27,6%) пациентов были в возрасте 18–44 лет, 28 (48,3%) в возрасте 45–59 лет, 14 (24,1%) — 60–74 лет. Пациентов старческого возраста (>75 лет) в исследовании не было.

За период пандемии (2020–2021гг) проанализированы результаты исследования 1710 пациентов (2 группа). Тромбоз выявлен у 259 (15,1%) пациентов, при этом 97,7% тромбозов определены в группе пациентов, обратившихся с клиническими жалобами, 2,3% — в группе предоперационного обследования. Из выявленных ТГВ у 225 (86,9%) больных имел место острый тромбоз и у 34 (13,1%) — подострый тромбоз. Из числа пациентов с диагностированными ТГВ женщин было 136 (52,5%), мужчин — 123 (47,5%). Анализ по возрасту показал, что 81 (31,3%) пациент был в возрасте 18–44 лет, 93 (35,9%) пациентов в возрасте 45–59 лет, 85 (32,8%) — 60–74 лет.

Частота ТГВ НК во время пандемии была в 3,9 раза выше (от 3,9 до 15,1%) по сравнению с таковой до пандемии ($\chi^2=113,23$, $p < 0,001$) (таблица 1).

У 2,4% прошедших профилактический скрининг в 1 группе и у 3,3% во 2 группе выявлен ТГВ без достоверных статистических различий ($\chi^2=0,08$; $p=0,78$).

Частота выявления ТГВ в зависимости от возраста, пола, клинических признаков в период пандемии практически не отличалась от таковой по сравнению с допандемийным периодом. Во время пандемии заболеваемость ТГВ НК увеличилась в процентном отношении у лиц в возрасте 18-44 лет — с 27,6 до 31,3% и 60-74 лет — с 24,1 до 32,8%, и снизилась в группе лиц в возрасте 45-59 лет — от 48,3 до 35,9%. Изменения оказались статистически незначимыми — $\chi^2=0,30$, $p=0,58$; $\chi^2=1,66$, $p=0,19$; $\chi^2=3,07$, $p=0,79$, соответственно (таблица 2). Соотношение молодых и пожилых пациентов по группам также оказалось статистически незначимым — $\chi^2=0,18$, $p=0,67$; $\chi^2=0,14$, $p=0,71$, соответственно (таблица 3).

Обсуждение

ТГВ и ТЭЛА часто возникают одновременно и не всегда проявляют себя клинически, поэтому эти две патологии вместе называют венозной тромбоэмболией. В начале пандемии о высокой частоте тромбоза сообщали у тяжелых пациентов с COVID-19. При этом риск тромбоза может сохраняться в течение нескольких месяцев после начала заболевания, а риск смерти может быть высоким. Проведены исследования, в которых изучали риск венозной тромбоэмболии у пациентов в постковидном периоде [11]. Было показано, что у 2832 пациентов, выписанных из стационара после лечения COVID-19, в течение 90 сут. развились клинические признаки тромбоза. Из них у 36 была венозная тромбоэмболия после выписки (1,3%), у 16 — ТЭЛА, у 18 — ТГВ НК и у 2 — тромбоз воротной вены [12]. Эти исследования основаны на клиническом наблюдении после выписки пациентов.

В другом исследовании была проанализирована база данных, включившая 4906 пролеченных пациентов, состояние которых оценивалось по телефонным звонкам; в 1,55% случаев была диагностирована венозная тромбоэмболия в течение 90 сут. после появления клинических признаков [13]. В этом исследовании частоту венозной тромбоэмболии оценивали исключительно на основании клинических признаков и исходных данных. Отсутствие инструментальных исследований в вышеуказанных работах в постковидный период побудило нас провести настоящее исследование, поскольку специфичность диагностики по клиническим

признакам невысока и часто наблюдаются ложноположительные результаты. У пациентов с иммобилизацией и находящихся на постельном режиме чувствительность к клиническим признакам снижается до 0-20% [14].

Обследование молодых лиц в возрасте 20-24 лет с COVID-19 через 1 мес. после заражения выявило усиление жесткости сонной артерии, утолщение комплекса интима-медиа и увеличение индекса аугментации аорты, что указывает на риск эндотелиита и тромбоза [15]. Исследователи сообщили о появлении ТГВ НК у 1,3-1,55% пациентов через 1-3 мес. после начала COVID-19 [12, 13]. Поэтому тот факт, что пациент остается в группе риска ТГВ даже после выписки из больницы после лечения COVID-19, является важным для врачей.

Известно, что бессимптомный тромбоз составляет 30-40% от общего числа тромбозов, при этом риск смерти в 2 раза выше, чем при симптомном тромбозе [16], а УЗИ может выявить скрытый тромбоз без клинических признаков. Ретроспективный анализ, проведенный в настоящей работе, основан на результатах дуплексного УЗИ, позволяющего с чувствительностью 96% и специфичностью 98% обнаруживать проксимальный ТГВ — основную причину ТЭЛА [17].

В работе использованы данные удаленных, не связанных между собой медицинских амбулаторных учреждений в разных регионах Узбекистана, что способствует повышению точности настоящего исследования. В отличие от вышеупомянутых исследований, авторы настоящей работы сравнили частоту предпандемических и пандемических тромбозов с помощью ретроспективного анализа данных УЗИ. Было обнаружено, что частота выявления ТГВ НК увеличилась в несколько раз во время пандемии по сравнению с предшествующим годом.

Заключение

По данным проведенного ретроспективного анализа, в период пандемии COVID-19 заметно увеличилась частота выявления ТГВ НК среди обратившихся для обследования в 3,9 раза — с 3,9 до 15,1%. Частота ТГВ НК увеличилась независимо от пола и возраста. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования для анализа частоты выявления ТГВ в период пандемии COVID-19.

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

Литература/References

- Podlipaeva AA, Mullova IS, Pavlova TV, et al. New biological markers for diagnosing and predicting the risk of death in patients with pulmonary embolism. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S4):4202. (In Russ.) Подлипаева А.А., Муллова И.С., Павлова Т.В. и др. Новые биологические маркёры диагностики и прогнозирования риска смерти у пациентов с тромбозом лёгочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(S4):4202. doi:10.15829/1560-4071-2020-4202.
- Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. Ann Emerg Med. 2005;45(3):302-10. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.10.001.
- Bulatov VL, Ilyukhin EA, Fomin KN, et al. Early results of catheter thrombolysis in deep vein thrombosis of the lower extremities: a pilot study. Phlebology. 2019;13(3):211-9. (In Russ.) Булатов В.Л., Илюхин Е.А., Фомин К.Н. и др. Ранние результаты катетерного тромболитика при тромбозе глубоких вен нижних конечностей: пилотное исследование. Флебология. 2019;13(3):211-9. doi:10.17116/flebo201913031211.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(4):268-77. doi:10.7326/M20-2003.
- Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, et al. Damage to the vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(6):469-76. (In Russ.) Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(6):469-76. doi:10.26442/20751753.2021.6.200939.
- Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. COVID-19 and thrombotic microangiopathy. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(6):639-57. (In Russ.) Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. COVID-19 и тромботическая микроангиопатия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021;15(6):639-57. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.265.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1738-42. doi:10.1111/jth.14850.
- Anaev EK, Knyazheskaya NP. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy. Practical pulmonology. 2020;1:3-13. (In Russ.) Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. Практическая пульмонология. 2020;1:3-13.
- Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, et al. Fibrinolysis and inflammation in venous thrombus resolution. Front Immunol. 2019;10(1348):1-14. doi:10.3389/fimmu.2019.01348.
- Ivannikov AA, Esaulenko AN, Vasilchenko MK, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. Part II. Postcovid syndrome. Journal named after N.V. Sklifosovsky Emergency medical care. 2021;10(2):248-58. (In Russ.) Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021;10(2):248-58. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258.
- Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors Associated with Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2135397. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35397.
- Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood. 2021;137(20):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529.
- Panchenko EP, Balakhonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism: clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiology for practitioners (2021). Eurasian Cardiology J. 2021;1:44-77. (In Russ.) Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбозов лёгочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практикующих врачей (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;1:44-77. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77.
- Huertas A, Montani D, Savale L, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? Eur Respir J. 2020;56(1):2001634. doi:10.1183/13993003.01634-2020.
- Fesenko OV, Sinopalnikov AI, Glechikov AV. Analysis of fatal outcomes in pulmonary embolism in young people. Therapeutic archive. 2013;85(3):44-50. (In Russ.) Фесенко О.В., Синопальников А.И., Глечиков А.В. Анализ летальных исходов при тромбозе лёгочной артерии у лиц молодого возраста. Терапевтический архив. 2013;85(3):44-50.
- Marushchak EA, Zubarev AR, Demidova AK. Methodology of ultrasound examination of venous thrombosis. Ambulatory Surg. 2016;1-2:61-2. (In Russ.) Марущак Е.А., Зубарев А.Р., Демидова А.К. Методология ультразвукового исследования венозных тромбозов. Амбулаторная хирургия. 2016;1-2:61-2.

Мощность замедления и ускорения ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией: результаты пятилетнего проспективного исследования

Царегородцев Д. А., Букия И. Р., Халикова М. А., Окишева Е. А.

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучение особенностей мощности замедления ритма (deceleration capacity, DC) и мощности ускорения ритма сердца (acceleration capacity, AC) у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и оценка соотношений данных показателей с известными осложнениями и факторами риска внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материал и методы. Обследованы 50 пациентов с ГКМП. Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа включала 50 лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всем пациентам проводили суточное мониторирование электрокардиограммы с определением DC и AC. Наблюдение осуществлялось в течение 5 лет. Летальные исходы зафиксированы у 6%, в т.ч. ВСС составила 4%.

Результаты. Больные с ГКМП характеризовались достоверно более низкими средними значениями DC — 5,5 [3,7; 7,4] vs 7,8 [7,1; 8,5] мс ($p=0,0001$) и достоверно более высокими значениями AC — -7,4 [-8,9; -5,8] vs -9,3 [-10,0; -8,6] мс ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. У 36% пациентов с ГКМП выявлялись патологические значения DC $\leq 4,5$ мс, в то время как у всех лиц в группе контроля значения этого показателя соответствовали благоприятному прогнозу ($p=0,001$). У пациентов с неустойчивой желудочковой тахикардией (нЖТ) снижение DC выявляли в 56% случаев, без нЖТ в 25,5% случаев ($p=0,043$), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) у 78% пациентов, без ХСН у 27% ($p=0,016$). У больных с ХСН ($p=0,003$) и пароксизмами фибрилляции предсердий ($p=0,023$) средние значения DC были достоверно ниже, чем у пациентов с отсутствием данных осложнений. ХСН явилась независимым предиктором снижения DC. Не выявлено соответствия

снижения DC увеличению риска ВСС, рассчитанному с помощью калькулятора HCM Risk-SCD (шкала риска ВСС при ГКМП).

Заключение. Пациенты с ГКМП по сравнению со здоровыми лицами характеризуются более низкой DC и более высокой AC. Среди пациентов с ГКМП снижение DC характерно для больных с более тяжелым течением заболевания (с ХСН, пароксизмами ФП, нЖТ), однако целесообразность использования показателя в стратификации риска ВСС нуждается в уточнении.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, мощность замедления сердечного ритма (deceleration capacity), мощность ускорения сердечного ритма (acceleration capacity), внезапная сердечная смерть.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/11-2021

Рецензия получена 30/11-2021

Принята к публикации 13/03-2022



Для цитирования: Царегородцев Д. А., Букия И. Р., Халикова М. А., Окишева Е. А. Мощность замедления и ускорения ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией: результаты пятилетнего проспективного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3130. doi:10.15829/1728-8800-2022-3130. EDN YCAUXK

Deceleration and acceleration capacities of heart rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a five-year prospective study

Tsaregorodtsev D. A., Bukiya I. R., Khalikova M. A., Okisheva E. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study the features of deceleration capacity (DC) and acceleration capacity (AC) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and assess the correlation of these indicators with known complications and risk factors for sudden cardiac death (SCD).

Material and methods. A total of 50 patients with HCM were examined. Comparable by sex and age, the control group included 50 individuals without cardiovascular diseases. All patients underwent 24-hour electrocardiographic monitoring with the determination of DC

and AC. The follow-up period lasted 5 years. Lethal outcomes were recorded in 6%, including SCD — 4%.

Results. Patients with HCM were characterized by significantly lower mean DC — 5,5 [3,7; 7,4] vs 7,8 [7,1; 8,5] ms ($p=0,0001$) and significantly higher AC — -7,4 [-8,9; -5,8] vs -9,3 [-10,0; -8,6] ms ($p=0,001$) compared with the control group. In 36% of patients with HCM, pathological values of DC $\leq 4,5$ ms were detected, while in all individuals in the control group, DC corresponded to a favorable prognosis ($p=0,001$). In patients with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ilonabukia@mail.ru

Тел.: +7 (926) 582-88-39

[Царегородцев Д. А. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6049-7819, Букия И. Р.* — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-7138-1208, Халикова М. А. — врач-кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8324-6211, Окишева Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2977-7203].

and without nonsustained ventricular tachycardia (NSVT), a decrease in DC was detected in 56% and 25,5% ($p=0,043$), respectively, while with and without heart failure (HF) — in 78% and 27% ($p=0,016$), respectively. In patients with HF ($p=0,003$) and paroxysmal atrial fibrillation ($p=0,023$), mean DC values were significantly lower than in patients without these complications. HF was an independent predictor of DC reduction. DC decrease was not associated with an increase in SCD risk estimated using the HCM Risk-SCD calculator.

Conclusion. Patients with HCM compared with healthy individuals are characterized by lower DC and higher AC values. Among patients with HCM, a decrease in DC is typical for patients with a more severe disease course (HF, AF, NSVT). However, the rationale for using this indicator in SCD risk stratification needs to be clarified.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, deceleration capacity, acceleration capacity, sudden cardiac death.

Relationships and Activities: none.

Tsaregorodtsev D. A. ORCID: 0000-0002-6049-7819, Bukiya I. R. * ORCID: 0000-0001-7138-1208, Khalikova M. A. ORCID: 0000-0002-8324-6211, Okisheva E. A. ORCID: 0000-0003-2977-7203.

*Corresponding author:
ilonabukia@mail.ru

Received: 18/11-2021

Revision Received: 30/11-2021

Accepted: 13/03-2022

For citation: Tsaregorodtsev D. A., Bukiya I. R., Khalikova M. A., Okisheva E. A. Deceleration and acceleration capacities of heart rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a five-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3130. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3130. EDN YCAUXK

АД — артериальное давление, ВРС — вариабельность ритма сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТ ЛЖ — выводной тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, СМ ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, тЗС — толщина задней стенки, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТРС — турбулентность ритма сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АС — acceleration capacity (мощность ускорения сердечного ритма), DC — deceleration capacity (мощность замедления сердечного ритма), HCM Risk-SCD — шкала риска ВСС при ГКМП.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Мощность замедления и мощность ускорения сердечного ритма продемонстрировали возможность их применения для стратификации риска общей, сердечно-сосудистой смерти и внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией по сравнению со здоровыми лицами характеризуются более низкой мощностью замедления и более высокой мощностью ускорения сердечного ритма.
- Среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией снижение мощности замедления сердечного ритма характерно для больных с более тяжелым течением заболевания (с хронической сердечной недостаточностью, пароксизмами фибрилляции предсердий, неустойчивой желудочковой тахикардией).

Key messages

What is already known about the subject?

- Deceleration and acceleration capacities have been shown to be useful for risk stratification of all-cause and cardiovascular mortality, as well as sudden cardiac death in patients after myocardial infarction.

What might this study add?

- Patients with hypertrophic cardiomyopathy, compared with healthy individuals, are characterized by a lower deceleration capacity and a higher acceleration capacity of heart rate.
- Among patients with hypertrophic cardiomyopathy, a decrease in deceleration capacity is typical for patients with a more severe disease course (with heart failure, atrial fibrillation, nonsustained ventricular tachycardia).

Введение

Наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Нередко ГКМП протекает бессимптомно и ВСС бывает ее единственным проявлением [1, 2]. Смертность пациентов с ГКМП от ВСС при естественном течении заболевания колеблется в пределах от 1 до 6%: у взрослых составляет до 3%, в детском и подростковом возрасте, а также в отдельных подгруппах

взрослых пациентов — 4-6% [1-3]. Современные методы лечения ГКМП и профилактики ВСС позволяют существенным образом улучшить прогноз при этом заболевании [4, 5].

Для осуществления мер по первичной профилактике Европейское общество кардиологов (ESC) в 2014г рекомендовало математическую модель, известную как “HCM Risk-SCD” (шкала риска ВСС при ГКМП), позволяющую рассчитывать 5-летний риск ВСС. В отличие от предыдущих рекомендаций

в прогностическую модель не включен гипотензивный ответ при физических нагрузках, но добавлены возраст пациента, размер левого предсердия и максимальный градиент давления в выводном тракте левого желудочка (ВТ ЛЖ). По результатам расчета калькулятора HCM Risk-SCD выделяют низкий риск (5-летний риск ВСС <4%) — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) не показан, промежуточный риск (5-летний риск ВСС ≥4%, но <6%) — ИКД может быть имплантирован, и высокий риск (5-летний риск ВСС ≥6%), являющийся показанием для имплантации ИКД [2]. Однако результаты некоторых исследований показали неточность в прогнозировании ВСС с помощью этого метода и соответствующей ИКД-терапии [6-9]. Известно, часть больных с ИКД испытывают неоправданные шоки и осложнения после операции [10]. В связи с этим необходимо дальнейшее совершенствование методов стратификации риска ВСС у больных с ГКМП. Возможными предикторами могли бы стать неинвазивные электрофизиологические (электрокардиографические) показатели, с помощью которых оценивают дисбаланс вегетативной регуляции. К числу таких маркеров относят мощность замедления (deceleration capacity, DC) и мощность ускорения (acceleration capacity, AC) сердечного ритма, продемонстрировавшие возможность их применения для стратификации риска общей, сердечно-сосудистой смерти и ВСС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [11-13]. Однако особенности этих показателей у больных с ГКМП и возможность их использования для стратификации риска ВСС при данном заболевании не исследована.

Цель исследования — изучение особенностей DC и AC у больных с ГКМП и оценка соотношений данных показателей с известными осложнениями заболевания и факторами риска ВСС.

Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов с ГКМП (25 мужчин, 25 женщин, средний возраст 40 [18; 57] лет). Критерии включения и невключения представлены в таблице 1. Диагноз ГКМП определялся при увеличении толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), которая не объяснялась исключительно повышением нагрузки давлением [2]. По результатам эхокардиографии толщина межжелудочковой перегородки (тМЖП) составила, в среднем, 1,8 [1,5; 2,2] см, толщина задней стенки (тЗС) — 1,4 [1,2; 1,5] см, у 7 пациентов толщина стенки ЛЖ была ≥3 см. Фракция выброса ЛЖ, в среднем, составляла 64 [56; 72]%. У 15 больных наблюдалась обструктивная форма заболевания (средний градиент давления в ВТ ЛЖ составил 45 [39; 74] мм рт.ст.). У 16 пациентов зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ) при суточном мониторинге электрокардиограммы (СМ ЭКГ), у 6 выявлены случаи ВСС в семье, у 5 пациентов наблюдались

обмороки неясного генеза. Семейная форма диагностирована у 9 больных. У 7 пациентов в анамнезе зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП). У 9 больных по клиническим признакам (одышка, отеки нижних конечностей) выявлены признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) [14]. По результатам применения калькулятора HCM Risk-SCD, пятилетний риск ВСС расценен как низкий у 29 (58%) пациентов, как промежуточный у 10 (20%) больных и как высокий у 11 (22%) пациентов. Основные клинические характеристики пациентов с различной степенью риска ВСС представлены в таблице 2. Сочетание ГКМП с гипертонической болезнью наблюдалось у 10 (20%) пациентов. Первая степень повышения артериального давления (АД) диагностирована у 8% больных, вторая у 12%.

40 (80%) пациентам проводилась терапия бета-адреноблокаторами, амиодарон принимали 10 (20%) больных, блокаторы кальциевых каналов — 22% пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 32%, блокаторы ангиотензиновых рецепторов — 10% пациентов, петлевые диуретики — 10%, спиронолактон — 12% больных. Два пациента, страдавшие обструктивной формой ГКМП, ранее перенесли алкогольную септальную абляцию.

Контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту с группой ГКМП, состояла из 50 лиц (26 мужчин и 24 женщины), не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Средний возраст участников составил 38 [17; 54] лет. Все участники основной и контрольной групп дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено и утверждено локальным этическим комитетом.

СМ ЭКГ проводили всем пациентам, включенным в исследование. Помимо стандартного определения частоты сердечных сокращений, нарушений ритма и проводимости, оценивались показатели DC и AC по методике Ваггера A, et al. (2006) [11]. В основе метода лежит поэтапная компьютерная обработка ЭКГ, зарегистрированной при СМ ЭКГ. Для расчета DC из всей записи выделяются интервалы RR, которые длиннее, чем пре-

Таблица 1

Критерии включения и невключения участников основной группы

Критерии включения
– ГКМП;
– возраст >16 лет
Критерии невключения
– наличие других заболеваний, приводящих к развитию гипертрофии миокарда (включая болезни накопления);
– ИБС;
– симптоматические артериальные гипертензии;
– синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта;
– атриовентрикулярная блокада II-III ст.;
– постоянная форма ФП, трепетания предсердий;
– наличие имплантированных антиаритмических устройств;
– анемия;
– онкологические заболевания;
– тиреотоксикоз;
– отказ от участия в исследовании

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Характеристика пациентов с ГКМП в зависимости от HCM Risk-SCD

	Все пациенты	HCM Risk-SCD низкий риск (n=29)	HCM Risk-SCD промежуточный риск (n=10)	HCM Risk-SCD высокий риск (n=11)
Возраст, лет	40 [18; 57]	43 [17; 60]	32 [17; 52]	39 [30; 57]
Число пациентов с признаком (доля от общего числа пациентов)				
Пол				
— мужской	25	18 (62%)	3 (30%)	4 (36%)
— женский	25	11 (38%)	7 (70%)	7 (64%)
нЖТ	16	2 (7%)	4 (40%)	10 (91%)
ВСС в семье	6	1 (3%)	2 (20%)	3 (27%)
ГЛЖ >3 см	7	1 (3%)	3 (30%)	3 (27%)
Обмороки	5	1 (3%)	1 (10%)	3 (27%)
Обструкция ВТ ЛЖ	15	6 (21%)	4 (40%)	5 (46%)
ХСН	9	4 (14%)	1 (10%)	4 (36%)
ФП	7	3 (10%)	2 (20%)	2 (18%)

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТ ЛЖ — выводной тракт левого желудочка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HCM Risk-SCD — шкала риска ВСС при ГКМП.

дыдущий интервал, а для вычисления АС — интервалы RR, короче предыдущего интервала. Нарушения ритма исключаются из анализа, как и эпизоды удлинения или укорочения интервалов RR на >5% с целью уменьшения количества ошибок, связанных с артефактами. Последующие преобразования включают определение сегментов вокруг опорных точек, фазовое выпрямление, усреднение сигнала в сегментах и определение средних значений всех RR интервалов для всех опорных точек. Последующий расчет DC и АС основан на определении формы импульса: центральное отклонение этой кривой отражает среднюю способность сердца замедлять или ускорять ритм при каждом последующем сокращении [15].

При анализе DC степень риска сердечно-сосудистых событий и ВСС определялась по критериям, описанным для больных, перенесших ИМ [11, 13], где DC >4,5 мс была ассоциирована с благоприятным прогнозом, а при значениях ≤4,5 мс увеличивался риск общей, сердечно-сосудистой смерти и ВСС.

Всем участникам проводили контрольное СМ ЭКГ через 6 и 12 мес. В последующем наблюдение осуществлялось дистанционно в течение 5 лет (телефонный опрос пациентов или их родственников).

За время наблюдения 11 пациентам были имплантированы ИКД с целью первичной профилактики ВСС, трем — электрокардиостимуляторы по поводу синдрома слабости синусового узла. Трем пациентам с выраженной обструкцией ВТ ЛЖ выполнена миотомия гипертрофированной МЖП. За время наблюдения оправданных и неоправданных срабатываний ИКД не зафиксировано. В течение 5 лет зарегистрировано 3 (6%) смерти: две ВСС (через 5 и 23 мес. после включения в исследование) у больных, отказавшихся от имплантации ИКД, и одна смерть через 28 мес. после включения из-за острой сердечной недостаточности в послеоперационном периоде миоэктомии.

Статистический анализ. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q25; Q75] или в % от общего числа пациентов. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, критерия

Уилкоксона, критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Корреляционные взаимосвязи анализировали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Многофакторный анализ проведен с использованием логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Все расчеты осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 26.0.

Результаты

У пациентов с ГКМП значения DC были достоверно ниже, а значения АС достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами (таблица 3). У 36% больных с ГКМП значения DC не превышали 4,5 мс, в то время как у всех участников группы контроля этот показатель был в пределах нормальных значений ($p = 0,001$). Выявлена обратная корреляция умеренной силы DC с возрастом пациентов ($r_s = -0,452$, $p < 0,001$): для пациентов старшего возраста была характерна более низкая DC.

Средние абсолютные значения DC и АС у пациентов с ГКМП в подгруппах с низким и высоким риском ВСС по калькулятору HCM Risk-SCD не различались, как и доля больных с DC ≤4,5 мс (таблица 3). Таким образом, при применении критериев, ранее предложенных для больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью стратификации риска смерти от сердечно-сосудистых причин и ВСС, не выявлено соответствия снижения DC увеличению риска ВСС, рассчитанному с помощью калькулятора HCM Risk-SCD. Из двух пациенток, умерших внезапно, одна имела промежуточный риск ВСС (4,77%) по HCM Risk-SCD, но DC была <4,5 мс, у второй — риск HCM Risk-SCD был высоким (6,46%), а DC >4,5 мс. У обеих пациенток была необструктивная форма ГКМП без признаков ХСН, регистрировались эпизоды нЖТ, а у одной

Таблица 3

Показатели DC/AC в основной и контрольной группах

Показатель	Контрольная группа (n=50)	ГКМП (n=50)	HCM Risk-SCD низкий риск (n=29)	HCM Risk-SCD промежуточный риск (n=10)	HCM Risk-SCD высокий риск (n=11)
DC, мс	7,8 [7,1; 8,5]	5,5 [3,7; 7,4]	5,6 [3,4; 7,2]	7 [4; 9,6]	4,7 [3,5; 7]
Достоверность различий	p=0,0001		с контрольной группой p=0,0001 с промежуточным риском p=0,174 с высоким риском p=0,788	с контрольной группой p=0,340 с низким риском p=0,174 с высоким риском p=0,223	с контрольной группой p=0,001 с низким риском p=0,788 с промежуточным риском p=0,223
AC, мс	-9,3 [-10,0; -8,6]	-7,4 [-8,9; -5,8]	-7,9 [-9,05; -6,2]	-8,05 [-11,6; -5,8]	-6,0 [-7,4; -4,1]
Достоверность различий	p=0,001		с контрольной группой p=0,005 с промежуточным риском p=0,887 с высоким риском p=0,074	с контрольной группой p=0,257 с низким риском p=0,887 с высоким риском p=0,085	с контрольной группой p=0,003 с низким риском p=0,074 с промежуточным риском p=0,085
Число и доля пациентов с DC >4,5 мс/DC ≤4,5 мс	50 (100%)/0	32 (64%)/18 (36%)	19 (66%)/10 (34%)	7 (70%)/3 (30%)	6 (55%)/5 (45%)
Достоверность различий	p=0,001		p=0,737		

Таблица 4
Показатели DC/AC у больных с ГКМП в зависимости от наличия нЖТ, степени ГЛЖ, синкопальных состояний, обструкции ВТ ЛЖ, ХСН и ФП

	Наличие признака	Число больных	Число и доля больных с DC >4,5 мс/≤4,5 мс	DC, мс	AC, мс
нЖТ					
	+	16	7 (44%)/9 (56%)	4,2 [3,4; 6,4]	-6,2 [-10,1; -4,9]
	-	34	25 (73,5%)/9 (25,5%) p=0,043	6,4 [4,2; 7,5] p=0,066	-8,1 [-9,1; -6,1] p=0,145
ВСС в семье					
	+	6	3 (50%)/3 (50%)	5,1 [3,6; 5,9]	-6,1 [-6,7; -5,6]
	-	44	29 (66%)/15 (34%)	5,7 [3,6; 7,5]	-7,9 [-9,5; -5,7]
Достоверность различий				p=0,456	p=0,098
ГЛЖ ≥3 см					
	+	7	6 (86%)/1 (14%)	8,9 [6,5; 10,0]	-8,4 [-11,3; -7,4]
	-	43	26 (60,5%)/17 (39,5%)	5,1 [3,5; 7,1] p=0,006	-7,1 [-8,9; -5,6] p=0,295
Достоверность различий				p=0,295	p=0,295
Обмороки					
	+	5	5 (100%)/0	5,5 [4,9; 8,1]	-6,0 [-9,3; -5,5]
	-	45	27 (60%)/18 (40%)	5,5 [3,5; 7,4] p=0,550	-7,7 [-9,1; -5,9] p=0,469
p				p=0,550	p=0,469
Обструкция ВТ ЛЖ					
	+	15	7 (47%)/8 (53%)	4,4 [3,7; 5,6]	-6,1 [-7,2; -4,8]
	-	35	25 (71%)/10 (29%)	6,4 [3,5; 7,5] p=0,127	-8,0 [-10,5; -6,3] p=0,013
Достоверность различий				p=0,098	p=0,013
ХСН					
	+	9	2 (22%)/7 (78%)	3,5 [2,7; 4,6]	-5,3 [-6,2; -3,9]
	-	41	30 (73%)/11 (27%)	6,4 [4,1; 7,5] p=0,003	-7,9 [-9,4; -6,3] p=0,006
Достоверность различий				p=0,016	p=0,006
ФП					
	+	7	3 (43%)/4 (57%)	3,4 [-0,2; 5,5]	-6,0 [-19,6; -3,9]
	-	43	29 (67%)/14 (33%) p=0,308	6,4 [3,7; 7,5] p=0,023	-7,7 [-8,9; -5,9] p=0,442
Достоверность различий				p=0,308	p=0,442

Примечание: p — достоверность различий между пациентами с наличием и отсутствием признака. ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТ ЛЖ — выводной тракт левого желудочка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

Влияние клинических факторов на нахождение DC в зоне высокого или среднего риска у больных с ГКМП (логистическая регрессия)

Показатель	β -коэффициент	Стандартная ошибка	p	Exp (β)
ХСН	1,900	0,944	0,044	6,684
ФП	0,863	0,911	0,344	2,370
нЖТ	0,817	0,911	0,370	2,263
Константа	-1,218	0,400	0,002	0,296

Примечание: Exp (β) — отношение шансов. нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 6

Динамика средних значений DC/AC у пациентов с ГКМП через 6 и 12 мес.

Показатель	Исходно	Достоверность различий исходно/6 мес.	Через 6 мес.	Достоверность различий 6 мес./12 мес.	Через 12 мес.	Достоверность различий исходно/12 мес.
DC, мс	5,5 [3,7; 7,4]	p=0,349	4,9 [4,5; 6,6]	p=0,683	5,2 [4,1; 6,9]	p=0,306
AC, мс	-7,4 [-8,9; -5,8]	p=0,763	-6,3 [-7,8; -5,1]	p=0,172	-6,5 [-8,8; -5,1]	p=0,244

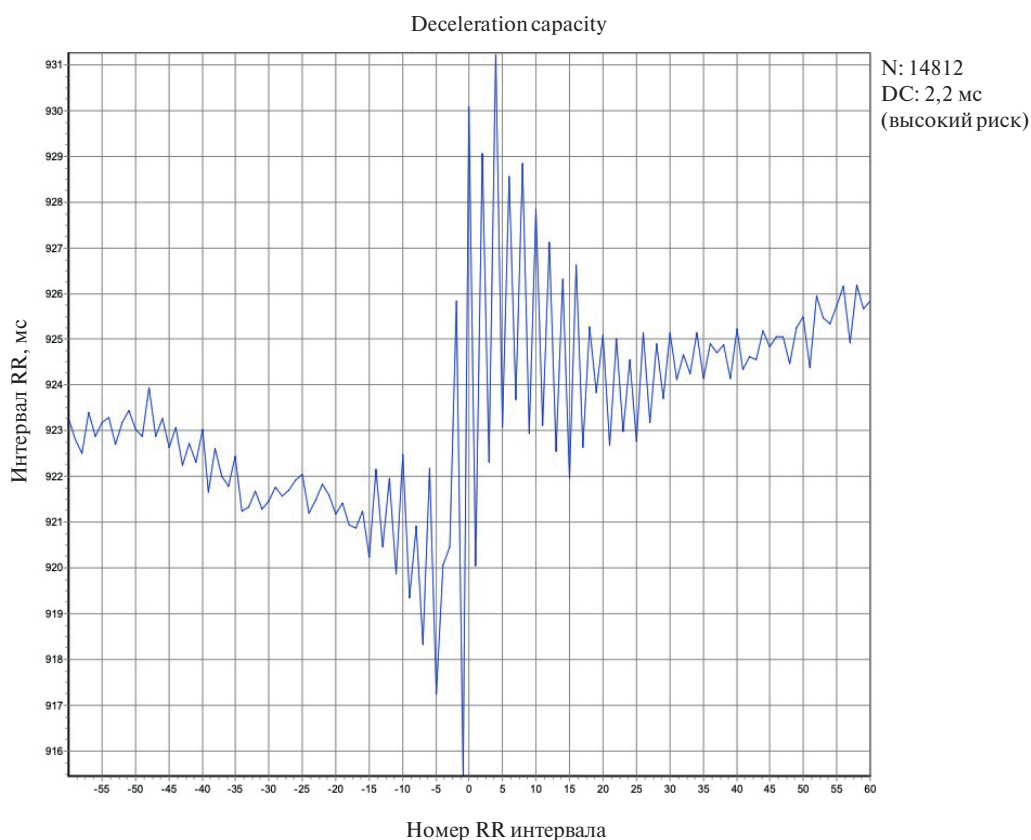


Рис. 1 Показатели DC у пациентки с ГКМП, умершей внезапно (клинический пример).

и пароксизмы ФП. У пациента, умершего в постоперационном периоде, регистрировались пароксизмы ФП и имелись признаки ХСН, показатель DC был <4,5 мс, а риск ВСС по HCM Risk-SCD — низким.

Был проведен анализ показателей DC и AC в зависимости от наличия или отсутствия ряда фак-

торов, используемых в стратификации риска ВСС у пациентов с ГКМП (нЖТ, необъяснимые синкопе, степень обструкции ВТ ЛЖ, случаи ВСС в семье), а также пароксизмов ФП и ХСН (таблица 4).

1) У пациентов с нЖТ в анамнезе по сравнению с больными без нЖТ средние значения DC и AC не различались (таблица 4). Однако доля

больных с ДС $\leq 4,5$ мс была достоверно выше среди пациентов с нЖТ — 56 vs 25,5% у пациентов без нЖТ ($p=0,043$).

У 9 больных с нЖТ, зарегистрированной с помощью СМ ЭКГ одновременно с определением ДС и АС, показатели АС были достоверно выше — $-5,8 [-7,01; -4,00]$ vs $-7,9 [-9,40; -6,05]$ мс ($p=0,028$), а показатели ДС ниже — $3,7 [2,95; 6,10]$ vs $5,8 [4,05; 7,50]$ мс ($p=0,05$), чем у остальных 41 пациента.

2) Достоверных различий ДС и АС при сравнении подгрупп с наличием и отсутствием случаев ВСС в семье, синкопальных состояний, обструкции ВТ ЛЖ не выявлено (таблица 4).

3) У 78% пациентов с ХСН показатели ДС были $\leq 4,5$ мс, в то время при отсутствии ХСН доля таких пациентов составила всего 27% ($p=0,016$). Средние значения АС были достоверно выше ($p=0,006$), а показатели ДС достоверно ниже ($p=0,003$) при наличии ХСН (таблица 4).

4) У больных с ФП среднее значение ДС было достоверно ниже, чем у пациентов без этой аритмии ($p=0,023$) (таблица 4). Данный факт не может быть объяснен сочетанием с ХСН или различиями в возрасте больных, т.к. пациенты с ФП и без ФП по возрасту не различались — 38 [38; 60] vs 40 [17; 57] лет ($p=0,442$), и лишь у двух больных с пароксизмами ФП (28,5%) имелись признаки ХСН.

5) При изучении зависимости ДС/АС от выраженности гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) выявлены слабые корреляционные связи: 1) ДС с тМЖП ($r_s=0,307$, $p<0,05$) и с тЗС ($r_s=-0,364$, $p<0,05$); 2) АС с тЗС ($r_s=0,359$, $p<0,05$). Семь пациентов с толщиной стенки ЛЖ >3 см характеризовались достоверно более высокой ДС ($p=0,006$), чем больные с ГЛЖ <3 см (таблица 4). Данный факт может быть объяснен более молодым возрастом пациентов со столь значимой ГЛЖ — 17 [16; 30] vs 43 [34; 59] лет ($p<0,001$). В целом, в выборке возраст больных обратно коррелировал с тМЖП: $r_s=-0,445$, $p<0,001$.

Проведен многофакторный анализ для определения независимого предиктора снижения ДС до значений, соответствующих высокому риску смерти от сердечно-сосудистых причин и ВСС в исследованиях у пациентов с ИБС. При этом учитывали наличие или отсутствие ХСН, ФП и нЖТ, зарегистрированной при СМ ЭКГ в день определения ДС, т.е. клинические маркеры, при наличии которых средние показатели ДС были достоверно ниже, чем при их отсутствии. По данным логистического анализа, независимым предиктором значений ДС $\leq 4,5$ мс явилось наличие ХСН (таблица 5).

При контрольных СМ ЭКГ через 6 и 12 мес. из анализа исключались пациенты с имплантированными антиаритмическими устройствами и подвергшиеся миоэктомии. Статистически значимой динамики средних значений ДС и АС не выявлено (таблица 6).

На рисунке 1 представлено графическое изображение кривой оценки показателя ДС у пациентки 39 лет с диагнозом ГКМП, неструктурная форма. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 ст. повышения АД, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Нарушение ритма сердца: нЖТ. Гиперлипидемия II А типа. Ожирение 2 ст. Из анамнеза известно, что в течение нескольких лет периодически отмечались повышения АД до 165/100 мм рт.ст., по поводу чего не обследовалась, самостоятельно принимала периндоприл 5 мг/сут. с положительным эффектом. У сына больной (10 лет) при диспансерном обследовании диагностирована ГКМП и, поскольку это заболевание носит наследственный характер, пациентка была направлена на обследование. По результатам эхокардиографии — тМЖП 2,9 см, тЗС 1,4 см, фракция выброса ЛЖ 71%, максимальный градиент в ВТ ЛЖ — 10 мм рт.ст. При СМ ЭКГ выявлены 2 эпизода нЖТ из 9 и 12 комплексов QRS с частотой 150 уд./мин. Показатели ДС соответствовали высокому риску неблагоприятного исхода (рисунок 1). По HCM Risk-SCD риск расценивался как промежуточный (4,77%). От имплантации ИКД больная отказалась, в связи с чем начато лечение амиодароном. При контрольных СМ ЭКГ через 2 и 4 нед. нЖТ не зарегистрирована. От последующего диспансерного наблюдения пациентка отказалась, самостоятельно отменила амиодарон. Умерла внезапно через 2 года от момента включения в исследование. В данном случае наблюдаем однонаправленные изменения по шкалам HCM Risk-SCD (промежуточный риск) и ДС (высокий риск) у пациентки, умершей внезапно.

Обсуждение

В рамках настоящего исследования впервые была предпринята попытка изучить особенности показателей ДС и АС у больных с ГКМП. Необходимо отметить, что среди пациентов не было лиц, имевших в анамнезе устойчивую желудочковую тахикардию или перенесших остановку кровообращения. Таким образом, речь шла о попытке применения методики для оценки риска ВСС именно в рамках первичной профилактики. Хотя пациенты с ГКМП имели более низкие значения ДС и более высокие показатели АС по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о повышении симпатического влияния и снижении “парасимпатической защиты”, соответствия степени риска по критериям ДС и калькулятору HCM Risk-SCD не выявлено. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 5 лет, на первый взгляд, также не продемонстрировало каких-либо преимуществ использования ДС в стратификации именно ВСС при ГКМП: лишь в одном из двух случаев ВСС ДС свидетельствовало о высоком риске фатального исхода.

да. В стратификации степени риска использовали градацию, разработанную для пациентов, перенесших ИМ [12], однако не исключено, что для пациентов с ГКМП должны применяться иные критерии. Невысокая частота летальных исходов и ограниченность выборки в настоящем исследовании не позволяют ответить на этот вопрос. Сопоставление двух шкал риска — попытка лишь косвенно оценить возможность применения DC и AC при ГКМП с целью стратификации риска ВСС.

Необходимо отметить, что факторы риска и механизмы, ведущие к развитию желудочковых тахикардий и ВСС, при ГКМП и ИБС или дилатационной кардиомиопатии принципиально различаются. Для большинства структурных заболеваний сердца основное значение имеет значительное снижение систолической функции и появление ХСН, что нашло отражение в современных рекомендациях по профилактике ВСС у таких пациентов [16]. Однако на настоящий момент не выявлено ни одного предиктора, специфически предсказывающего именно ВСС. Ремоделирование ЛЖ, снижение контрактильных свойств миокарда увеличивают риск не только фатальных тахикардий, но и смерти от прогрессирования ХСН. В целом, для ХСН любой этиологии характерно снижение парасимпатического влияния и повышение симпатической активности вегетативной нервной системы [17, 18]. Видимо поэтому в целом ряде исследований маркеры вегетативного дисбаланса продемонстрировали свою эффективность в прогнозировании фатальных исходов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. В классической работе Bauer A, et al. (2006) [11], включавшей 2711 больных, перенесших ИМ, DC <2,5 мс явилась предиктором летального исхода в течение 2 лет. Авторы отмечают, что при применении предложенных ими критериев и для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых причин получены аналогичные результаты. В указанной выше работе риск ВСС не изучался, однако в следующем крупном исследовании тех же авторов [13], так называемая “тяжелая автономная дисфункция”, которая включала нарушение турбулентности ритма сердца и снижение DC <4,5 мс (т.е. были объединены критерии среднего и высокого риска), явилась предиктором не только общей и сердечно-сосудистой смерти, но и ВСС. Нами ранее получены сходные результаты: у больных, перенесших ИМ, снижение DC увеличивало не только риск сердечно-сосудистой смерти, но и ВСС при фракции выброса ЛЖ >40% [12]. Вместе с тем, прогностическая значимость снижения DC для стратификации риска именно ВСС при ИБС подтверждена не во всех исследованиях [19]. При ГКМП, в отличие от пациентов с ИБС, на настоящий момент ни одна из электрокардиографических методик, оценивающих вегетативный дисбаланс — ТРС, ва-

риабельность ритма сердца (ВРС), не показала своей значимости в прогнозировании развития ВСС [20–22]. По данным El-Menyar A, et al. (2008), ТРС тесно связана с влиянием барорефлекса [23], а по данным Katarzynska-Szymanska A, et al. (2013), барорецепторная чувствительность при ГКМП не отличается от таковой у здоровых лиц [24]. Изменение ВРС, по мнению многих авторов, больше связано с тяжестью ХСН, чем с частотой ВСС [25, 26]. По нашим данным [27], у больных ГКМП достоверно чаще выявляются нарушения ТРС по сравнению с здоровыми лицами, а больные страдающие ХСН, имеют более низкую ВРС. В этом контексте полученные данные по DC выглядят достаточно логичными: именно ХСН явилась независимым предиктором снижения DC. Однако, как фактор риска жизнеугрожающих аритмий при ГКМП, ХСН не имеет такого значения, как при многих других заболеваниях, а смертность пациентов с ГКМП от прогрессирования ХСН и необходимость трансплантации сердца при современных методах лечения невысоки — 0,9 и 1,6%, соответственно, при сроке наблюдения $6,6 \pm 5,3$ лет [4].

Первичным аритмогенным субстратом при ГКМП является дезорганизация клеток гипертрофированной сердечной мышцы и замещение миокарда соединительной тканью. В настоящем исследовании мы не выявили непосредственной зависимости величины DC от степени ГЛЖ. Хотя существующие сейчас подходы к стратификации риска ВСС при ГКМП фактически основаны на ретроспективном статистическом анализе, а не на выявлении аритмогенного субстрата у конкретного больного, степень ГЛЖ является весьма существенным фактором, влияющим на риск ВСС. Вместе с тем, общая тенденция заключается в переходе от учета отдельных факторов риска к комплексному анализу целого ряда клинических данных, что и нашло воплощение в калькуляторе HCM Risk-SCD.

На наш взгляд, вопрос о возможностях неинвазивных электрофизиологических методик при ГКМП нельзя считать решенным. Научных исследований по этой теме немного и проводились они на небольших когортах пациентов. В ряде работ выводы сделаны на основании выявления связи данных показателей с нЖТ [28], что, по нашему мнению, не совсем правильно; нЖТ является лишь одним из факторов риска ВСС, и не тождественна устойчивым желудочковым тахикардиям, приводящим к летальному исходу, хотя и в нашем исследовании более половины пациентов с нЖТ имели “патологические” значения DC. Что касается пароксизмальной формы ФП, то более низкие значения DC у данной группы пациентов можно объяснить как исходными нарушениями вегетативного баланса, способствующими развитию этой аритмии наряду с органическими изменениями сердца, так

и тяжестью основного заболевания и, как следствие, появлению ФП.

Таким образом, низкие значения ДС у больных ГКМП могут отражать более тяжелое течение заболевания, характеризующееся наличием ХСН, пароксизмов ФП, нЖТ. Место методики в стратификации риска ВСС нуждается в дальнейшем уточнении.

К ограничениям нашего исследования, помимо указанного небольшого объема выборки, можно отнести тот факт, что исследование проводилось на фоне лекарственной терапии, что могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, группа больных ГКМП была достаточно разнородной как по демографическим показателям — отметим влияние возраста на величину ДС [29, 30], так и по ряду

клинических характеристик — наличие или отсутствие обструкции ВТ ЛЖ, пароксизмов ФП, ХСН.

Заключение

Пациенты с ГКМП по сравнению со здоровыми лицами характеризуются более низкой ДС и более высокой АС. Среди пациентов с ГКМП снижение ДС характерно для больных с более тяжелым течением заболевания (с ХСН, пароксизмами ФП, нЖТ), однако целесообразность использования показателя в стратификации риска ВСС еще нуждается в уточнении.

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

Литература/References

1. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;25:e212-60. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.011.
2. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
3. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):873-9. doi:10.1016/s0735-1097(03)00827-1.
4. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. What Do Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Die from? *Am J Cardiol*. 2016;117(3):434-5. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.013.
5. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-68. doi:10.1056/NEJMr1710575.
6. Choi YG, Kim HK, Lee SC, et al. Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians. *Heart*. 2019;105(24):1892-7. doi:10.1136/heartjnl-2019-315160.
7. Nazer B, Dale Z, Carrassa G, et al. Appropriate and inappropriate shocks in hypertrophic cardiomyopathy patients with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: An international multicenter study. *Heart Rhythm*. 2020;17(7):1107-14. doi:10.1016/j.hrthm.2020.02.008.
8. Zhu SY, Li Y, Huang W, et al. Feasibility of the 2014 European guidelines risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy in Chinese patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2017;45(5):404-8. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.008.
9. Zegkos T, Tziomalos G, Parcharidou D, et al. Validation of the new American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the risk stratification of sudden cardiac death in a large Mediterranean cohort with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2021;S1109-9666(21)00126-3. doi:10.1016/j.hjc.2021.06.005.
10. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012;98:116-25. doi:10.1136/hrt.2010.217182.
11. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006;367:1674-81. doi:10.1016/S0140-6736(06)68735-7.
12. Sulimov VA, Tsaregorodtsev DA, Okisheva EA. Possibilities of using new non-invasive predictors in the combined risk assessment of the sudden cardiac death in patients with previous myocardial infarction. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokirurgiya*. 2014;18(4):164-77. (In Russ.) Сулимов В.А., Царегородцев Д.А., Окишева Е.А. Возможности использования новых неинвазивных предикторов в комбинированной оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(4):164-77. doi:10.21688/1681-3472-2014-4-164-177.
13. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*. 2009;30(5):576-83. doi:10.1093/eurheartj/ehn540.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
15. Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, et al. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Phys. A: Stat. Mech. Appl*. 2006;364:423-34. doi:10.1016/j.physa.2005.08.080.
16. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2015;17(11):1601-87. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
17. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. Heart rate variability from 24-hours electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993;88(1):180-5. doi:10.1161/01.cir.88.1.180.
18. Scalvini S, Volterrani M, Zanelli E, et al. Is heart rate variability a reliable method to assess autonomic modulation in left ventricular dysfunction and heart failure? Assessment of autonomic modulation with heart rate variability. *Int J Cardiol*. 1998;67(1):9-17. doi:10.1016/s0167-5273(98)00252-6.

19. 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.
20. Kawasaki T, Sakai C, Harimoto K, et al. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology.* 2012;122(1):44-54. doi:10.1159/000338156.
21. Kawasaki T, Azuma A, Sakatani T, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2003;36(4):333-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2003.08.005.
22. Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, et al. Autonomic Dysfunction in Cardiac Amyloidosis Assessed by Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(4):e12749. doi:10.1111/anec.12749.
23. El-Menyar A, Asaad N. T-wave alternans and sudden cardiac death. *Crit Pathw Cardiol.* 2008;7(1):21-8. doi:10.1097/HPC.0b013e318163f235.
24. Katarzynska-Szymanska A, Ochotny R, Oko-Sarnowska Z, et al. Shortening Baroreflex Delay in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients — An Unknown Effect of Beta-Blockers. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1516-24. doi:10.1111/bcp.12027.
25. Tanabe T. Impaired heart rate variability in patients with symptomatic NYHA class II-III hypertrophic cardiomyopathy. *Rinsho Byori.* 1998;46(10):1030-6.
26. Döven O, Sayin T, Güldal M, et al. Heart rate variability in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients. *Int J Cardiol.* 2001;77(2-3):281-6. doi:10.1016/s0167-5273(00)00447-2.
27. Tsaregorodtsev DA, Bukiia IR, Sulimov VA, et al. Heart rate turbulence and T-wave alternans as markers of risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiia.* 2013;53(9):40-6. (In Russ.) Царегородцев Д. А., Букия И. Р., Сулимов В. А. и др. Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т как маркеры риска внезапной сердечной смерти у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология.* 2013;53(9):40-6.
28. Trzos E, Kasprzak JD, Krzemińska-Pakuła M. The prevalence and the prognostic value of microvolt T-wave alternans in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(3):276-86. doi:10.1111/j.1542-474X.2011.00443.x.
29. Lewek J, Wranicz JK, Guzik P, et al. Clinical and electrocardiographic covariates of deceleration capacity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2009;16(6): 528-34.
30. Lewis MJ, Annandale J, D'Silva LA, et al. Influence of long-term oxygen therapy on cardiac acceleration and deceleration capacity in hypoxic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021;31(4):258-65. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01010.x.

Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Сеченовского университета

Ручкин Д. В., Нартова А. А., Зайцева А. И., Лутохина Ю. А., Благова О. В., Алиева И. Н., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В.

ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Установить частоту миокардита и первичных (генетически детерминированных) кардиомиопатий (КМП) среди пациентов кардиологического стационара.

Материал и методы. Проанализированы истории болезни 671 пациента кардиологического отделения. Регистрировали диагноз при поступлении и диагноз при выписке, поставленный по результатам комплексного обследования. Диагнозы были разделены на 7 категорий: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, порок сердца, идиопатические нарушения ритма, КМП, миокардит и другое. Также фиксировались вариант миокардита, тип КМП, наличие нарушений ритма и сердечной недостаточности.

Результаты. Миокардит диагностирован у 194 (28,9%), КМП у 76 (11,3%), сочетание КМП и миокардита у 26 (3,9%) пациентов. Среди вариантов миокардита преобладали аритмический и с развитием дилатации камер сердца: 47,4 и 41,2%, соответственно. Самыми многочисленными из КМП стали некомпактный миокард левого желудочка (n=30), дилатационная КМП невоспалительной этиологии (n=13), гипертрофическая КМП (n=10) и аритмогенная КМП правого желудочка (n=9). В группе с идиопатическими нарушениями ритма в результате комплексного обследования у 64,3% был диагностирован миокардит, а у 19,4% — КМП.

Заключение. Частота некоронарогенных заболеваний миокарда среди пациентов кардиологического стационара высока и составляет 40,2%. Наличие у пациентов нарушений ритма, сердечной недостаточности или синдрома дилатационной КМП неочевидной

этиологии может быть проявлением некоронарогенных заболеваний миокарда, и требует проведения тщательного комплексного обследования, направленного, в т.ч., на исключение либо верификацию диагноза миокардита.

Ключевые слова: миокардит, кардиомиопатия, идиопатические нарушения ритма, распространенность, эпидемиология, кардиологический стационар.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/12-2021

Рецензия получена 26/01-2022

Принята к публикации 13/04-2022



Для цитирования: Ручкин Д. В., Нартова А. А., Зайцева А. И., Лутохина Ю. А., Благова О. В., Алиева И. Н., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Сеченовского университета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3175. doi:10.15829/1728-8800-2022-3175. EDN XIXEKS

Prevalence of myocarditis, genetic cardiomyopathies and their combinations among patients of the Cardiology Hospital of the V. N. Vinogradov Faculty Therapeutic Clinic of the Sechenov University

Ruchkin D. V., Nartova A. A., Zaitseva A. I., Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Alieva I. N., Sarkisova N. D., Nedostup A. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To establish the prevalence of myocarditis and primary (genetic) cardiomyopathies (CMP) among patients in a cardiology hospital.

Material and methods. Medical records of 671 patients of the cardiology department were analyzed. The diagnosis at admission and at discharge was recorded. The diagnoses were divided into 7 following categories: hypertension, coronary artery disease, heart disease,

idiopathic arrhythmias, cardiomyopathy, myocarditis and others. Types of myocarditis and cardiomyopathy, the presence of arrhythmias and heart failure were also recorded.

Results. Myocarditis was diagnosed in 194 (28,9%) patients, cardiomyopathy — in 76 (11,3%) patients, combination of cardiomyopathy and myocarditis — in 26 (3,9%) patients. Myocarditis with the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ruchkin_d_v@student.sechenov.ru

Тел.: +7 (999) 988-98-24

[Ручкин Д. В. — студент института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8925-3693, Нартова А. А. — студент международной школы "Медицина будущего", ORCID: 0000-0003-0657-4446, Зайцева А. И. — студент института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8389-2988, Лутохина Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Алиева И. Н. — к.м.н., врач кардиологического отделения № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-3338-0762, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-5979-1180, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-5426-3151].

development of arrhythmia and heart dilatation prevailed as follows: 47,4 and 41,2%, respectively. The most numerous CMPs were left ventricular noncompaction (n=30), non-inflammatory dilated CMP (n=13), hypertrophic CMP (n=10) and arrhythmogenic CMP of the right ventricle (n=9). In the group with idiopathic arrhythmias, 64,3% of patients were diagnosed with myocarditis, and 19,4% — with cardiomyopathy.

Conclusion. The prevalence of non-coronary myocardial diseases among patients in a cardiology hospital is high and amounts to 40,2%. The presence of arrhythmias, heart failure or dilated cardiomyopathy may be a manifestation of non-coronary myocardial diseases, and requires a comprehensive examination aimed, in particular, at ruling out or verifying the diagnosis of myocarditis.

Keywords: myocarditis, cardiomyopathy, idiopathic arrhythmias, prevalence, epidemiology, cardiology hospital.

Relationships and Activities: none.

Ruchkin D. V.* ORCID: 0000-0001-8925-3693, Nartova A. A. ORCID: 0000-0003-0657-4446, Zaitseva A. I. ORCID: 0000-0001-8389-2988,

Lutokhina Yu. A. ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Alieva I. N. ORCID: 0000-0002-3338-0762, Sarkisova N. D. ORCID: 0000-0002-5979-1180, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Corresponding author:
ruchkin_d_v@student.sechenov.ru

Received: 30/12-2021

Revision Received: 26/01-2022

Accepted: 13/04-2022

For citation: Ruchkin D. V., Nartova A. A., Zaitseva A. I., Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Alieva I. N., Sarkisova N. D., Nedostup A. V. Prevalence of myocarditis, genetic cardiomyopathies and their combinations among patients of the Cardiology Hospital of the V. N. Vinogradov Faculty Therapeutic Clinic of the Sechenov University. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3175. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3175. EDN XIXEKS

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ГБ — гипертоническая болезнь, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактный миокард, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Частота миокардита и кардиомиопатий сильно варьирует в зависимости от популяций, в которых проводились исследования.
- Частота некоронарогенных заболеваний миокарда и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара ранее не изучалась.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана высокая частота некоронарогенных заболеваний миокарда и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара.
- Наличие у пациентов идиопатических нарушений ритма, сердечной недостаточности или синдрома дилатационной кардиомиопатии неочевидной этиологии может быть проявлением некоронарогенных заболеваний миокарда, и требует проведения тщательного комплексного обследования.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of myocarditis and cardiomyopathies varies greatly depending on the studied populations.
- The frequency of non-coronary myocardial diseases and their combinations among patients in a cardiology hospital has not been previously studied.

What might this study add?

- High incidence of non-coronary myocardial diseases and their combinations among patients of a cardiology hospital was shown.
- The presence of idiopathic arrhythmias, heart failure or dilated cardiomyopathy in patients may be a manifestation of non-coronary myocardial diseases, and requires a comprehensive examination.

Введение

Болезни миокарда объединяют широкий спектр заболеваний сердца, не связанных с коронарным атеросклерозом, гипертонией или поражением клапанного аппарата. В зависимости от механизма развития поражения сердечной мышцы некоронарогенные заболевания миокарда подразделяются на миокардиты, кардиомиопатии (КМП) и миокардиодистрофии [1]. В настоящей статье речь пойдет о миокардитах, КМП и их сочетаниях.

Под миокардитом понимают воспалительное заболевание миокарда инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммун-

ной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов — от бессимптомного течения до кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти [2]. КМП рассматриваются как заболевания миокарда неясной или генетической природы и включают гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), аритмогенную, рестриктивную КМП, а также неклассифицируемые формы, такие как некомпактный миокард (НКМ) левого желудочка (ЛЖ) [3].

Данный раздел кардиологии представляет большой интерес: при вводе соответствующих ключевых слов в строку поиска в международных по-

исковых системах видно, что за последнее десятилетие частота подобных запросов и публикаций возросла практически экспоненциально. Вместе с тем, сведения о распространенности миокардитов и КМП достаточно разнородны и сильно различаются в зависимости от популяций, на которых проводились эти исследования. Преимущественно — это данные национальных регистров, где фиксировалась причина госпитализации в стационар [4, 5]. При этом отсутствуют данные о частоте миокардита и КМП среди пациентов стационара кардиологического профиля. Эти сведения представляются нам особенно важными, поскольку позволяют повысить настороженность кардиологов в отношении диагностики миокардитов и КМП. К сожалению, миокардит нередко остается нераспознанным, и пациентов выписывают из кардиологических стационаров с диагнозом идиопатических нарушений ритма или синдрома ДКМП неясной этиологии, не уточняя нозологический диагноз.

Цель — установить частоту миокардита и первичных (генетически детерминированных) КМП среди пациентов кардиологического стационара.

Материал и методы

В исследование был включен 671 пациент отделения кардиологического профиля: 285 (42,5%) женщин и 386 (57,5%) мужчин, средний возраст $59,64 \pm 16,76$ лет. Больные наблюдались в отделении кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова в период с 08.07.2011г по 02.12.2019г. Из общего числа больных, госпитализированных в отделение за указанный период времени, случайным образом (при помощи генератора случайных чисел) было отобрано 5% историй болезни.

В исследовании анализировались пол, возраст, диагноз при поступлении, диагноз при выписке, частота расхождения диагноза при поступлении и диагноза при выписке. Диагнозы были классифицированы в 7 подгрупп: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), порок сердца, идиопатические нарушения ритма, КМП, миокардит и другое. В подгруппу “другое” вошли диагнозы, не соответствующие предыдущим 6 подгруппам. Помимо оценки частоты выявления миокардита, фиксировался его клинический вариант (аритмический, с развитием дилатации камер сердца, инфарктоподобный, ишемический и латентный). У всех пациентов также оценивались отсутствие или наличие сердечной недостаточности (СН) и нарушений ритма.

Диагноз миокардита ставился как морфологически, так и с применением неинвазивных методов обследования. У 22 больных диагноз миокардита установлен с применением эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) правого желудочка. У остальных диагностика миокардита осуществлялась при помощи алгоритма неинвазивной диагностики этого заболевания, который был разработан и валидирован в ФТК им. В. Н. Виноградова [6]. В основе данного алгоритма лежит комплексный анализ клинических данных пациента и неинвазивных маркеров миокардита. Оценивается наличие анамнестической

триады (связь дебюта заболевания сердца с перенесенной инфекцией; острое начало болезни; давность болезни <1 года), системных иммунных проявлений (сопутствующие заболевания с иммунным механизмом развития, такие как бронхиальная астма, экзема, васкулит и др.), типичных для миокардита изменений при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением, высоких титров антикардиальных антител. В качестве дополнительных признаков использовались отсроченное субэпикардальное накопление контрастного препарата при компьютерной томографии сердца и наличие генома кардиотропных вирусов в крови.

Диагноз аритмогенной КМП правого желудочка (АКПЖ) ставился в соответствии с модифицированными критериями 2010г [7]. ГКМП диагностировалась при наличии гипертрофии миокарда от ≥ 15 мм при любом методе визуализации в отсутствие других причин (в первую очередь, перегрузки давлением) [8]. Диагноз НКМ ЛЖ ставился на основании существующих визуальных критериев [9–12]. Наличие НКМ у большинства пациентов было подтверждено с помощью двух методов визуализации: эхокардиографии, МРТ сердца или мультиспиральной компьютерной томографии. Диагноз ДКМП ставился при наличии дилатаций камер сердца (как минимум, ЛЖ) со снижением фракции выброса <50% в отсутствие очевидных причин для этого, таких как ИБС, гипертония или пороки сердца [13]. Исходный диагноз ДКМП рассматривался как синдромный, его этиология описана в результатах исследования.

Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics v. 26.0. Дискретные переменные отображены в виде абсолютных значений и процентов. Непрерывные переменные представлены как среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратичное отклонение, т.к. распределение полученных значений было нормальным. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

Результаты

Структура диагноза при поступлении

Более половины (54%) пациентов были госпитализированы в отделение кардиологии по поводу ГБ — 217 (32%) и ИБС — 148 (22%), что в полной мере соответствует высокой частоте этих заболеваний в российской популяции. На третьем месте в структуре диагноза при поступлении стояли идиопатические нарушения ритма — 98 (15%). С диагнозами “кардиомиопатия” и “миокардит” поступили 76 (11%) и 62 (9%) больных, соответственно. Наименьшее количество больных, всего 5% ($n=34$), были направлены на стационарное лечение в связи с декомпенсацией пороков сердца. С заболеваниями, которые не относятся ни к одной из вышеперечисленных категорий, было госпитализировано 36 (6%) больных. Состав этой группы пациентов будет разобран в структуре диагноза при выписке, т.к. при поступлении у многих больных диагноз был не ясен (рисунок 1).

Структура диагноза при выписке

В результате обследования диагноз изменился у 132 (19,7%) пациентов.

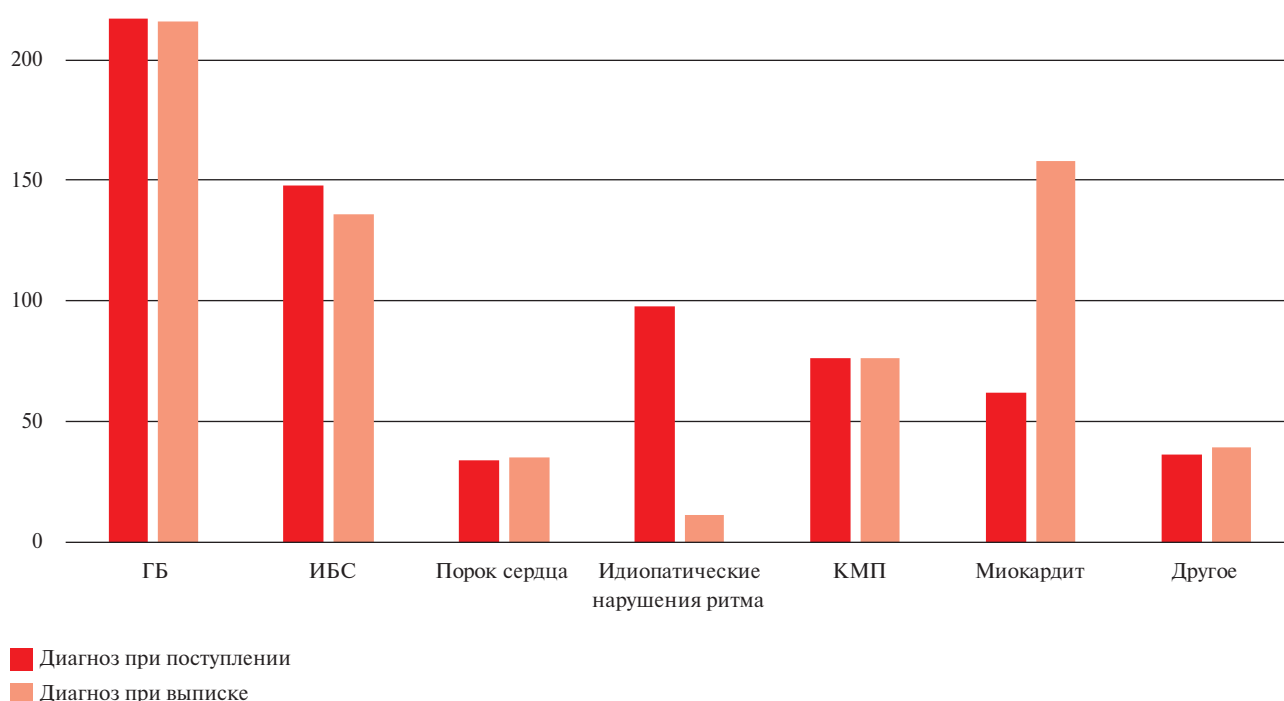


Рис. 1 Структура диагнозов среди пациентов кардиологического профиля.

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия.

При выписке из стационара частота ГБ, ИБС, КМП и пороков сердца существенно не поменялась. При этом состав групп пациентов с ИБС и ГБ остался прежним, в то время как состав группы КМП, несмотря на прежнее количество больных, изменился: у части пациентов был поставлен диагноз миокардит ($n=26$), кроме того, в данную группу вошел ряд пациентов, которые исходно были госпитализированы с диагнозом “идиопатические нарушения ритма” ($n=19$), ИБС ($n=2$), миокардит ($n=4$, из них у 2 пациентов миокардит сочетался с КМП), а также один пациент из категории “другое”.

Наиболее значимые изменения претерпела группа идиопатических аритмий. В результате развернутого диагностического поиска у 63 (64,3%) из них был выявлен миокардит, у 19 (19,4%) — различные КМП: НКМ ($n=8$), ГКМП ($n=4$), АКПЖ ($n=4$), рестриктивная КМП (РКМП) ($n=1$), антрациклиновая КМП ($n=1$), алкогольная ДКМП ($n=1$), у 1 (1,02%) — ГБ и у 1 (1,02%) — ИБС, которые были расценены как причины нарушения ритма. Кроме того, троим (3,06%) пациентам был поставлен диагноз, входящий в категорию “другое” (ТТР-амилоидоз ($n=2$), синдром предвозбуждения желудочков ($n=1$)). Таким образом, в результате комплексного обследования у 87 (88,78%) боль-



Рис. 2 Клинические варианты миокардитов.

ных была установлена этиология нарушений ритма и лишь у 11 (11,2%) больных они сохранили статус идиопатических.

Миокардит был диагностирован у 194 (28,9%) больных (рисунок 2). Средний возраст пациентов с миокардитом составил $50,55 \pm 14,6$ лет. Преобладали мужчины (60,8%), возраст мужчин и женщин составил $47,71 \pm 14,06$ и $54,95 \pm 14,44$ лет, соответственно ($p=0,001$). У 158 (81,4%) пациентов миокардит фигурировал в качестве основного диагноза, в остальных случаях он сочетался с другими заболеваниями, в основном, с различными КМП — 26 (13,4% от всех пациентов с миокардитом). СН присутствовала у 120 (61,9%) больных с миокардитом. Различные нарушения ритма регистрировались

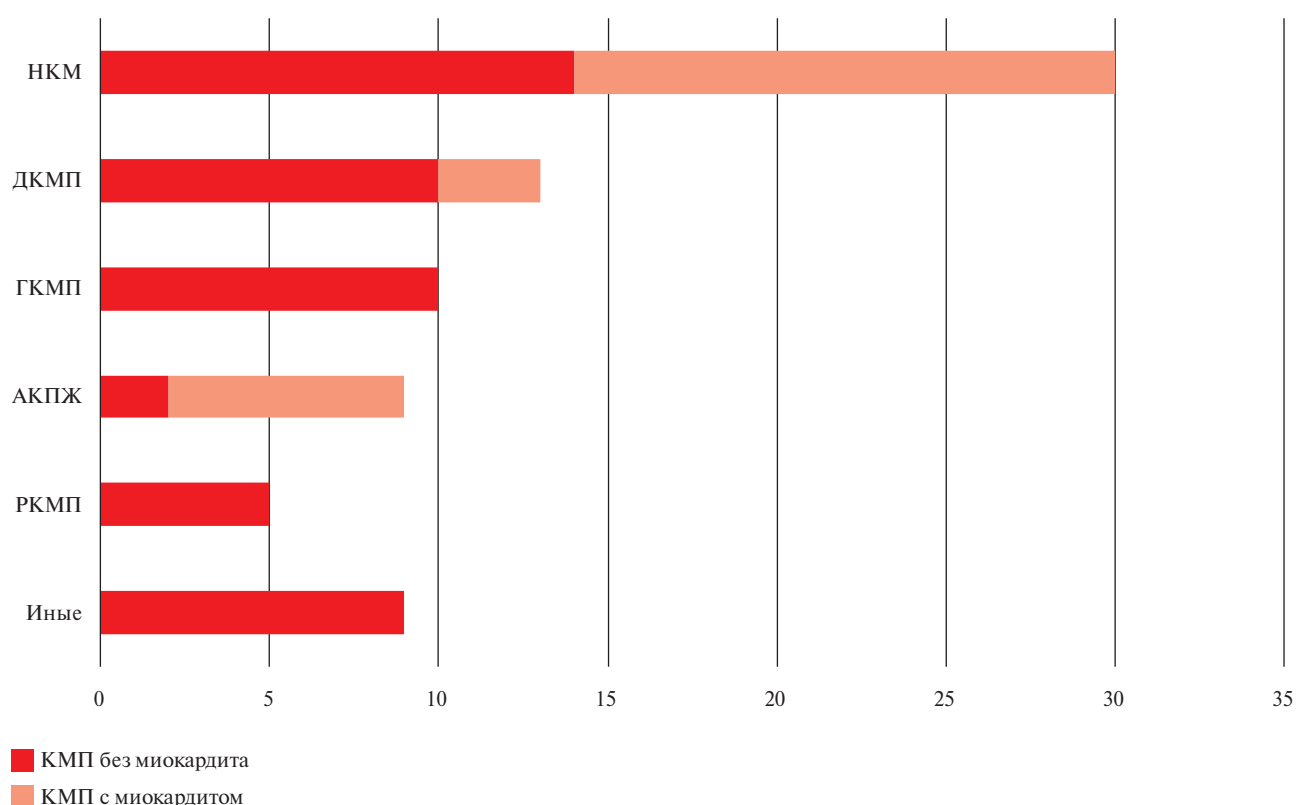


Рис. 3 Сочетание КМП и миокардита.

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, НКМ — некомпактный миокард, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

у 86,1% больных. Следует отметить, что пациенты с миокардитом отличались по возрасту от остальных больных, госпитализированных в кардиологическое отделение, они были достоверно моложе: $50,55 \pm 14,6$ vs $63,33 \pm 16,18$ лет ($p < 0,001$).

Аритмический вариант миокардита был самым многочисленным, на его долю приходится практически половина пациентов — 92 (47,4%). Среди них было несколько больше женщин — 50 (54,3%). Средний возраст больных в этой подгруппе составил $52,79 \pm 14,87$ лет (от 18 до 78 лет), причем женщины были старше, чем мужчины — $55,4 \pm 15,27$ vs $49,69 \pm 13,93$ лет ($p = 0,06$).

На втором месте по частоте шел миокардит с развитием синдрома ДКМП. Этот вариант был выявлен у 80 (41,2%) пациентов. Среди этих пациентов преобладали мужчины — 68 (85%). Средний возраст пациентов — $46,75 \pm 14,04$ лет (от 24 до 80 лет). Средний возраст пациентов женского пола $52,25 \pm 14,73$ год, а мужчин — $45,78 \pm 13,79$ лет, статистически достоверных различий по возрасту не обнаружено.

На третьем месте в структуре вариантов миокардита шел ишемический миокардит, на долю которого приходилось 8% ($n = 16$). Возраст больных был старше, чем в других подгруппах, и составил $55,67 \pm 14,7$ лет. Среди пациентов преобладали жен-

щины — 9 (60%). Средний возраст мужчин и женщин $53,17 \pm 18,26$ и $57,11 \pm 12,87$ лет, соответственно.

Среди различных вариантов миокардита присутствовали инфарктоподобный (2%), латентный (1%), а у одной пациентки, вошедшей в категорию “другое”, был диагностирован фибропластический эндомиокардит Лёффлера, подтвержденный морфологически.

Миокардит был морфологически верифицирован у 22 (11,3%) из 194 пациентов с миокардитом. Основной причиной проведения ЭМБ являлось развитие декомпенсированной хронической СН со сниженной фракцией выброса неясной этиологии — 17 (77,3%), также в ряде случаев ЭМБ была выполнена пациентам с резистентными к медикаментозной терапии идиопатическими нарушениями ритма — 4 (18,2%) и одному (4,5%) больному с подозрением на эозинофильный миокардит. По результатам проведенного исследования миокардит подтвердился у всех пациентов. Пациенты, которым для верификации миокардита выполнялась ЭМБ, были достоверно моложе, чем пациенты, миокардит которым был поставлен при помощи алгоритма неинвазивной диагностики — $44,12 \pm 14,33$ vs $51,43 \pm 14,51$ лет ($p = 0,028$), у них закономерно чаще присутствовала хроническая СН — 95,5 vs 57,6% ($p < 0,001$), а также достоверно чаще было диагно-

стировано сочетание миокардита и КМП — 27,3 vs 11,6% ($p=0,043$). По частоте нарушений ритма эти пациенты не различались — 86,4 vs 86,0% ($p>0,05$).

Диагноз “кардиомиопатия” при выписке был поставлен 76 (11,3%) пациентам. Их средний возраст составил $47,12 \pm 16,16$ лет, они были достоверно моложе остальных пациентов — $47,12 \pm 16,16$ vs $61,24 \pm 16,17$ ($p<0,001$). Более двух третей составили мужчины — 53 (69,7%), которые оказались достоверно моложе женщин: $43,89 \pm 15$ vs $54,57 \pm 16,58$ года. СН присутствовала у трех четвертей (76,3%, $n=58$), а нарушения ритма — у 85,5% ($n=65$) больных. Среди пациентов с КМП самыми многочисленными были больные с НКМ — 30 (39,5%). На втором месте ($n=13$; 17,1%) по частоте шли пациенты с ДКМП невоспалительной этиологии, которые не были отнесены к категории “миокардит”: у 8 из них была верифицирована первичная генетически детерминированная ДКМП, еще у 5 пациентов ДКМП имела токсическую этиологию. У 10 (13,2%) пациентов была диагностирована ГКМП, у 9 (11,8%) — АКПЖ и у 5 (6,6%) — РКМП. Еще у 9 (11,8%) человек в данной группе присутствовали иные КМП или сочетание нескольких КМП: ишемическая КМП ($n=3$), кардиомиопатия как проявление болезни накопления ($n=2$, в т.ч. 1 случай генетически верифицированной болезни Данона), антрациклиновая КМП, сочетание НКМ и АКПЖ ($n=2$), сочетание НКМ и ГКМП ($n=1$).

Отдельно оценивалось сочетание КМП с миокардитом (рисунок 3). Сопутствующий миокардит был обнаружен более чем у трети больных с КМП ($n=26$, 34,2%), составив 3,9% от общего числа пациентов. Среди 30 пациентов с НКМ у 16 (53,3%) человек присутствовал миокардит. Еще выше его процент был среди пациентов с АКПЖ: 7 (77,8%). Среди 8 пациентов с первичной ДКМП только у 1 (12,5%) больного был диагностирован миокардит, у 2 (40%) с ДКМП токсической этиологии присутствовали косвенные признаки сопутствующего воспаления. У обоих пациентов с сочетанием АКПЖ и НКМ было морфологически верифицировано наличие сопутствующего миокардита. У больных с ГКМП и РКМП данных за сопутствующий миокардит получено не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлена высокая частота миокардитов (28,9%) и КМП (11,3%) среди пациентов кардиологического профиля. Суммарная частота некоронарогенных заболеваний миокарда составила 40,2%. В перечень диагнозов при выписке мы не включали миокардиодистрофии, поскольку данный диагноз не был поставлен ни одному из пациентов в нашей выборке, если не

относить к этой группе заболеваний поражения миокарда токсической этиологии (алкогольная ДКМП, антрациклиновая КМП).

Полученную частоту встречаемости миокардитов сложно сопоставить с другими данными, поскольку популяции, в которых она оценивалась, очень разнородные. По данным 2017г в мире было зарегистрировано 1,8 млн пациентов с миокардитом, а число смертельных исходов данного заболевания составило 46,486 тыс. человек [14]. Частота выявления миокардита неуклонно растет, что связано с усовершенствованием подходов к его морфологической диагностике (иммуногистохимическое исследование) и с появлением неинвазивных методов, таких как МРТ сердца и использование различных биомаркеров. Число зарегистрированных случаев миокардита на 1 млн человек постепенно увеличилось с 95 в 2005г до 144 в 2014г [5]. В возрасте от 35 до 39 лет миокардит диагностируется с частотой 6,1 на 100 тыс. у мужчин и 4,4 на 100 тыс. у женщин. По нашим данным миокардит чаще встречался у мужчин. По данным литературы частота проведения ЭМБ для верификации миокардита в период с 1998 по 2013гг, несмотря на увеличение частоты этого заболевания, существенно не изменилась и даже продемонстрировала тенденцию к небольшому снижению (-0,15%), что также отражает вклад неинвазивных методов диагностики [15].

Из популяционных исследований известно, что миокардит является причиной СН у 4% пациентов, госпитализированных в стационар. В настоящем исследовании на долю миокардита в структуре причин СН приходится 22,9%. Есть данные о частоте выявления миокардита в терапевтических стационарах: среди этой группы пациентов она составляет порядка 10% [1], что немало с учетом того, насколько разнообразен контингент больных, госпитализируемых в отделение терапии. Среди пациентов ревматологических и инфекционных стационаров частота миокардита еще выше и достигает 20% [16]. С учетом этих данных полученная цифра в 28,9% представляется вполне реальной.

Поставить диагноз миокардита такому большому количеству пациентов позволил комплексный диагностический подход. Для верификации миокардита в 22 (11,3%) случаях применялась ЭМБ, в остальных случаях диагноз ставился при помощи комплексного алгоритма неинвазивной диагностики, описанного в разделе “Материалы и методы”, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Может показаться, что данный подход завышает число истинных случаев миокардита, однако это не так: в последние годы особое внимание уделяется именно неинвазивным методам диагностики миокардита, поскольку ЭМБ далеко не всегда доступна даже в самых оснащенных клиниках. В Европейском регистре кардиомиопа-

тий и миокардитов, предварительные результаты которого были озвучены на Европейском конгрессе кардиологов в 2019г, миокардит был верифицирован морфологически только у 38,2% пациентов. В остальных случаях диагноз был поставлен на основании клинических критериев миокардита и/или данных МРТ, что предусмотрено действующими рекомендациями по диагностике миокардита [2].

Сложность постановки диагноза “миокардит” связана с многообразием и, одновременно, неспецифичностью его клинических проявлений. Для успешной диагностики следует не только помнить об этом заболевании, но и успешно идентифицировать группы риска пациентов, у которых высока вероятность наличия миокардита. Это не только острое начало, анамнестическая связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и наличие системных иммунных проявлений, но и отдельные фенотипы пациентов. Среди клинических форм миокардита в настоящем исследовании с большим отрывом преобладали аритмический вариант миокардита (47,4%) и миокардит с развитием ДКМП (41,2%). Существенное изменение структуры диагноза при поступлении в пользу миокардита отмечено, в первую очередь, в подгруппе с идиопатическими нарушениями ритма (миокардит диагностирован у 64,3% пациентов). Это свидетельствует об особой настороженности в отношении миокардита при обследовании пациентов с нарушениями ритма и/или синдромом ДКМП неясной этиологии. Существенно реже встречались другие варианты миокардита, такие как ишемический, инфарктоподобный или латентный. Иногда на первый взгляд очевидный дифференциальный диагноз ИБС и миокардита тоже может представлять существенные сложности. Среди проанализированных историй болезни был случай сочетания миокардита и ИБС, при котором состояние пациентки дважды было ошибочно расценено: в первый раз ИБС была интерпретирована как основное заболевание, однако был упущен диагноз активного миокардита, во второй раз прогрессирование ИБС было расценено как обострение миокардита [17].

Что касается частоты КМП, то распространенность этой группы заболеваний в популяции и, тем более, среди пациентов кардиологического стационара, доподлинно неизвестна. Подобные сведения представлены по каждому конкретному типу КМП и, опять-таки, сильно разнятся в зависимости от выборки пациентов, на которой проводилось исследование. В настоящей работе частота КМП составила 11,3% от всех кардиологических пациентов, что практически вдвое меньше, чем частота миокардита. В Европейском регистре кардиомиопатий и миокардитов ситуация была обратная: в ходе включения пациентов в регистр было достаточно быстро набрано ~3 тыс. пациентов с КМП, в то время как запланированных 600 пациентов с мио-

кардитами так и не удалось набрать, на момент представления данных их число не достигло и 500 человек (n=472). Вероятно, большее количество пациентов с миокардитом в нашем стационаре обусловлено применением комплексного подхода к его диагностике, основанного на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных.

По частоте отдельных КМП наши данные в целом не противоречат мировым. Самым многочисленным вариантом из КМП у пациентов кардиологического стационара стал НКМ (39,5%). В общей популяции взрослых, согласно ряду исследований, НКМ также стоит на первом месте среди КМП: его частота достигает 1,3% [18]. Далее в структуре КМП пациентов кардиологического стационара идет ДКМП невоспалительной этиологии (17,1%). При этом НКМ также часто протекал с фенотипом ДКМП. Частота непосредственно данного этиологического варианта ДКМП не изучалась ни в общей популяции, ни среди пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар. На третьем месте — ГКМП, частота которой в популяции варьирует от 1:200 до 1:500 человек [19]. Частота ГКМП среди пациентов кардиологического профиля с КМП в нашем исследовании составила 13,2%. АКПЖ стоит на четвертом месте в структуре КМП (11,8%) и не сильно отстает от ГКМП, являясь закономерным отражением того, что частота этой КМП в популяционных исследованиях нередко занижена из-за объективных трудностей в диагностике этого заболевания, однако может достигать 1:1000, что вполне сопоставимо с ГКМП [20, 21]. Далее закономерно идет самая редкая из КМП — рестриктивная (6,6%), истинная частота которой, в связи с небольшой распространенностью, не установлена.

Признаки СН отмечены у трех четвертей пациентов, а нарушения ритма присутствовали у >85% больных с КМП. Таким образом, наличие нарушений ритма и СН с неочевидной этиологией требуют исключения не только миокардита, но и КМП. Более того, нельзя исключить сочетание этих двух заболеваний.

Наличие одновременно КМП и миокардита в настоящем исследовании диагностировано у 26 пациентов, что составляет треть от пациентов с КМП и 3,9% от общей выборки. Эти пациенты представляют особый интерес. Известно, что генетически измененный миокард может являться благоприятным субстратом для присоединения миокардита, а воспаление, в свою очередь, способствует прогрессированию КМП [22-24]. При АКПЖ частота сопутствующего миокардита превышает 70%, показано, что миокардит утяжеляет течение этой КМП, а его адекватное лечение достоверно улучшает прогноз [25]. В нашей выборке частота миокардита при АКПЖ была близка к этим данным и составила 77,8%. При НКМ также показана не-

сомненная роль сопутствующего миокардита. При данной КМП он встречается более чем у половины пациентов и негативно сказывается на течении и исходах заболевания [26]. Аналогичная цифра (53,3%) получена и при анализе нашей когорты пациентов. ДКМП нередко является следствием миокардита, однако при первичной, генетически детерминированной ДКМП, присоединение миокардита может также иметь значение.

Мутации в генах *DMD* и *DYSF* за счет нарушения структуры мембран кардиомиоцитов делают миокард в большей степени подверженным инфицированию кардиотропными вирусами [27]. В свою очередь, присоединение к первичной ДКМП миокардита способствует быстрому прогрессированию систолической дисфункции и может привести к гибели пациентов [28]. В описанной выборке миокардит присутствовал лишь у 1 из 8 пациентов с первичной ДКМП. При ГКМП данных о сопутствующем миокардите в литературе меньше, но в одном исследовании было наглядно показано, что у пациентов с декомпенсированной СН миокардит встречается достоверно чаще, чем у пациентов с ГКМП без проявлений недостаточности кровообращения [29]. В нашей группе пациентов не было ни одного случая сочетания ГКМП и миокардита; это свидетельствует о том, что для данной КМП менее типично присоединение миокардита, хотя, отчасти, это может быть обусловлено относительно небольшим размером выборки.

Помимо присоединения миокардита к уже имеющейся КМП описана и обратная ситуация, когда у детей с острым миокардитом при ДНК-диагностике были обнаружены мутации в генах, ответственных за развитие различных КМП [30]. Взаимное влияние генетической основы и воспаления представляется единым континуумом, требующим дальнейшего изучения.

Наконец, сочетание сразу нескольких КМП и миокардита у одного пациента не является казуистически редким и такой вариант также должен приниматься во внимание при постановке нозологического диагноза. Ранее была описана серия слу-

чаев сочетания АКПЖ и НКМ. Миокардит присутствовал у 88,9% этих пациентов [31].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Сюда относится возможная ошибка выборки, поскольку анализировались не абсолютно все истории болезни в нашем стационаре, а лишь определенная часть. Тем не менее, истории болезни отбирались случайным образом, что повышает репрезентативность выборки. Еще одним ограничением является то, что кардиологическое отделение, на базе которого проводилось исследование, является своего рода экспертным центром, куда обращаются не только первичные пациенты, но и больные, которым не был поставлен диагноз в городских больницах в Москве и в регионах России, что может проводить к некоторым статистическим смещениям в сторону увеличения частоты болезней миокарда. Вместе с тем, если пациентам не был поставлен диагноз заболевания миокарда при обследовании в отделениях кардиологического профиля при предыдущих госпитализациях, это лишь подчеркивает важность комплексного обследования пациента.

Заключение

Частота некоронарогенных заболеваний миокарда среди пациентов кардиологического стационара высока и составляет 40,2%. Миокардит диагностирован у 28,9%, КМП у 11,3%, а сочетание КМП и миокардита у 3,9% пациентов. В результате обследования диагноз, поставленный при поступлении, изменился у 132 (19,7%) пациентов.

Наличие у пациентов идиопатических нарушений ритма, СН или синдрома ДКМП неочевидной этиологии может быть проявлением некоронарогенных заболеваний миокарда, что требует проведения тщательного комплексного обследования, направленного в т.ч. на верификацию или исключение миокардита.

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

Литература/References

1. Paleev NR, Paleev FN. Non-coronary myocardial disease and its classification. Russian Journal of Cardiology. 2009;(3):5-9. (In Russ.) Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. Российский кардиологический журнал. 2009;(3):5-9.
2. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
4. Shah Z, Mohammed M, Vuddanda V, et al. National Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis. Am J Cardiol. 2019;124(1):131-6. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.036.
5. Pahuja M, Adegala O, Mishra T, et al. Trends in the Incidence of In-Hospital Mortality, Cardiogenic Shock, and Utilization of Mechanical Circulatory Support Devices in Myocarditis (Analysis of National Inpatient Sample Data, 2005-2014). J Card Fail. 2019;25(6):457-67. doi:10.1016/j.cardfail.2019.04.012.
6. Blagova OV, Osipova YuV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in com-

- parison with myocardial biopsy examination: a non-invasive diagnostic algorithm. Therapeutic archive. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
7. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Eur Heart J. 2010;31(7):806-14. doi:10.1161/circulationaha.108.840827.
8. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):e159-240. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.045.
9. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. Circulation. 1990;82(2):507-13. doi:10.1161/01.cir.82.2.507.
10. Jenni R, Oechslin E, vander Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. Heart. 2007;93(1):11-5. doi:10.1136/hrt.2005.082271.
11. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(1):91-100. doi:10.1016/S0894-7317(03)00514-5.
13. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016;37(23):1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
14. Dai H, Lotan D, Much AA, Younis A, et al. Global, Regional, and National Burden of Myocarditis and Cardiomyopathy, 1990-2017. Front Cardiovasc Med. 2021;8:610989. doi:10.3389/fcvm.2021.610989.
15. Elbadawi A, Elgendy IY, Ha LD, et al. National Trends and Outcomes of Endomyocardial Biopsy for Patients with Myocarditis: From the National Inpatient Sample Database. J Card Fail. 2018;24(5):337-41. doi:10.1016/j.cardfail.2018.03.013.
16. Deryugin MV, Boitsov SA. Chronic myocarditis. SPb.: ELBI SPb, 2005. 287 p. (In Russ.) Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 287 с. ISBN: 5-93979-118-2.
17. Blagova OV, Nedostup AV. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). Russian Journal of Cardiology. 2014;(5):13-22. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). Российский кардиологический журнал. 2014;(5):13-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-13-22.
18. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. J Am Coll Cardiol. 2000;36(2):493-500. doi:10.1016/S0735-1097(00)00755-5.
19. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(7):655-68. doi:10.1056/NEJMr1710575.
20. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. Int J Cardiol. 2004;97(3):499-501. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.037.
21. Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. Clin Res Cardiol. 2011;100(5):383-94. doi:10.1007/s00392-011-0295-2.
22. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, et al. Complex roads from genotype to phenotype indilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2018;114(10):1287-303. doi:10.1093/cvr/cvy122.
23. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Heart Rhythm. 2015;12(4):766-73. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.001.
24. Fontaine GH, Andreoletti L, Redheuil A. Genetics of myocarditis in cardiomyopathies. Heart Rhythm. 2015;12(4):774-5. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.011.
25. Blagova OV, Lutokhina YA, Kogan EA, et al. Myocarditis in arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy of the right ventricle: frequency, role in phenotype formation, treatment results. Clinical and Experimental Surgery. Journal of Academician B.V. Petrovsky. 2020;8(3):59-72. (In Russ.) Благова О.В., Лутохина Ю.А., Коган Е.А. и др. Миокардит при аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020;8(3):59-72. doi:10.33029/2308-1198-2020-8-3-59-72.
26. Blagova OV, Pavlenko EV, Varionchik E, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: diagnostics, management and influence on outcomes. Russian Journal of Cardiology. 2018;(2):44-52. (In Russ.) Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В. и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. Российский кардиологический журнал. 2018;(2):44-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-44-52.
27. Wang C, Wong J, Fung G, et al. Dysferlin deficiency confers increased susceptibility to coxsackievirus-induced cardiomyopathy. Cell Microbiol. 2015;17(10):1423-30. doi:10.1111/cmi.12473.
28. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. BMC Neurology. 2010;10(33). doi:10.1186/1471-2377-10-33.
29. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. Eur Heart J. 2007;28(6):733-40. doi:10.1093/eurheartj/ehl525.
30. Belkaya S, Kontorovich AR, Byun M, et al. Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017;69(13):1653-65. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.043.
31. Lutokhina YA, Blagova OV, Shestak AG, et al. Combination of arrhythmogenic right ventricular dysplasia and noncompact left myocardium as a special form of cardiomyopathy: clinic, diagnosis, genetic nature, course. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2020;75(6):594-604. (In Russ.) Лутохина Ю.А., Благова О.В., Шестак А.Г. и др. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение. Вестник Российской академии наук. 2020;75(6):594-604. doi:10.15690/vramn1245.

Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде

Салямова Л. И., Хромова А. А., Квасова О. Г., Коренкова К. Н., Полежаева К. Н., Донецкая Н. А., Павленко К. И.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Пенза, Россия

Цель. Изучение гиполипидемического и плейотропных вазопротективных эффектов аторвастатина в зависимости от достижения целевого уровня (ЦУ) холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 48 нед. наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 125 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, по результатам рандомизации получавших аторвастатин 40 или 80 мг/сут. 48 нед. На 7-9 сут., через 24, 48 нед. проводили биохимический анализ крови, эхокардиографию, исследование сонных артерий технологией высокочастотного сигнала и эндотелиальной функции. Обследуемых разделили на группы: высокоэффективной терапии (ВЭТ) — 41 пациент, достигший ЦУ ХС ЛНП на контрольных визитах; относительно эффективной (ОЭТ) — 35 больных, достигших ЦУ на одном визите; недостаточно эффективной (НЭТ) — 49 человек, не достигших ЦУ ХС ЛНП. При статистической обработке данных за достоверные принимали значения $p < 0,05$.

Результаты. Обнаружено уменьшение частоты выявления повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида в группах ВЭТ с 41,5 до 17% ($p < 0,01$), ОЭТ с 48,6 до 23% ($p < 0,01$), без динамики в группе НЭТ. Скорость клубочковой фильтрации в группе НЭТ снизилась на 8% ($p < 0,01$). В группе ВЭТ выявлено уменьшение артериального эластанса на 9,4%, толщины комплекса интима-медиа на 9,9%, снижение частоты отрицательной и прирост положительной реакции по индексу реактивности ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты демонстрируют важность достижения ЦУ ХС ЛНП для максимально благоприятной динамики мозгового натрийуретического пептида, структурно-функциональных характеристик артериальной системы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аторвастатин, плейотропные эффекты, холестерин, липопротеины низкой плотности, толщина комплекса интима-медиа, левожелудочково-артериальное сопряжение, эндотелиальная функция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/12-2021

Рецензия получена 23/02-2022

Принята к публикации 17/03-2022



Для цитирования: Салямова Л. И., Хромова А. А., Квасова О. Г., Коренкова К. Н., Полежаева К. Н., Донецкая Н. А., Павленко К. И. Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3157. doi:10.15829/1728-8800-2022-3157. EDN YCRACC

Pleiotropic vasoprotective effects of high-dose atorvastatin therapy in the context of achieving the target low-density lipoprotein cholesterol in patients after myocardial infarction

Salyamova L. I., Khromova A. A., Kvasova O. G., Korenkova K. N., Polezhaeva K. N., Donetskaya N. A., Pavlenko K. I.
Penza State University. Penza, Russia

Aim. To study the lipid-lowering and pleiotropic vasoprotective effects of atorvastatin depending on the achievement of the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level in patients after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 48-week follow-up period.

Material and methods. A total of 125 patients with STEMI, randomized to receive atorvastatin 40 or 80 mg per day for 48 weeks, were examined. On days 7-9, after 24, 48 weeks, we performed biochemical blood tests, echocardiography, as well as assessed the carotid arteries

and endothelial function. The subjects were divided into the following groups: high-efficiency therapy (HET) — 41 patients who reached target LDL-C at control visits; moderate-efficiency therapy (MET) — 35 patients who achieved target LDL-C at one visit; low-efficiency therapy effective (LET) — 49 people who did not reach the target LDL-C. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. A decrease in detection rate of an elevated brain natriuretic peptide was found in HET group from 41,5 to 17% ($p < 0,01$) and in MET

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: l.salyamova@yandex.ru

Тел.: +7 (962) 472-67-84

[Салямова Л. И. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-7130-0316, Хромова А. А. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-7239-6620, Квасова О. Г. — старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7008-6995, Коренкова К. Н. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7117-0937, Полежаева К. Н. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4227-4638, Донецкая Н. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6423-6889, Павленко К. И. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-9409-3484].

group from 48,6 to 23% ($p<0,01$), while no changes in the LET were revealed. The glomerular filtration rate in the LET group decreased by 8% ($p<0,01$). In the HET group, a decrease in arterial elastance by 9,4%, intima-media thickness by 9,9%, a decrease in the frequency of a negative response and an increase in a positive response ($p<0,05$) were revealed.

Conclusion. The results demonstrate the importance of achieving target LDL-C for the most favorable dynamics of brain natriuretic peptide, structural and functional characteristics of the arterial system.

Keywords: myocardial infarction, atorvastatin, pleiotropic effects, cholesterol, low-density lipoproteins, intima-media thickness, left ventricular-arterial junction, endothelial function.

Relationships and Activities: none.

Salyamova L. I.* ORCID: 0000-0001-7130-0316, Khromova A. A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Kvasova O. G. ORCID: 0000-0001-7008-6995,

Korenkova K. N. ORCID: 0000-0001-7117-0937, Polezhaeva K. N. ORCID: 0000-0002-4227-4638, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889, Pavlenko K. I. ORCID: 0000-0002-9409-3484.

*Corresponding author: l.salyamova@yandex.ru

Received: 13/12-2021

Revision Received: 23/02-2022

Accepted: 17/03-2022

For citation: Salyamova L. I., Khromova A. A., Kvasova O. G., Korenkova K. N., Polezhaeva K. N., Donetskaya N. A., Pavlenko K. I. Pleiotropic vasoprotective effects of high-dose atorvastatin therapy in the context of achieving the target low-density lipoprotein cholesterol in patients after myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3157. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3157. EDN YCRACC

БЭТ — высокоэффективная терапия, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, ИРе — индекс реактивности, ЛВП — липопротеины высокой плотности ЛЖ — левый желудочек, ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОСА — общие сонные артерии, ОЭТ — относительно эффективная терапия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗ — ультразвуковой, ХС — холестерин, ХС нелВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЦУ — целевой уровень, ЭФ — эндотелиальная функция, BNP — мозговой натрийуретический пептид, BSA — body surface area (площадь поверхности тела), Еа — артериальный эластанс, Еес — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, Еа/Еес — индекс ЛЖАС.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Статины являются обязательным компонентом фармакотерапии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
- Помимо гипوليлипидемического действия аторвастатин оказывает множество плеiotропных эффектов.

Что добавляют результаты исследования?

- Достижение и поддержание целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне терапии аторвастатином в течение 48 нед. сопровождается уменьшением мозгового натрийуретического пептида, улучшением эндотелиальной функции.
- Только высокоэффективное лечение аторвастатином способствует максимально выраженному уменьшению толщины комплекса интима-медиа и показателей жесткости общих сонных артерий, снижению артериального эластанса.

Key messages

What is already known about the subject?

- Statins are an essential component of pharmacotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.
- In addition to the lipid-lowering effect, atorvastatin has many pleiotropic effects.

What might this study add?

- Achievement and maintenance of target low-density lipoprotein cholesterol levels during 48-week atorvastatin therapy accompanied by a decrease in brain natriuretic peptide and an improvement in endothelial function.
- Only high-efficiency atorvastatin therapy contributes to the most pronounced decrease in intima-media thickness and the stiffness of common carotid arteries, and a decrease in arterial elastance.

Введение

Несмотря на несомненные успехи медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин смерти взрослого населения в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2016г на долю кардиоваскулярной патологии пришлось 17,9 млн смертей — 43,7% всех причин. В первом десятилетии XXI века наблюдалось прогрессирующее снижение стандартизованных по возрасту коэффициентов прежде-

временной смертности от основных неинфекционных заболеваний, но в последующем произошло значительное замедление данного процесса [1, 2].

Нередко ССЗ развиваются у лиц трудоспособного возраста. В России в 2014г смертность от болезней системы кровообращения составила 19,4% умерших от всех причин в возрасте 35-39 лет и 41,6% в возрасте 55-59 лет [3]. В свою очередь, увеличивающаяся продолжительность жизни населения и высокая распространенность ССЗ со-

проводятся ростом показателей инвалидности, накладывая серьезное социально-экономическое бремя на систему здравоохранения и экономику страны в целом. Поэтому внедрены и активно проводятся программы первичной и вторичной профилактики ССЗ [4].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) являются одной из основных групп препаратов для лечения пациентов с заболеваниями атеросклеротического генеза, в т.ч. ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым инфарктом миокарда (ИМ) [5]. Механизм действия статинов связан с селективным блокированием фермента, участвующего в превращении 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат — предшественник холестерина (ХС). Как следствие, происходит экспрессия рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) в гепатоцитах для восстановления внутриклеточного дефицита с последующим снижением концентрации ХС ЛНП в крови [6].

Помимо прямого гиполипидемического действия статины оказывают важные плеiotропные эффекты. В ряде рандомизированных клинических исследований была продемонстрирована роль статинов в снижении сердечно-сосудистой смертности, что вызвало большой интерес к обоснованию полученного эффекта и детальному изучению дополнительных положительных свойств этих препаратов у разных категорий больных [7]. Однако влияние статинов на структурно-функциональные свойства артерий изучено недостаточно. Остается неясным, какие именно звенья вазопротекции обусловлены улучшением липидного профиля, дозозависимым эффектом, а какие плеiotропным действием препаратов [8].

К настоящему моменту большая доказательная база плеiotропных эффектов получена на фоне лечения аторвастатином. Препарат оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, улучшает эндотелиальную функцию (ЭФ), стабилизирует атеросклеротические бляшки, влияет на тромбоз [6].

Вместе с тем, безусловный интерес представляет анализ взаимосвязи между достижением целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП и вазопротективным действием аторвастатина в различных участках артериального русла. Изучение указанных аспектов статинотерапии может способствовать углублению представлений о значении этой группы лекарственных средств в первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Цель настоящего исследования состояла в изучении гиполипидемического и плеiotропных вазопротективных эффектов аторвастатина в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в течение 48 нед. наблюдения.

Материал и методы

Рандомизированное одноцентровое открытое проспективное клиническое исследование проводили на кафедре “Терапия” ФГБОУ ВО “Пензенский государственный университет” (ПГУ) [9]. Протокол зарегистрирован Локальным этическим комитетом ПГУ. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Критерии включения: ИМпST, подтвержденный электрокардиографией, диагностически значимым повышением тропонина I, коронароангиографией [5, 10]; гемодинамически значимый стеноз только одной коронарной артерии при окклюзии других артерий <50%, ствола левой венечной артерии <30%; возраст больных 35-65 лет.

Критериями не включения являлись: сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа, требующий терапии инсулином; повторный или рецидивирующий ИМ; активные заболевания печени или повышение активности “печеночных” ферментов неясного генеза; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; тяжелая сопутствующая патология; индивидуальная непереносимость статинов.

Всего в исследование включен 141 больной. Завершили 48 нед. наблюдения 125 (88,7%) человек. Причины выбывания из исследования: один пациент умер в остром периоде ИМ из-за разрыва сердечной мышцы; один больной умер на 10 мес. из-за отека легких (по данным аутопсии). Три пациента переехали в другой город; 11 человек прекратили наблюдение по причине низкой приверженности.

Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 8,8$ лет. Среди больных преобладали мужчины — 109 (87,2%) человек. В первые 24-96 ч от индексного события больных рандомизировали методом генерации случайных чисел в две группы: 1 группа получала аторвастатин в дозе 80 мг/сут. (n=61), 2 группа — в дозе 40 мг/сут. (n=64). Продолжительность терапии составила 48 нед., на протяжении которых больные обеспечивались препаратом.

На 7-9 сут. от начала заболевания, через 24 и 48 нед. лечения проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование на фоне фармакотерапии согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМпST [5].

В биохимическом анализе крови определяли уровни общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, мозгового натрийуретического пептида (BNP), С-реактивного белка (СРБ), креатинина с помощью аппарата OLYMPUS AU400 (“Olympus Corporation”, Япония). В дальнейшем рассчитывали уровень ХС ЛНП по формуле Фридвальда и ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС неЛВП), представляющего собой разность между ОХС и ХС ЛВП [11], а также скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI.

Стандартную эхокардиографию и перечисленные ниже исследования выполняли на ультразвуковом (УЗ) сканере MyLab (“Esaote”, Италия).

Взаимодействие левого желудочка (ЛЖ) и артериального русла изучали с расчетом следующих показателей: Ea — артериальный эластанс, Ea/BSA — артериальный эластанс, приведенный к площади поверхности тела; Ees — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, Ees/BSA — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, приведенный к площади поверхно-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп ВЭТ, ОЭТ и НЭТ

Показатели	ВЭТ (n=41)	ОЭТ (n=35)	p ₁₋₂	НЭТ (n=49)	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2		3		
Возраст, лет	51,3±7,9	51,5±8,4	0,432	50,8 (43; 59)	0,295	0,528
Мужчины, n (%)	39 (95,1)	31 (88,6)	0,567	42 (85,7)	0,943	0,601
Женщины, n (%)	2 (4,9)	4 (11,4)	0,613	7 (14,3)	0,785	0,484
Рост, см	174,5±7,2	173,1±9,1	0,702	171,8±6,7	0,372	0,649
Масса тела, кг	86,2±13,8	81,8±13,1	0,072	79,2±11,5	0,113	0,356
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1±4,0	27,2±3,4	0,218	26,8 (24; 28,8)	0,592	0,527
ОХС, ммоль/л	6,4 (5,9; 6,9)	6,2 (5,5; 6,9)	0,519	5,6 (5,2; 5,9)	0,017	0,036
ХС ЛНП, ммоль/л	4,6 (4,2; 5,1)	4,0 (3,6; 4,4)	0,009	3,6 (3,3; 3,9)	0,0001	0,102
ФВ ЛЖ, %	47,2 (45; 49,4)	49 (46,3; 51,8)	0,294	51,5 (49; 54)	0,036	0,156
САД, мм рт.ст.	116±10,2	116±10,1	0,448	115 (110; 124)	0,753	0,359
ДАД, мм рт.ст.	75±6,9	73 (70; 80)	0,536	74 (70; 80)	0,604	0,599
ЧСС, уд./мин	68±6,3	73 (65; 71)	0,739	68 (64; 71)	0,591	0,481
Медикаментозное лечение						
Статины (аторвастатин), n (%)	41 (100)	35 (100)	1,000	49 (100)	1,000	1,000
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	41 (100)	35 (100)	1,000	49 (100)	1,000	1,000
β-адреноблокаторы, n (%)	34 (83)	28 (80)	0,737	40 (82)	0,901	0,817
Ингибиторы АПФ или сартаны, n (%)	33 (80,5)	30 (86)	0,524	39 (80)	0,953	0,476
Антагонисты кальция, n (%)	4 (9,7)	1 (3)	0,241	5 (8)	0,777	0,338

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, при неправильном — Me (Q25%; Q75%); достоверные различия выделены жирным шрифтом. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ВЭТ — высокоэффективная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОХС — общий холестерин, ОЭТ — относительно эффективная терапия, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

сти тела; Ea/Ees — индекс левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) [12].

Локальную жесткость общих сонных артерий (ОСА) определяли УЗ методом технологией высокочастотного сигнала RF. Регистрировали толщину комплекса интимамедиа (ТКИМ), коэффициент поперечной растяжимости DC , индексы жесткости α и β .

ЭФ оценивали по результатам УЗ исследования плечевой артерии с помощью пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией по модифицированной методике Celermajer D [13]. Определяли потокозависимую вазодилатацию и индекс реактивности (ИРе).

Обработку полученных в исследовании результатов проводили с использованием лицензионной версии программы Statistica 13.0 ("StatSoft Inc.", США). Симметричное распределение значения показано средней величиной и стандартным отклонением ($M \pm SD$), оценку связанных и несвязанных выборок проводили критерием Стьюдента. Значения, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75); для изучения несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни, для связанных — тест Вилкоксона. При сопоставлении качественных признаков использовали критерий χ^2 для несвязанных выборок, критерий МакНемара — при парном сравнении. Для оценки динамики показателей применяли метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с применением критерия Ньюмена-Кейлса. Значения представлены с 95% доверительным интервалом. В качестве порога статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Во время проведения исследования действовали согласно Российским рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена VI пересмотра, поэтому ЦУ ХС ЛНП считали значения $< 1,5$ ммоль/л и/или снижение $\geq 50\%$ от исходных показателей при уровне 1,5-3,5 ммоль/л [14].

Для оценки лабораторных и инструментальных параметров все обследуемые были ретроспективно разделены на группы. Включение в первую группу ($n=41$) — высокоэффективной терапии (ВЭТ) обуславливалось достижением ЦУ ХС ЛНП на обоих контрольных визитах. Во вторую группу ($n=35$) — относительно эффективной терапии (ОЭТ) вошли пациенты, у которых достижение ЦУ показателя диагностировалось только через 24 или 48 нед. наблюдения. Третью группу ($n=49$) — недостаточно эффективной терапии (НЭТ) составили больные, не достигшие ЦУ ХС ЛНП. Сравнимые лица не отличались по возрасту, полу и ряду показателей (таблица 1). В анализируемых группах проводилась сопоставимая фармакотерапия на протяжении всего периода наблюдения в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с ИМпСТ [5].

В группе ВЭТ 26 (63,4%) человек принимали аторвастатин в дозе 80 мг и 15 (36,6%) пациентов — в дозе 40 мг; в группе ОЭТ — 16 (45,7%) и 19 (54,3%)

больных, в группе НЭТ — 19 (38,8%) и 30 (61,2%) человек, соответственно. Лечение аторвастатином в указанных дозах было фиксированным на протяжении всего периода наблюдения и не предполагало титрации дозы, а также проведения комбинированной терапии в соответствии с использовавшимися в период включения больных стандартами оказания помощи при ИМпСТ^{1, 2}.

Динамика липидных показателей

При анализе показателей липидного профиля на 7-9 сут. выявлены более высокие значения ОХС в группе ВЭТ и ОЭТ по сравнению с группой НЭТ ($p<0,05$). Уровень ХС ЛНП оказался наибольшим в группе ВЭТ в отличие от сравниваемых групп ($p<0,01$). Оценка динамики липидного профиля у пациентов группы ВЭТ выявила снижение уровня ОХС через 24 нед. на 48,4% и спустя 48 нед. на 45,3% ($p<0,01$) за счет уменьшения концентрации в крови ХС ЛНП на 63 и 61%, соответственно ($p<0,01$). В группе ОЭТ через 24 и 48 нед. выявлено снижение ОХС на 37,1 и 35,5% ($p<0,01$) за счет уменьшения уровня ХС ЛНП на 47,5 и 45% ($p<0,01$). В 3-й группе наблюдалась наименее выраженная динамика вышеперечисленных показателей: уровень ОХС снизился на 26,8-21,4%, ХС ЛНП на 33,3-27,8%, соответственно, через 24-48 нед. наблюдения ($p<0,01$).

Сравниваемые лица не различались по значениям ХС ЛВП на 7-9 сут. от начала заболевания. В группе ВЭТ зарегистрировано снижение уровня ХС ЛВП на 16,7% ($p<0,01$) к 24 нед. наблюдения (с 1,2 до 1,0 ммоль/л) с последующим повышением до 1,1 ммоль/л к 48 нед. В группах сравнения достоверной динамики показателей ХС ЛВП на протяжении всего периода наблюдения не выявлено (рисунок 1).

При анализе уровня ХС неЛВП значения $\geq 2,2$ ммоль/л в группе ВЭТ на 7-9 сут. зарегистрированы у 36 (87,8%) человек. На фоне эффективной липидснижающей терапии зарегистрировано снижение частоты выявления повышенного уровня этого показателя: через 24 нед. — у 15 (36,6%) пациентов ($p<0,05$) и через 48 нед. — у 17 (41,5%) человек ($p<0,05$). У пациентов группы ОЭТ исходно повышенные значения ХС неЛВП отмече-

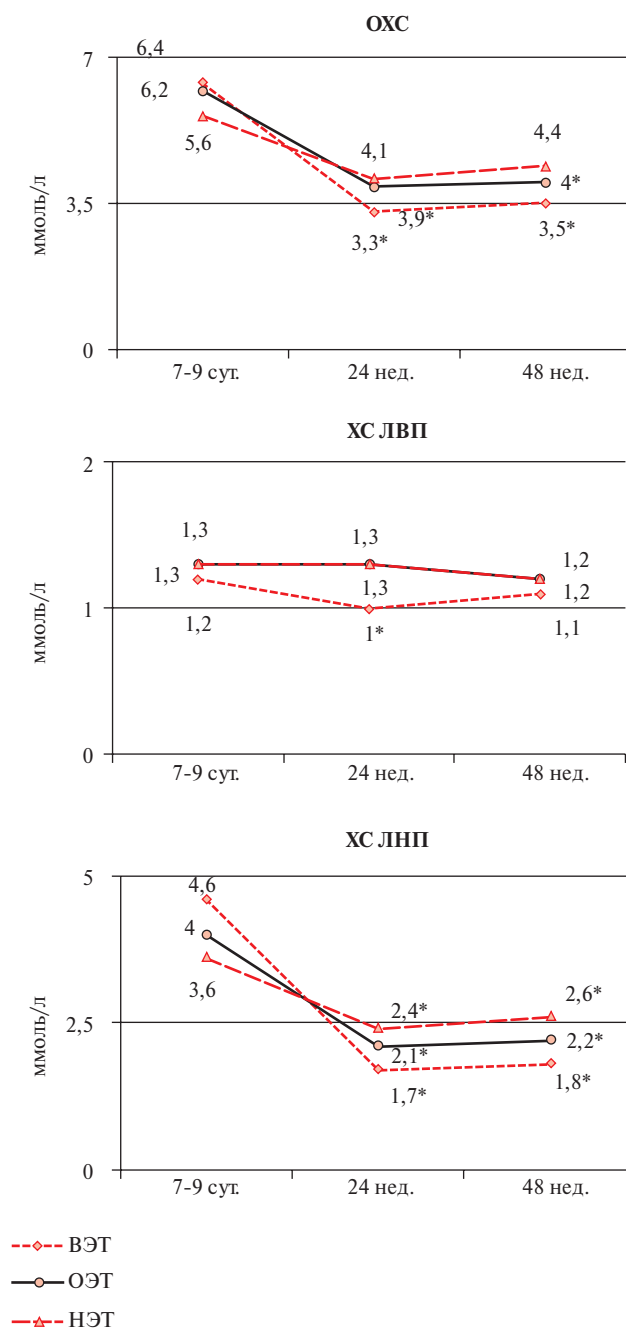


Рис. 1 Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ИМпСТ в группах сравнения.

Примечание: * — $p<0,01$ — достоверные отличия между значениями на 7-9 сут. и последующих визитах. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОХС — общий холестерин, ОЭТ — относительно эффективная терапия, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

ны у 26 (74,3%) больных без достоверной динамики через 24 нед. — у 22 (62,9%) пациентов. Через 48 нед. ХС неЛВП $\geq 2,2$ ммоль/л диагностирован у 16 (45,7%) человек ($p<0,05$). В группе НЭТ уровень ХС неЛВП не изменялся, оставаясь высо-

¹ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 сентября 2005 года № 548 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда". <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=411152&dst=100001#AktPgeSbxtOmUGFM>.

² Приказ Минздрава России от 01.07.2015 № 404ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2015 №38092). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_183746/.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей в группах сравнения

Показатель	Группа	7-9 сут. (n=125)	24 нед. (n=125)	48 нед. (n=125)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
		1	2	3		
СРБ, г/л	ВЭТ	16,4 (9,5; 23,4)	2,5 (1,3; 3,6)	2,3 (1,5; 3,1)	0,001	0,001
	ОЭТ	19,1 (4,4; 33,9)	2,4 (1,4; 3,3)	3,8 (1,5; 6,1)	0,015	0,011
	НЭТ	14,4 (9,2; 19,5)	2,7 (1,6; 3,8)	3,0 (1,6; 4,5)	0,001	0,001
BNP, пг/мл	ВЭТ	205,6 (79,1; 332,1)	142,1 (31,6; 252,6)	104,7 (40,4; 169,0)	0,022	0,014
	ОЭТ	130,3 (65,9; 194,6)	81,5 (42,1; 120,8)	52,3 (23,0; 81,6)	0,024	0,002
	НЭТ	89,5 (56,0; 123,0)	43,5 (29,2; 57,8)	64,7 (26,8; 102,6)	0,046	0,193
Креатинин, мкмоль/л	ВЭТ	93,9 (87,9; 99,9)	91,5 (86,8; 96,2)	92,2 (87,9; 96,6)	0,236	0,321
	ОЭТ	87,8 (81,6; 94,0)	90,6 (85,5; 95,6)	87,2 (82,4; 92,1)	0,198	0,773
	НЭТ	89,4 (84,5; 94,2)	90,8 (87,6; 94,0)	96,4 (91,1; 101,6)	0,516	0,008
pСКФ СКД-ЕPI, мл/мин/1,73 м ²	ВЭТ	83,6 (76,7; 90,6)	84,1 (79,4; 88,9)	86,3 (81,0; 91,6)	0,631	0,524
	ОЭТ	87,8 (81,3; 94,4)	84,7 (78,9; 90,4)	86,9 (80,9; 93,0)	0,453	0,726
	НЭТ	84,5 (79,3; 89,6)	83,1 (78,9; 87,3)	77,7 (73,9,9; 81,4)	0,560	0,011

Примечание: p — различия между исходными значениями и последующими визитами. Достоверные различия выделены жирным шрифтом. Значения представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОЭТ — относительно эффективная терапия, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

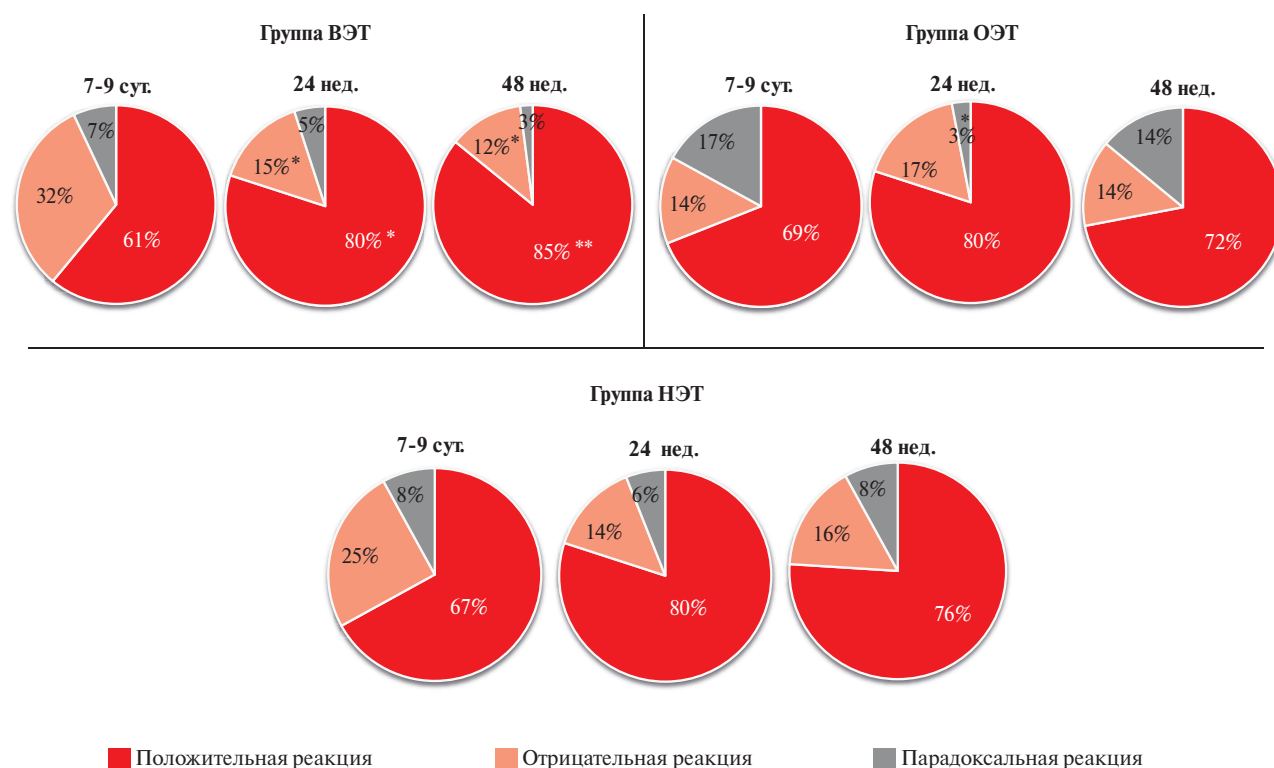


Рис. 2 ИРе у пациентов с ИМпСТ в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — достоверные отличия между значениями на 7-9 сут. и последующими визитами. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОЭТ — относительно эффективная терапия.

ким ($\geq 2,2$ ммоль/л) на протяжении всего периода наблюдения: на 7-9 сут. — у 41 (83,7%) пациента, спустя 24 и 48 нед. — у 36 (73,5%) и 38 (77,6%) человек, соответственно.

Динамика других лабораторных параметров

По результатам биохимического анализа крови, установлено противовоспалительное действие

аторвастатина независимо от достижения ЦУ ХС ЛНП. В группе ВЭТ концентрация СРБ снизилась на 84,8% ($p < 0,01$) через 24 нед. и на 86% ($p < 0,01$) спустя 48 нед. У пациентов 2 группы зафиксировано снижение показателя на 87,4 и 80,1% ($p < 0,05$), в 3 группе — на 81,3 и 79,2% ($p < 0,01$), соответственно (таблица 2).

Таблица 3

Динамика показателей структурно-функционального состояния артерий в группах сравнения

Показатель	Группа	7-9 сут. (n=125)	24 нед. (n=125)	48 нед. (n=125)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
		1	2	3		
Еа, мм рт.ст./мл	ВЭТ	1,81 (1,64; 1,97)	1,67 (1,51; 1,83)	1,64 (1,49; 1,79)	0,029	0,021
	ОЭТ	2,02 (1,84; 2,20)	1,86 (1,71; 2,00)	1,91 (1,74; 2,08)	0,079	0,141
	НЭТ	1,93 (1,74; 2,12)	1,84 (1,68; 2,00)	1,84 (1,69; 1,99)	0,255	0,480
Еес, мм рт.ст./мл	ВЭТ	1,69 (1,53; 1,85)	1,56 (1,36; 1,76)	1,68 (1,46; 1,90)	0,289	0,945
	ОЭТ	2,00 (1,75; 2,24)	1,87 (1,60; 2,15)	1,90 (1,64; 2,15)	0,424	0,309
	НЭТ	2,07 (1,82; 2,32)	1,95 (1,72; 2,17)	2,02 (1,80; 2,25)	0,380	0,591
Еа/Еес	ВЭТ	1,15 (1,00; 1,29)	1,15 (0,99; 1,30)	1,09 (0,93; 1,25)	0,981	0,401
	ОЭТ	1,13 (0,96; 1,29)	1,15 (0,95; 1,34)	1,20 (0,96; 1,44)	0,754	0,552
	НЭТ	1,05 (0,92; 1,18)	1,03 (0,93; 1,13)	1,03 (0,89; 1,16)	0,678	0,900
Еа/BSA, мм рт.ст./мл/м ²	ВЭТ	0,90 (0,81; 1,00)	0,82 (0,72; 0,92)	0,82 (0,73; 0,90)	0,035	0,015
	ОЭТ	1,05 (0,95; 1,15)	0,96 (0,87; 1,04)	1,00 (0,90; 1,11)	0,091	0,296
	НЭТ	1,02 (0,91; 1,13)	0,98 (0,89; 1,06)	0,96 (0,87; 1,05)	0,280	0,269
Еес/BSA, мм рт.ст./мл/м ²	ВЭТ	0,85 (0,77; 0,94)	0,80 (0,70; 0,91)	0,86 (0,74; 0,98)	0,252	0,919
	ОЭТ	1,04 (0,91; 1,17)	0,97 (0,82; 1,12)	1,00 (0,86; 1,13)	0,385	0,381
	НЭТ	1,09 (0,96; 1,22)	1,04 (0,92; 1,16)	1,05 (0,92; 1,18)	0,522	0,445
ТКИМ, мкм	ВЭТ	738,5 (690,1; 787,0)	688,2 (645,5; 730,8)	665,4 (630,2; 700,6)	0,001	0,001
	ОЭТ	765,6 (717,9; 813,0)	718,3 (675,2; 761,3)	698,6 (655,0; 742,0)	0,001	0,001
	НЭТ	790,7 (731,8; 849,7)	768,6 (719,1; 818,1)	749,1 (706,4; 791,9)	0,149	0,147
DC, 1/кПа	ВЭТ	0,021 (0,018; 0,023)	0,024 (0,021; 0,026)	0,024 (0,021; 0,027)	0,893	0,762
	ОЭТ	0,021 (0,022; 0,023)	0,018 (0,017; 0,019)	0,024 (0,024; 0,029)	0,990	0,619
	НЭТ	0,021 (0,021; 0,021)	0,019 (0,019; 0,019)	0,024 (0,024; 0,024)	0,967	0,804
Индекс α	ВЭТ	5,1 (4,3; 5,8)	4,2 (3,7; 4,7)	4,2 (3,6; 4,8)	0,031	0,038
	ОЭТ	4,8 (4,1; 5,5)	4,3 (3,8; 4,8)	4,4 (3,9; 5,0)	0,302	0,298
	НЭТ	4,9 (4,3; 5,5)	4,3 (3,9; 4,6)	4,6 (4,0; 5,3)	0,694	0,351
Индекс β	ВЭТ	10,3 (8,7; 11,8)	8,5 (7,5; 9,5)	8,6 (7,5; 9,8)	0,028	0,031
	ОЭТ	9,7 (8,2; 11,1)	8,7 (7,7; 9,6)	9,1 (8,0; 10,1)	0,026	0,352
	НЭТ	10,0 (8,8; 11,2)	8,5 (7,8; 9,2)	9,5 (8,2; 10,8)	0,025	0,357
ИРс	ВЭТ	1,5 (1,3; 1,6)	1,6 (1,3; 1,9)	1,7 (1,5; 1,9)	0,459	0,368
	ОЭТ	1,9 (1,3; 2,5)	2,1 (1,5; 2,6)	1,7 (1,4; 1,9)	0,943	0,896
	НЭТ	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	0,602	0,472
ПЗВД, %	ВЭТ	10,4 (7,7; 13,0)	11,6 (9,1; 14,1)	13,0 (10,2; 15,7)	0,518	0,353
	ОЭТ	10,4 (7,1; 13,8)	13,9 (11,8; 15,9)	12,1 (8,7; 15,6)	0,172	0,369
	НЭТ	9,5 (6,4; 12,6)	12,1 (9,3; 14,9)	11,6 (9,1; 14,0)	0,398	0,301

Примечание: p — различия между исходными значениями и последующими визитами. Достоверные различия выделены жирным шрифтом. Значения представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОЭТ — относительно эффективная терапия, Еа — артериальный эластанс, Еа/BSA — артериальный эластанс, приведенный к площади поверхности тела, Еес — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, Еес/BSA — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, приведенный к площади поверхности тела, Еа/Еес — индекс ЛЖАС, DC — коэффициент поперечной растяжимости, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация.

При определении лабораторного маркера сердечной недостаточности BNP на 7-9 сут. у пациентов ВЭТ его значения оказались значимо выше по сравнению с больными НЭТ ($p=0,006$). В дальнейшем выявлено значимое уменьшение количества пациентов с повышенным уровнем (≥ 100 пг/мл) к окончанию наблюдения в группах ВЭТ — с 17 (41,5%) до 7 (17,1%) больных ($p<0,01$) и ОЭТ — с 17 (48,6%) до 8 (23%) человек ($p<0,01$). В 3 группе достоверной динамики показателя не установлено: на 7-9 сут. у 18 (36,7%) пациентов, через 48 нед. у 12 (24,5%) лиц.

Анализ показателей функции почек продемонстрировал достоверное нарастание уровня креатинина на 7,8% и снижение рСКФ на 8% ($p<0,01$) в группе НЭТ к окончанию наблюдения, что свидетельствует об ухудшении фильтрационной способности почек.

Динамика показателей ЛЖАС

Высокоэффективная терапия аторвастатином сопровождалась улучшением параметров ЛЖАС (таблица 3). В частности, при сопоставимых значениях Еа в сравниваемых группах на 7-9 сут. установлено его уменьшение в группе ВЭТ к середине

наблюдения на 7,7% ($p < 0,05$) и на 9,4% ($p < 0,05$) к окончанию исследования. Аналогичные изменения зарегистрированы при изучении E_a , приведенного к площади поверхности тела, который через 24 нед. снизился на 8,9% ($p < 0,05$) и оставался на достигнутом уровне к 48 нед. ($p < 0,05$). В других группах динамики показателей не зафиксировано.

Динамика показателей локального артериального давления и жесткости

Оценка параметров УЗ исследования ОСА технологией RF на 7-9 сут. продемонстрировала сопоставимые значения всех анализируемых показателей в группах сравнения. В дальнейшем в группе ВЭТ выявлено снижение ТКМ спустя 24 и 48 нед. наблюдения на 6,8-9,9%, индексов жесткости α на 17,6%, β на 17,5-16,5% (таблица 3). В группе ОЭТ на фоне лечения ТКМ ОСА уменьшилась на 6,2% через 24 нед. и на 8,7% через 48 нед. Регресс индекса жесткости β у пациентов групп ОЭТ и НЭТ на 10,3% и 15%, соответственно, отмечен только к 24 нед. с последующим возвращением к исходным значениям.

Динамика показателей ЭФ

По результатам динамики ИРе в группах сравнения проанализирован тип реакции плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией. Положительную реакцию диагностировали по увеличению показателя $> 1,1$, что свидетельствует об адекватности ауторегуляторных механизмов сосудистого тонуса. Отрицательную реакцию выявляли при значениях ИРе от 0,9 до 1,1; парадоксальную – при $< 0,9$.

Диагностировано уменьшение частоты отрицательной и прирост положительной реакции по ИРе лишь в группе ВЭТ через 24 и 48 нед. ($p = 0,04$). В свою очередь, в группе ОЭТ отмечалось снижение частоты парадоксальной реакции только на промежуточном визите (рисунок 2).

Обсуждение

Среди всей кардиоваскулярной патологии ИБС сохраняет лидирующие позиции в качестве причины фатального исхода. По данным Wang F, et al. (2021) в 2017г показатель фатального исхода по причине ИБС составил 8,9 млн человек в мире [15]. Несомненно, внушают оптимизм данные Росстата о снижении смертности от ИБС до 453,3 тыс. человек в 2018г vs 625,5 тыс. в 2005г. Летальные исходы от острого ИМ в России снизились с 64,0 до 56,9 тыс. за указанный период, и поиск путей для дальнейшего снижения продолжается [16].

Внедрение реперфузионной терапии с использованием первичного чрескожного коронарного вмешательства или фармакоинвазивной стратегии в первые 12 ч от начала заболевания позволило снизить летальность и нефатальные осложнения [5]. В свою очередь, медикаментозное лечение

в рамках государственных гарантий направлено на улучшение качества жизни и отдаленного прогноза.

Гиполипидемическая терапия является обязательным компонентом фармакотерапии пациентов с ИМпСТ уже с ранних сроков заболевания и должна продолжаться неопределенно долго в постинфарктном периоде. Лечение статинами в максимальных дозах, в первую очередь аторвастатином, сопряжено со снижением риска кардиоваскулярной смерти, нефатального ИМ, мозгового инсульта, коронарной реваскуляризации [17].

На наш взгляд, заслуживало внимания сопоставление вазопротективных эффектов в рамках одного исследования в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП.

В основе действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы лежит не только нормализация липидного обмена, но и множество плейотропных эффектов. Ингибирование превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту при приеме аторвастатина предотвращает синтез не только ХС, но и других важных промежуточных соединений — изопреноидов фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата. Последние участвуют в посттрансляционной модификации и активации внутриклеточных сигнальных белков: ядерные ламинаты, Ras, Rho, Rab, Rac, Ral, Rap и др. [6, 7]. В частности, Ras и Rho играют роль в клеточной сигнализации, дифференцировке и пролиферации клеток, миелинизации, регуляции динамики актинового цитоскелета, эндо- и экзоцитозе. Rho и Rho-ассоциированные киназы (ROCK) участвуют в регуляции сокращения гладкомышечных клеток сосудов. С другим сигнальным белком Rac связывают развитие гипертрофии миокарда, ремоделирование актинового цитоскелета и выработку активных форм кислорода [7, 18].

Важно, что нарушение синтеза сигнальных белков сопровождается активацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), увеличением продукции и биодоступности оксида азота [6]. Антиоксидантный эффект аторвастатина связан с уменьшением образования свободных радикалов в сердце и сосудах, нормализацией экспрессии никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-(НАДФН)-оксидазы. Препарат вызывает значительное снижение уровня фактора некроза опухоли-1, интерлейкина-6, малонового диальдегида и повышение активности супероксиддисмутазы, что объясняет его кардиопротективное и антиоксидантное действие [19].

Максимально выраженная динамика уровней ХС ЛНП и ОХС закономерно наблюдалась в группе ВЭТ, что обусловлено принципом разделения больных ИМпСТ на группы. Частота выявления повышенных значений маркера резидуального риска сердечно-сосудистых событий — ХС неЛВП [20] — также снизилась в наибольшей степени на фоне высокоэффективного лечения аторвастатином.

Оценка биохимических маркеров является важным компонентом диагностики и долгосрочного прогнозирования у пациентов с различными вариантами ИБС. Интересно, что динамика концентрации в крови СРБ в группах ВЭТ, ОЭТ и НЭТ не зависела от достижения ЦУ ХС ЛНП. В целом, выраженный регресс СРБ обусловлен не только терапией аторвастатином в высоких дозах, но и окончанием репаративных процессов в миокарде. Важно, что в настоящей работе ВЭТ и ОЭТ аторвастатином сопровождалось благоприятным уменьшением патологических значений BNP. Кроме того, при недостижении ЦУ ХС ЛНП отмечено ухудшение почечной функции к 48 нед. наблюдения. В то же время в группах ВЭТ и ОЭТ значения креатинина и рСКФ не претерпели изменений.

Важным фактором сердечно-сосудистой деятельности является ЛЖАС, представляющее собой отношение Ea/Ees [12]. Показатель Ea отражает постнагрузку на сердце и определяется импедансом аорты, общим сосудистым сопротивлением, податливостью и жесткостью артерий, продолжительностью сердечного цикла. Показатель Ees характеризуется сократимостью и систолической жесткостью ЛЖ. В клинической практике используют инвазивные и неинвазивные методики определения ЛЖАС, основанные на оценке диаграммы “давление-объем” [12, 21].

В физиологических условиях динамическое взаимодействие ЛЖ и артериального русла обеспечивает оптимальный сердечный выброс и артериальное давление для перфузии органов и тканей [22]. Потеря эластичности и повышение жесткости артериальной стенки увеличивают постнагрузку на ЛЖ. Как следствие, повышается потребность миокарда в кислороде, перфузионное давление в коронарных артериях снижается. Развиваются гипоксия и ишемия миокарда, ухудшается систолическая и диастолическая функции ЛЖ [12].

Оценка ЛЖАС имеет независимую диагностическую и прогностическую ценность и может использоваться для уточнения стратификации риска и мониторинга терапевтических вмешательств при различной кардиоваскулярной патологии [12]. Согласно данным Antonini-Canterin F, et al. (2013), показатель Ea/Ees независимо коррелирует с уровнем BNP и прогнозирует фатальные исходы в отдаленном периоде у пациентов с ИМ в анамнезе [23]. В группах сравнения параметр ЛЖАС не претерпел изменений. Однако у пациентов группы ВЭТ отмечено благоприятное снижение Ea , в т.ч. приведенного к площади поверхности тела, что отражает улучшение системного Ea и уменьшение результирующего периферического сосудистого сопротивления [24].

В соответствии с согласованным мнением российских экспертов [25], артериальная жесткость

представляет собой интегральный показатель, отражающий комплексное воздействие неблагоприятных сердечно-сосудистых факторов на протяжении жизни. Поэтому представляется целесообразной регистрация показателей сосудистой ригидности у пациентов в постинфарктном периоде для оценки эффективности проводимой фармакотерапии и прогноза. Вазопротективные эффекты статинов были продемонстрированы в ряде исследований у пациентов с различными ССЗ. В частности, применение статинов у пациентов с ИМпСТ оказывает позитивное действие на артериальную стенку: восстанавливает структурное и функциональное состояние эндотелия, уменьшает объем атеросклеротической бляшки, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, сокращает продукцию провоспалительных цитокинов, снижая частоту повторных сердечно-сосудистых событий [6, 26].

Интересно отметить, что в некоторых испытаниях регистрировался дозозависимый эффект аторвастатина по влиянию на сосудистое русло [26, 27]. В исследовании Virani SS, et al. (2014) улучшение структурно-функциональных свойств артерий наблюдалось только при достижении целевых значений ХС ЛНП [28]. Таким образом, влияние статинов на артериальную стенку связано не только с гиполипидемическим эффектом, но и их плеiotропным действием, которое обусловлено снижением экспрессии матриксных металлопротеиназ, активацией протеинкиназы Akt, увеличением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и выработки оксида азота, а также подавлением свободных радикалов [29].

Примечательно, что в настоящем исследовании только у пациентов группы ВЭТ зарегистрировано максимально выраженное улучшение ТКИМ и показателей жесткости ОСА на протяжении всего времени наблюдения. Улучшение ЭФ в этой группе проявлялось снижением частоты отрицательной и увеличением положительной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии.

Ограничения исследования. Ограничениями настоящего исследования являются отсутствие комбинированной гиполипидемической терапии и титрации аторвастатина 40 мг при недостижении ЦУ ХС ЛНП в соответствии с актуальными в период включения больных стандартами оказания помощи при ИМпСТ.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений важность раннего назначения аторвастатина в высокой дозе уже в первые часы от начала ИМ, что обусловлено как его гиполипидемическим действием, так и множеством плеiotропных эффектов. Результаты настоящего исследования демонстрируют важность достижения ЦУ ХС ЛНП для максимально

выраженной благоприятной динамики BNP, характеристик ЭФ и артериальной системы. Представляется целесообразным периодический контроль липидного спектра для своевременного выявления снижения гиполипидемического эффекта и медикаментозной коррекции. Это важно, поскольку наиболее выраженные плейотропные эффекты

аторвастатина отмечены только в группе ВЭТ на протяжении всего 48-недельного периода наблюдения.

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

Литература/References

1. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2020. p.77. ISBN 978-92-4-000510-5 (electronic version).
2. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006-2016. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018;21(4):4-12. (In Russ.) Дракпина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. Профилактическая медицина. 2018;21(4):4-12. doi:10.17116/profmed20182144.
3. Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Semyonov VYu, Kakorina EP. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):7-14. (In Russ.) Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю., Какорина Е.П. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-7-14.
4. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. 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.
6. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017;120(1):229-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
7. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, et al. Pleiotropic effects of statins. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(5):554-62. doi:10.4103/2230-8210.163106.
8. Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (emphasis on atorvastatin). Cardiosomatics. 2012;3:3-5. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Кардиосоматика. 2012;3:3-5. doi:10.26442/CS44996.
9. Oleynikov VE, Khromova AA, Abramova EA, et al. Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(1):75-84. (In Russ.) Олейников В.Э., Хромова А.А., Абрамова Е.А. и др. Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):75-84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84.
10. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Russian Journal of Cardiology. 2019;(3):107-38. (In Russ.) Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
11. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
12. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. Eur J Heart Failure. 2019;21:402-24. doi:10.1002/ehf.1436.
13. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
14. 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.
15. Wang F, Yu Y, Mubarik S, et al. Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990–2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. Clin Epidemiol. 2021;13:859-70. doi:10.2147/CLEP.S317787.
16. Healthcare in Russia. 2019: Stat.sb. M.: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. М.: Росстат, 2019. с. 170. ISBN: 978-5-89476-470-2.
17. Recommendations ESC for the management of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction 2017. Russian Journal of Cardiology 2018;(5):103-58. (In Russ.) Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда

- с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
18. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(8):1198-215. doi:10.1089/ars.2013.5430.
19. Rohilla A, Rohilla S, Kumar A, et al. Pleiotropic effects of statins: A boulevard to cardioprotection. *Arab J Chem*. 2016;9(1):21-7. doi:10.1016/j.arabjc.2011.06.025.
20. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, et al. Elevated Serum Non-HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol and Triglyceride Levels as Residual Risks for Myocardial Infarction Recurrence Under Statin Treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:934-44. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312336.
21. Chirinos JA, Sweitzer N, et al. Ventricular-Arterial Coupling in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):12-8. doi:10.15420/cfr.2017.4:2.
22. Zhou X, Pan J, Wang Y, et al. Left ventricular-arterial coupling as a predictor of stroke volume response to norepinephrine in septic shock — a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):56. doi:10.1186/s12871-021-01276-y.
23. Antonini-Canterin F, Poli S, Vriz O, et al. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *J Cardiovasc Echogr*. 2013;23(4):91-5. doi:10.4103/2211-4122.127408.
24. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Villeval'de SV, et al. Ventricular-arterial interaction: the influence of arterial hypertension and a role in the pathogenesis of heart failure with a reduced and intact ejection fraction. Arterial hypertension. 2013;19(5):405-18. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевадьде С.В. и др. Желудочно-артериальное взаимодействие: влияние артериальной гипертонии и роль в патогенезе сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса. *Артериальная гипертония*. 2013;19(5):405-18. doi:10.18087/cardio.2627.
25. Vasyuk Yu, Ivanova SV, Shkol'nik EL, et al. Consensus opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
26. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3425-34. doi:10.2147/DDDT.S135173.
27. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):367-72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.015.
28. Virani SS, Woodard LD, Akeroyd JM, et al. Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low-to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology. American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. *Clin Cardiol*. 2014;37(11):653-9. doi:10.1002/clc.22343.
29. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.

Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами (БАБ) по сравнению с монотерапией БАБ.

Материал и методы. В рандомизированное сравнительное исследование включены 90 пациентов, выписанных из университетской клиники после острого периода COVID-19. Основная группа (n=60) получала в дополнение к стандартной терапии ивабрадин в монотерапии или в сочетании с БАБ; контрольная (n=30) — стандартную терапию в сочетании с БАБ. Срок наблюдения — 24 нед. При статистической обработке использовали программу STATISTICA 8.0. Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты. На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение ЧСС, прирост физической активности, а также улучшение качества жизни в обеих группах. В группе ивабрадина достигнуты достоверно более низкие показатели ЧСС: $71,2 \pm 4,1$ по сравнению с $73,9 \pm 5,1$ уд./мин ($p = 0,015$), выявлено достоверное увеличение физической активности: 80 (60; 135) vs 65 м (40; 100) ($p = 0,017$), а также достоверно более высокий прирост качества жизни: 35 (27; 45) vs 30 (26; 36) баллов ($p = 0,03$).

Заключение. Показано, что ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии, причем ивабрадин

в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с монотерапией БАБ вызывает более выраженное снижение ЧСС, сопровождающееся достоверно более значимым улучшением переносимости физической нагрузки и качества жизни данной категории пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидная тахикардия, синусовая тахикардия, ивабрадин, бета-адреноблокаторы, качество жизни, тест шестиминутной ходьбы, ингибитор I₁-каналов клеток синоатриального узла.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/06-2022

Рецензия получена 23/06-2022

Принята к публикации 30/06-2022



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А. Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3330. doi:10.15829/1728-8800-2022-3330. EDN VUFEWM

Comparative efficacy of ivabradine and beta-blockers in the treatment of tachycardia in patients after COVID-19

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I., Ogibeniina E. S., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the changes of heart rate (HR), exercise tolerance and quality of life in patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19) during treatment with ivabradine monotherapy or in combination with beta-blockers (BB) compared with BB monotherapy.

Material and methods. This randomized comparative study included 90 patients discharged from a university hospital after an acute COVID-19. The main group (n=60) received, in addition to standard therapy, ivabradine monotherapy or in combination with BB, while the control one (n=30) — standard therapy in combination with BB. The

follow-up period lasted 24 weeks. Statistical processing was performed using the STATISTICA 8.0 program. The level of statistical significance was $p < 0,05$.

Results. There was a significant decrease in heart rate, an increase in physical activity, as well as an improvement in the quality of life in both groups. In the ivabradine group, significantly lower heart rates ($71,2 \pm 4,1$ vs $73,9 \pm 5,1$ bpm ($p = 0,015$)), significantly higher increase in physical activity (80 (60; 135) vs 65 m (40; 100) ($p = 0,017$)) and quality of life (35 (27; 45) vs 30 (26; 36) points ($p = 0,03$)) was revealed.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

Тел.: +7 (903) 628-94-67

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Тарзиманова А. И. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Огибенина Е. С. — зав. приемным отделением Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-2129-818X, Шведов И. И. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Быкова Е. Е. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-9738-1801].

Conclusion. It has been shown that ivabradine and beta-blockers can be used in post-COVID-19 tachycardia. Ivabradine monotherapy or in combination with beta-blockers causes a more pronounced decrease in heart rate compared to beta-blocker monotherapy, accompanied by a significant improvement in exercise tolerance and quality of life in this category of patients.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, post-COVID-19 tachycardia, sinus tachycardia, ivabradine, beta-blockers, quality of life, six-minute walk test, sinus node If channel inhibitor.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A.E.* ORCID: 0000-0002-2699-1610, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Ogibenina E.S. ORCID: 0000-0002-2129-818X, Shvedov I.I.

ORCID: 0000-0001-9722-6097, Bykova E.E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A.A. ORCID: 0000-0002-9738-1801.

*Corresponding author: anna.bragina@mail.ru

Received: 20/06-2022

Revision Received: 23/06-2022

Accepted: 30/06-2022

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Ogibenina E.S., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A. Comparative efficacy of ivabradine and beta-blockers in the treatment of tachycardia in patients after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3330. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3330. EDN VUFEWM

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ОП — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), Н0 — визит включения в день выписки из стационара, Н1 — визит 1-й нед. лечения, Н4 — визит 4-й нед. лечения, Н12 — визит 12-й нед. лечения, Н24 — визит 24-й нед. лечения или финальный визит.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Постковидная тахикардия является распространенным последствием новой коронавирусной инфекции.
- Препаратами выбора при лечении синусовой тахикардии являются бета-адреноблокаторы (БАБ) и ингибитор I_f-каналов клеток синоатриального узла ивабрадин.

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии.
- Ивабрадин по сравнению с БАБ вызывает более выраженное снижение частоты сердечных сокращений, достоверно более значимое улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы и качества жизни у пациентов с постковидной тахикардией.

Key messages

What is already known about the subject?

- Tachycardia is a common consequence of COVID-19.
- Drugs of choice in the treatment of sinus tachycardia are beta-blockers (BB) and a sinus node I_f channel inhibitor ivabradine.

What might this study add?

- It has been shown that ivabradine and BBs can be used in post-COVID-19 tachycardia.
- Ivabradine, compared with BBs, causes a more pronounced decrease in heart rate, a significantly higher improvement in six-minute walk test and quality of life in patients with post-COVID-19 tachycardia.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), вызванной SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), охватила все страны и континенты. С декабря 2019г, когда были зарегистрированы первые заболевшие в китайском городе Ухань, до текущего момента это вирусное заболевание только по официальным подсчетам перенесли 522783196 чел., в т.ч. в России 18297608¹. Смертельные исходы зафиксированы в >6 млн случаев, в Российской Федерации в >378 тыс. случаев, иными словами, глобальная смертность от этого заболевания превышает 10%. Тяжелое течение COVID-19 обусловлено

не только поражением легких, но и сердечно-сосудистой системы [1], в т.ч. у лиц с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития. Существенное значение для качества жизни и функциональной активности пациентов, перенесших COVID-19, имеет длительное (>12 нед.) сохранение симптомов, что получило название постковидного синдрома, постковидного состояния или долгого ковида² и было включено в Международную классификацию болезней в формулировке "Post COVID-19 condition"³. Несмотря на угасание заболеваемости самой коронавирусной

¹ Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 15 (22.02.2022) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.

² COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management> NICE guideline [NG188] (30 April 2022).

³ Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>. (30 April 2022).

инфекцией, сохраняется значительная потребность в коррекции ее последствий. Распространенность постковидного синдрома по данным разных исследователей составляет от 33% в США [2] до 87% в Италии [3]. В одном из наиболее крупномасштабных исследований по этому вопросу, проведенном в России и включившем 2649 пациентов, выписанных из стационара после острого COVID-19, было показано, что симптомы сохраняются у 47% пациентов на протяжении 4–6 мес. [4]. Имеются данные и о длительности постковидных симптомов вплоть до 9 мес. [5], что является одним из факторов высокой распространенности данного состояния и высокой потребности в его коррекции.

Следует подчеркнуть, что персистенция симптомов после острой коронавирусной инфекции также наблюдалась и во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003г, и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) в 2015г. Проспективные исследования показали максимальную длительность посткоронавирусных проявлений до 12 мес. в случае SARS [6] и до 18 — при MERS [7]. Это свидетельствует об общности патогенетических механизмов и клинических проявлений как прошлых, так и текущей COVID-19, а возможно, и будущих.

К наиболее частым проявлениям постковидного синдрома относятся слабость/мышечная слабость (по разным данным от 34,8 до 64%), одышка/снижение толерантности к физическим нагрузкам (11,1–41,7%), выпадение волос (20–22%), тревога/депрессия (23%), нарушения сна (24–30,8%) и сердцебиение (9–10,9%) [8].

Исходя из наших данных у каждого пятого больного COVID-19 отмечается синусовая тахикардия. В период с марта по август 2020г в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы № 4 (УКБ № 4) при Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) было госпитализировано 1641 человек с диагнозом “коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19)”. Из них у 19,75% была выявлена синусовая тахикардия (95% доверительный интервал (ДИ): 17,35; 22,15). Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась не только у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), но и с несколько большей частотой среди лиц с нормальным уровнем артериального давления (АД): 18,03% (95% ДИ: 14,92; 21,14) и 21,91% (95% ДИ: 18,17; 25,65), соответственно [9].

Известно, что тахикардия >80 уд./мин представляет собой фактор риска развития ССЗ [10]. Возникновение синусовой тахикардии у пациентов с COVID-19 статистически значимо увеличивало риск летального исхода — отношение шансов (ОШ)

1,248; ДИ: 1,038–1,499 ($p=0,018$), повышало вероятность применения искусственной вентиляции легких — ОШ 1,451; ДИ: 1,168–1,803 ($p<0,001$) и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии — ОШ 1,440; ДИ: 1,166–1,778 ($p<0,001$) [11].

Рекомендации по лечению синусовой тахикардии предусматривают применение у симптомных пациентов селективного ингибитора I_f -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадина — в виде монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами (БАБ) (уровень рекомендации IC) или БАБ (уровень доказательности IIa B) [12]. Результаты применения ивабрадина у пациентов с постковидной синусовой тахикардией представлены в работе Jadhav K и Jariwala P [13]. Авторами продемонстрирована эффективность ивабрадина по сравнению с карведилолом на протяжении 7 сут. лечения в отношении ЧСС и качества жизни пациентов, выписанных из стационара после подтвержденной COVID-19. Прямых сопоставлений ивабрадина с БАБ при лечении постковидной тахикардии в российской популяции не проводилось.

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка динамики ЧСС, толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с монотерапией БАБ.

Материал и методы

В рандомизированное сравнительное исследование были включены 90 пациентов, находившихся на лечении в УКБ № 4 Сеченовского Университета по поводу коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Критериями включения в исследование были возраст пациента >18 лет, жалобы на сердцебиение, ЧСС >80 уд./мин, согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: дисфункция щитовидной железы, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени или почек (креатинин плазмы крови >132 мкмоль/л), гиперкалиемия >5,0 ммоль/л, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания, беременность, противопоказания/непереносимость к ивабрадину/БАБ.

В ходе исследования выполнено 5 визитов: визит включения (H0) в день выписки из стационара, визит 1-й (H1), 4-й (H4), 12-й (H12) и 24-й нед. лечения или финальный визит (H24). При включении пациентов в исследование и через 24 нед. наблюдения выполнялось общеклиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию. Толерантность к физической нагрузке оценивалась при проведении теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) на визитах H0, H12 и H24. Для оценки качества жизни использовалась 100-балльная визуальная аналоговая шкала на визитах H0, H1, H4, H12 и H24.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим Комитетом (протокол № 04-21 от 18.02.2021г).

Таблица 1

Основные клинические и демографические характеристики групп наблюдения

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Возраст, лет	62,0±10,6	61,5±13,5	>0,05
Пол муж, %	41,7	36,7	>0,05
САД, мм рт.ст.	125,2±16,3	126,8±14,3	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	75,1±8,4	77,7±8,4	>0,05
ЧСС, уд./мин	89,2±3,0	88,2±3,6	>0,05
ЧСС >90 уд./мин, %	71,6	70	>0,05
Спонтанная тахикардия, %	18,3	16,7	>0,05
ФВ, %	60,4±4,7	60,5±5,6	>0,05
Качество жизни	30,4±9,7	33,6±8,9	>0,05
ТШХ, м	403,5±104,1	432,9±97,4	>0,05
Сопутствующие заболевания			
Дислипидемия, %	53,3	35	>0,05
СД, %	36,7	23,3	>0,05
Ожирение, %	53,3	56,7	>0,05
ИБС, %	33,3	33,3	>0,05
ХБП, %	35	30	>0,05
ХСН, %	58,3	60	>0,05
АГ, %	86,7	83,3	>0,05
Тяжесть COVID-19			
КТ-тяжесть поражения легких, %	40 [35; 45]	35 [28; 45]	>0,05
Потребность в генно-инженерных биологических препаратах, %	26,7	21,7	>0,05
Потребность в глюкокортикоидах, %	68,3	63,3	>0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие.

При выписке из стационара больные были распределены методом конвертов в отношении 2:1 в две группы: основная группа (n=60) и контрольная группа (n=30). Пациенты основной группы для коррекции синусовой тахикардии на протяжении 24 нед. в дополнение к стандартной медикаментозной терапии принимали ивабрадин в начальной дозе 5 мг/сут. (Раеном®, Гедеон Рихтер) в монотерапии; пациенты контрольной группы получали стандартную медикаментозную терапию, в т.ч. БАБ. При недостижении уровня ЧСС <80 уд./мин на последующих визитах Н1 (через 1 нед.), Н4 (через 4 нед.) и Н12 (через 12 нед.) проводилось титрование дозы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)], качественные — в виде процентов от общей группы. При сравнении средних величин использовали t-критерий для зависимых (динамика внутри группы) или независимых (динамика между группами) выборок, при сравнении данных с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) или критерий Манна-Уитни (для независимых выборок), при сравнении качественных характеристик — критерий χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические характеристики основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Группы достоверно не различались, в т.ч. по тяжести течения COVID-19, оцениваемой на основании радиологической степени поражения легких и по потребности в генно-инженерных биологических препаратах и глюкокортикоидах. Сопутствующие заболевания в обеих группах встречались одинаково часто (таблица 1). Сопутствующая терапия представлена в таблице 2. Различия касались только частоты использования БАБ, которые получали все пациенты контрольной группы и 55% из основной группы, что определялось протоколом исследования. В основной группе все пациенты получали БАБ по поводу ССЗ до начала исследования, в т.ч. 83,3% — бисопролол, 16,7% — метопролола тартрат в среднетерапевтических дозах.

Начальная доза ивабрадина в основной группе составляла 5 мг/сут. Увеличение дозы ивабрадина потребовалось у 25 (41,7%) пациентов. На Н1 средняя доза ивабрадина составила 6,14 мг, на Н4 — 6,9 мг, на Н12 — 6,98 мг, на Н24 — 6,98 мг. Распределение среднесуточных дозировок на визите Н24 составило: 5 мг/сут. у 58,3%, 7,5 мг/сут. у 6,7% и 10 мг/сут. у 35% пациентов. Повышение дозы

Таблица 2

Сопутствующая терапия в группах наблюдения

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
БАБ, %	55	100	<0,05
Ингибиторы АПФ, %	38,3	36,7	>0,05
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II, %	41,7	40	>0,05
Антагонисты кальция, %	13,3	10	>0,05
Диуретики, %	26,7	23,3	>0,05
Антиминералокортикоидные препараты, %	6,7	6,7	>0,05
Статины, %	33,3	25	>0,05
Аспирин, %	26,7	25	>0,05

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БАБ — бета-адреноблокаторы.

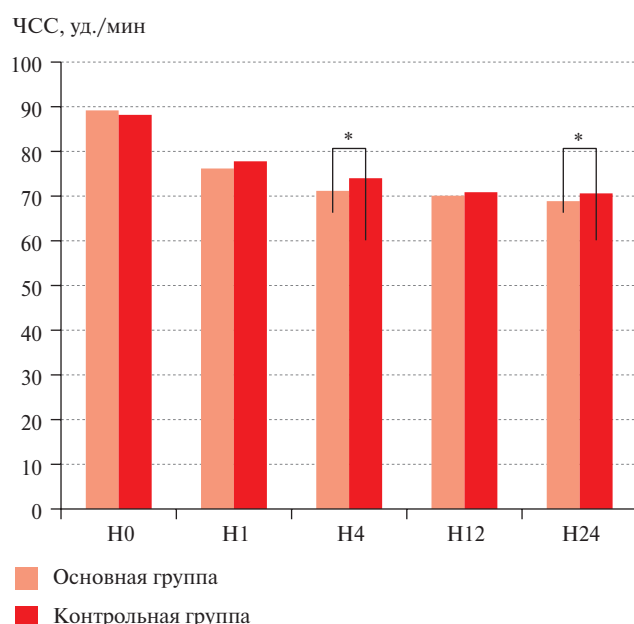


Рис. 1 Динамика ЧСС в течение 24 нед. наблюдения.
Примечание: * — $p < 0,05$.

БАБ в основной группе не проводилось. Титрование дозы БАБ в контрольной группе проведено у 10 (33,3%) человек.

На момент госпитализации у 13 (21,7%) человек из основной группы и 6 (20%) из контрольной были зафиксированы цифры АД выше целевых значений ($>140/90$ мм рт.ст.). Уровень АД $\leq 110/70$ мм рт.ст. на визите N0 был зафиксирован у 16 (26,7%) и 5 (16,7%), соответственно. Уровень АД на последнем визите N24 составил $118,1 \pm 8,2/75,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. в основной группе и $118,5 \pm 10,7/73,9 \pm 6,9$ мм рт.ст. в контрольной ($p > 0,05$), уровень АД $\leq 110/70$ мм рт.ст. был зафиксирован у 15 (25%) человек из основной группы и 12 (40%) группы контроля. Динамика частоты гипотензии в основной группе была статистически недостоверна. Прирост частоты гипотензии в контрольной группе был статистически значим ($p < 0,05$).

На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение ЧСС в обеих группах (рисунок 1). Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости с достоверно более низкими показателями в основной группе, получавшей ивабрадин, через 4 нед. лечения (на визите N4) и через 24 нед. наблюдения (на финальном визите). Средние значения ЧСС на визите N4 составили в основной группе $71,2 \pm 4,1$, а в контрольной — $73,9 \pm 5,1$ уд./мин ($p = 0,015$), на визите N24 — $68,9 \pm 3,5$ и $70,6 \pm 8,4$ уд./мин ($p = 0,035$), соответственно.

Помимо снижения абсолютных значений ЧСС на фоне проводимой терапии выявлено достоверное уменьшение доли лиц с ЧСС >90 уд./мин и лиц со спонтанной тахикардией, определяемой по данным холтеровского мониторирования ЭКГ как среднесуточная ЧСС >90 уд./мин и ЧСС в покое >100 уд./мин. На визите включения ЧСС >90 уд./мин была выявлена у 71,6% пациентов в основной группе и у 70% в контрольной, в т.ч. спонтанная тахикардия имела у 18,3 и 16,7%, соответственно.

На фоне проводимой терапии в обеих группах отмечен достоверный прирост физической активности, оцененной на визитах N0, N12 и N24 методом ТШХ (таблица 3). Достоверных различий между результатами ТШХ в основной и контрольной группах на каждом из визитов выявлено не было. Тем не менее, при сопоставлении степени прироста физической активности на протяжении 24 нед. лечения выявлен достоверно более высокий показатель в основной группе: 80 м (60; 135) по сравнению с 65 м (40; 100) в контрольной ($p = 0,017$) (рисунок 2).

Лечение пациентов в течение 24 нед. после выписки из стационара сопровождалось достоверным улучшением качества жизни как в основной группе, получавшей ивабрадин, так и в контрольной группе (таблица 4). Статистически значимые межгрупповые различия результатов оценки качества жизни по ВАШ отсутствовали. Выявлен достоверно более высокий прирост качества жизни в основной группе ивабрадина 35 (27; 45) по сравнению с 30 (26; 36) в контрольной группе ($p = 0,03$) (рисунок 3).

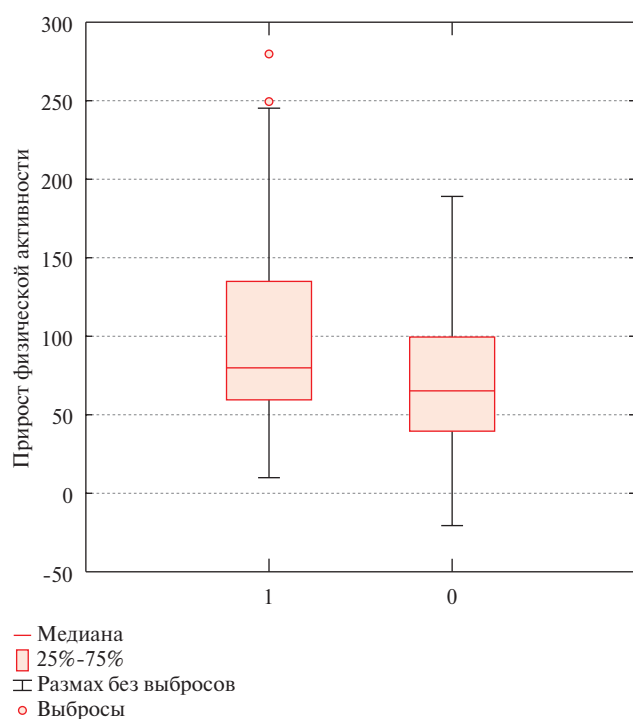


Рис. 2 Прирост физической активности по результатам ТШХ через 24 нед. наблюдения.

Примечание: 1 — основная группа, 0 — контрольная группа, значимость для межгрупповых различий $p=0,017$.

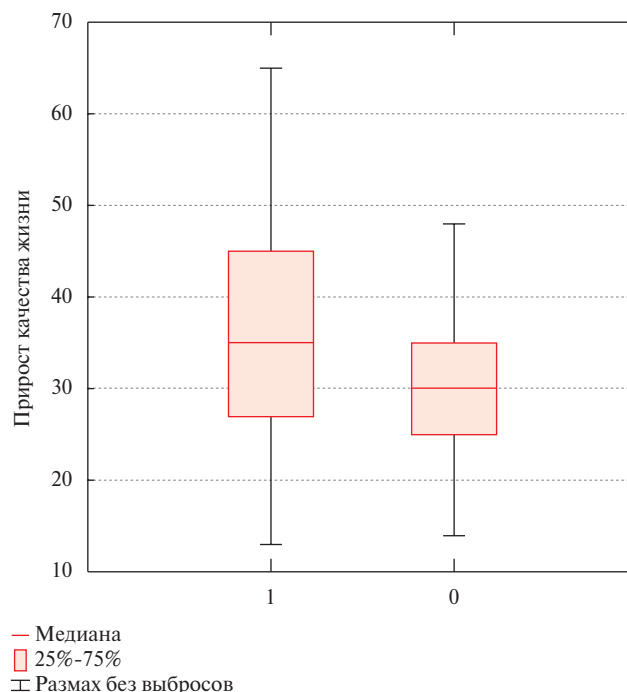


Рис. 3 Прирост показателя качества жизни через 24 нед. наблюдения.

Примечание: 1 — основная группа, 0 — контрольная группа, значимость для межгрупповых различий $p=0,005$.

Таблица 3

Динамика ТШХ на фоне лечения в группах наблюдения

Визит	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
H0	440 [350; 490]	450 [370; 510]	0,159
H12	500 [400; 560]	500 [400; 560]	0,756
H24	550 [450; 580]	550 [450; 580]	0,754

Таблица 4

Динамика качества жизни на фоне лечения в группах наблюдения

Визит	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
H0	33 [23; 37]	34 [28; 42]	0,172
H1	45 [38; 55]	47 [38; 56]	0,509
H4	57 [50; 68]	55 [48; 66]	0,298
H12	65 [55; 70]	60 [55; 65]	0,422
H24	67 [60; 75]	65 [60; 70]	0,204

Все пациенты обеих групп завершили участие в исследовании, пройдя визит H24. Серьезные нежелательные явления в обеих группах отсутствовали.

Обсуждение

Синусовая тахикардия представляет собой значимый прогностический фактор, повышающий риск сердечно-сосудистой и общей смерти. В ряде крупномасштабных рандомизированных клинических

исследований: SYST-EUR (The Systolic Hypertension in Europe Trial), INVEST (INternational Verapamil SR-Trandolapril Study), LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation), ONTARGET/TRANSCEND (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/The Telmisartan Randomized Assessment Study in

ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), показано, что ЧСС в покое является предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с АГ [14]. Эти данные нашли подтверждение и в когортных исследованиях. В Chinese Kailuan cohort Study, включившем 46561 пациента со сроком наблюдения 9,25 лет, ОШ смерти в группе с ЧСС >82 уд./мин составило 1,31 по сравнению с группой с ЧСС <68 уд./мин [15]. В сравнительно недавно проведенном крупномасштабном исследовании, базирующемся на анализе данных 502534 пациентов из UK biobank, также было показано увеличение ОШ общей смертности на 22% и сердечно-сосудистой смертности на 17% при увеличении ЧСС в покое на каждые 10 уд./мин у мужчин и на 19 и 14% у женщин, соответственно [16]. И наконец, в метаанализе 46 исследований, включившем в общей сложности 1246203 пациента для анализа общей смертности и 848320 пациентов для анализа сердечно-сосудистой смертности нарастание относительного риска (relative risk, RR) с увеличением ЧСС на каждые 10 уд./мин составило 1,09 (95% ДИ: 1,07-1,12) для общей смертности и 1,08 (95% ДИ: 1,06-1,10) для сердечно-сосудистой смертности [17].

Сходные данные получены отечественными исследователями. В работе Шальной С.А. и др. показано, что даже после коррекции на все факторы лица с ЧСС >80 уд./мин имели достоверно более высокий относительный риск как общей смертности (RR 1,29, 95% ДИ: 1,17-1,41 и RR 1,30, 95% ДИ: 1,05-1,61 соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, 95% ДИ: 1,15-1,50 и ОР 1,63, 95% ДИ: 1,19-2,34) по сравнению с лицами с ЧСС <60 уд./мин. При этом выживаемость мужчин с ЧСС >80 уд./мин оказалась на 7 лет меньше, чем с ЧСС <60 уд./мин. Аналогичный показатель для женщин составил 3,2 года [18].

Таким образом, коррекция синусовой тахикардии представляет собой не только способ повышения качества жизни в случае симптомного течения, но и улучшения прогноза пациента.

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV2 представляет собой значимый фактор развития сердечно-сосудистых нарушений, в т.ч. тахикардии и сердцебиения. Предложен новый фенотип постковидного состояния — постковидная тахикардия [19]. К механизмам развития этих проявлений COVID-19 относят прямое поражение миокарда, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, патологический системный воспалительный ответ, гипоксию, непосредственное действие вируса на миокард с развитием миокардита, поражение сосудов микроциркуляторного русла, прямое повреждающее действие вируса в отношении эндотелия сосудов, в т.ч., коронарных артерий, тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффектов системного воспаления, а также дисфункцию ствола головного мозга смешанного генеза [20].

По нашему опыту частота синусовой тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19, составляет 19,75% (95% ДИ: 17,35-22,15) [9]. Сходные данные получены в ряде исследований. В работе индийских ученых Jadhav K и Jariwala P частота этого состояния среди лиц, исходно не имевших нарушений сердечного ритма, составила 24% [13]. В испанской когорте 200 пациентов после COVID-19 частота спонтанной синусовой тахикардии составила 20% и была связана с нарушением вариабельности ритма сердца [21].

Коррекция синусовой тахикардии предусматривает применение двух классов препаратов: БАБ и селективного ингибитора I_f -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадина [12]. В настоящем исследовании проведено сопоставление эффективности этих двух классов препаратов в отношении симптомной тахикардии у пациентов после COVID-19. Оба класса препаратов вызвали достоверное уменьшение выраженности сердцебиения, ЧСС, как по данным осмотра, так и суточного мониторирования ЭКГ, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни. При сравнении результатов, полученных в двух группах, обнаружено, что у пациентов, принимавших ивабрадин, достигнуто достоверно более выраженное снижение ЧСС. Это может быть связано с тем, что в контрольной группе не представлялось возможным повышать дозу БАБ в связи с исходно невысокими цифрами АД у большинства пациентов. У 79,3% пациентов основной группы и 80% контрольной группы АД на момент включения в исследование было в пределах целевых значений. Более того, часть пациентов с симптомной тахикардией имела низкие цифры АД, в связи с чем назначение БАБ повлекло бы за собой риск развития гипотонических реакций. Это представляется существенным фактором, поскольку высокая ЧСС при COVID-19 может регистрироваться не только у пациентов с АГ, но и среди лиц с нормальным уровнем АД: 18,03% (95% ДИ: 14,92; 21,14) vs 21,91% (95% ДИ: 18,17; 25,65), соответственно [9].

Преимущество ивабрадина перед БАБ карведилолом у пациентов с постковидной тахикардией продемонстрировано в работе Jadhav K и Jariwala P. Авторами показано, что в группе, получавшей ивабрадин, степень снижения ЧСС достоверно больше, чем в группе карведилола — 31,51 и 18,2%, соответственно, что сопровождалось уменьшением сердцебиения у достоверно большего количества пациентов — 91,67 vs 66,67%, соответственно [13]. К ограничениям этого исследования следует отнести его небольшую продолжительность (7 сут.), отсутствие титрования доз используемых препаратов и небольшие размеры выборки (по 12 человек в каждой группе), что было преодолено в настоящем исследовании.



РАЕНОМ®

ивабрадин

УПРАВЛЕНИЕ РИТМОМ

Уверенность в контроле
ЧСС при стабильной
стенокардии и ХСН¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РАЕНОМ®

Торговое наименование: Раеном®. **Международное непатентованное название:** ивабрадин. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангинальный препарат

ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки 5 мг или 7,5 мг, покрытые пленочной оболочкой. По 14 таблеток в блистере.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

● **Симптоматическая терапия стабильной стенокардии** при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин:

1. При непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов
2. В комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

● **Терапия хронической сердечной недостаточности II-IV ФК** по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ивабрадину; ЧСС в покое менее 70 уд/мин до начала лечения; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени, зависимость от электрокардиостимулятора, кардиогенный шок, нестабильная или острая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия; одновременное применение с верапамилом и дилтиаземом, которые являются умеренными ингибиторами CYP3A4, обладающими способностью урежать ЧСС, одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (противогрибковые препараты группы азолов, антибиотики группы макролидов, ингибиторы ВИЧ-протеазы); беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Раеном®



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Раеном® следует принимать внутрь 2 раза в сутки во время приема пищи, утром и вечером. Начальная доза составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью со стабильным течением и у пациентов со стабильной стенокардией моложе 75 лет. Через 2-4 недели применения суточная доза может быть увеличена до максимальной 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Брадикардия (редкий пульс) и фосфены (изменение световосприятия) имеют дозозависимый характер и обусловлены механизмом действия препарата; головокружение. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: в защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Срок годности: 3 года.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Рег.уд. ЛП-003071 от 11.10.2021

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: +7(495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что селективный ингибитор I_f -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии. При сравнении этих двух классов препаратов складывается впечатление, что ивабрадин в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с моно-

терапией БАБ вызывает более выраженное снижение ЧСС, сопровождающееся достоверно более значимым улучшением переносимости физической нагрузки и качества жизни данной категории пациентов.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2020;20:5661. doi:10.7326/M20-5661.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. J. Am. Med. Assoc. 2020;324:603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.
- Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. medRxiv. 2021. doi:10.1101/2021.02.17.21251895.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e210830. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
- Lee AM, Wong JG, W. S., McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak Can. J. Psychiatry. 2007;52:233-40. doi:10.1177/070674370705200405.
- Lee SH, Shin HS, Park HY, et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. Psychiatry Investig. 2019;16(1):59-64. doi:10.30773/pi.2018.10.22.3.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27:601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):256-62. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):256-62. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):825-30. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: Предикторы развития неблагоприятного прогноза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):825-30. doi:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
- Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А. Л., Голухова Е. З., Попов С. В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
- Jadhav K, Jariwala P. 'Ivabradin' versus 'Carvedilol' in the management of Post-COVID-19 palpitation with sinus tachycardia. Indian Heart J. 2020;72:S33. doi:10.1016/j.ihj.2020.11.092.
- Palatini P. Resting Heart Rate as a Cardiovascular Risk Factor in Hypertensive Patients: An Update. Am J Hypertension. 2021;34(4):307-17. doi:10.1093/ajh/hpaa187.
- Zhao MX, Zhao Q, Zheng M, et al. Effect of resting heart rate on the risk of all-cause death in Chinese patients with hypertension: analysis of the Kailuan follow-up study. BMJ Open. 2020;10:e032699. doi:10.1136/bmjopen-2019-032699.
- Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Judge R, et al. Age, sex and disease-specific associations between resting heart rate and cardiovascular mortality in the UK BIOBANK. PLoS One. 2020;15:e0233898. doi:10.1371/journal.pone.0233898.
- Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. CMAJ. 2016;188:E53-63. doi:10.1503/cmaj.150535.
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. The results of epidemiological studies. Kardiologiya. 2005;10:45-50. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;10:45-50.
- Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. Am J Med. 2021;134(12):1451-6. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.004.
- Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(3):261-8. (In Russ.) Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П., Синопальников А. И. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 2021;23(3):261-8. doi:10.26442/20751753.2021.3.200805.
- Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. Sci Rep. 2022;12:298. doi:10.1038/s41598-021-03831-6.

Верификация субклинического каротидного атеросклероза в рамках риск-стратификации при избыточном весе и ожирении: роль методов машинного обучения в формировании диагностического алгоритма

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Гаврилов Д. В.², Гусев А. В.^{2,3,4}

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Петрозаводск; ²ООО «К-Скай». Петрозаводск; ³ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва; ⁴ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы». Москва, Россия

Цель. Сравнительный анализ математических моделей, полученных с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа (МЛРА) с пошаговым включением предикторов и методов машинного обучения (МО), в отношении прогнозирования вероятности наличия субклинического каротидного атеросклероза у нормотензивных пациентов с избыточным весом и ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний и/или сахарного диабета.

Материал и методы. Информация о пациентах извлекалась из базы данных платформы Webiomed, критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет, индекс массы тела ≥ 25 кг/м², наличие результатов ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, критериями невключения — сахарный диабет и/или сердечно-сосудистые заболевания. Проводился МЛРА с пошаговым включением предикторов, для создания альтернативной модели использовали алгоритмы МО.

Результаты. Общий процент верных классификаций для математической модели, полученной методом МЛРА, составил 73,2%, процент верных отрицательных предсказаний — 80,1%, процент верных положительных предсказаний — 63,4%. Математические модели, созданные с помощью методов МО, характеризуются предсказательной способностью от 75 до 97% при чувствительности от 77 до 92% и специфичности от 80 до 98%.

Заключение. Выявлено существенное превосходство моделей, созданных с помощью методов МО, при изучении комплекса широкодоступных клинических и лабораторно-инструментальных параметров. Интеграция математической модели, созданной с помощью методов МО, в диагностический алгоритм принятия решения о направлении пациента на ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий в рамках проведения риск-стратификации пациенту с «невысоким» риском по шкалам-рискометрам, позволит

значительно увеличить ее точность, оптимизируя при этом расходы на оказание медицинской помощи.

Ключевые слова: субклинический каротидный атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, ожирение, методы машинного обучения.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта» (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Поступила 15/02-2022

Рецензия получена 01/04-2022

Принята к публикации 13/06-2022



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. Верификация субклинического каротидного атеросклероза в рамках риск-стратификации при избыточном весе и ожирении: роль методов машинного обучения в формировании диагностического алгоритма. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3222. doi:10.15829/1728-8800-2022-3222. EDN WZFTKJ

Verification of subclinical carotid atherosclerosis as part of risk stratification in overweight and obesity: the role of machine learning in the development of a diagnostic algorithm

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Gavrilov D. V.², Gusev A. V.^{2,3,4}

¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²LLC K-Sky. Petrozavodsk; ³Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow; ⁴Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies. Moscow, Russia

Aim. Comparative analysis of mathematical models obtained using multivariate logistic regression (MLR) with stepwise inclusion of

predictors and machine learning (ML) for assessing the probability of subclinical carotid atherosclerosis in normotensive overweight

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drmark1982@mail.ru

Тел.: +7 (911) 403-19-48

[Дружилов М. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Гаврилов Д. В. — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Гусев А. В. — к.т.н., директор по развитию бизнеса, эксперт по искусственному интеллекту, с.н.с., ORCID: 0000-0002-7380-8460].

and obese patients without cardiovascular diseases and/or diabetes.

Material and methods. We received data on patients from the Webio-med platform database. The inclusion criteria were age ≥ 18 years, body mass index ≥ 25 kg/m², extracranial artery ultrasound results, while the exclusion criteria included diabetes and/or cardiovascular disease. MLR analysis was carried out with stepwise inclusion of predictors. ML algorithms were used to create an alternative model.

Results. The overall percentage of true results for MLR model was 73,2%, while the proportion of true negative and positive predictions was 80,1% and 63,4%, respectively. Mathematical models created using ML methods are characterized by a predictive value from 75 to 97% with a sensitivity of 77 to 92% and a specificity of 80 to 98%.

Conclusion. A significant superiority of ML models was revealed in the study of available clinical and paraclinical parameters. Integration of ML mathematical models into a diagnostic algorithm for making a decision to refer a low-risk patient for extracranial artery ultrasound will significantly improve its accuracy and cost efficiency.

Keywords: subclinical carotid atherosclerosis, cardiovascular risk, obesity, machine learning methods.

Relationships and Activities. The study was carried out on an original scientific system "Multicomponent software and hardware system

for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies" (№ 2075518) and financially supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the Agreement № 075-15-2021-665.

Druzhilov M. A. * ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X, Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Corresponding author:
drmark1982@mail.ru

Received: 15/02-2022

Revision Received: 01/04-2022

Accepted: 13/06-2022

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V., Gusev A. V. Verification of subclinical carotid atherosclerosis as part of risk stratification in overweight and obesity: the role of machine learning in the development of a diagnostic algorithm. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3222. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3222. EDN WZFTKJ

БСА — брахиоцефальные артерии, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МЛРА — многофакторный логистический регрессионный анализ, МО — машинное обучение, САД — систолическое артериальное давление, СКА — субклинический атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Совершенствование системы риск-стратификации является приоритетным направлением кардиоваскулярной профилактики, учитывая невысокую предсказательную способность классических шкал-рискометров.
- Математические прогностические модели, получаемые при выполнении многофакторного регрессионного анализа с включением различных предикторов, оцениваемых дополнительными лабораторно-инструментальными методами исследования, часто не находят широкого применения в клинической практике ввиду ограниченной доступности последних.

Что добавляют результаты исследования?

- Математические прогностические модели, создаваемые в результате обработки данных методами машинного обучения, характеризуются высокой предсказательной способностью целевого события при анализе комплекса широкодоступных клинических и лабораторно-инструментальных параметров.

Key messages

What is already known about the subject?

- Improving the risk stratification is a priority area in cardiovascular prevention, given the low predictive ability of conventional risk scores.
- Mathematical predictive models obtained using multivariate regression analysis with the inclusion of various predictors evaluated by additional paraclinical methods are often not widely used in clinical practice due to the limited availability of the latter.

What might this study add?

- Mathematical predictive models created using machine learning methods are characterized by a high predictive ability when analyzing a set of widely available clinical and paraclinical parameters.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре общей смертности в большин-

стве стран мира, в т.ч. в Российской Федерации, несмотря на определенные успехи соответствующих национальных систем здравоохранения в отношении снижения распространенности неко-

торых основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. В этой связи совершенствование системы риск-стратификации в рамках первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики остается, по-прежнему, одним из основных приоритетных направлений [2].

В большинстве используемых сегодня шкал-рискометров у пациентов без клинических симптомов и признаков ССЗ, сахарного диабета и/или хронической болезни почек III-V стадий предикторами величины ССР выступают “классические” факторы риска с доказанной результатами масштабных эпидемиологических исследований прогностической значимостью [2, 3]. Вместе с тем, нередко сердечно-сосудистые осложнения развиваются у лиц, отнесенных по данным шкалам к низкому или умеренному ССР, что свидетельствует об их невысокой предсказательной способности. Отчасти это связано с ограниченным числом предикторов сердечно-сосудистых событий и методами формирования прогностической модели, в связи с чем в существующих клинических рекомендациях определена необходимость использования дополнительных реклассификаторов риска [4, 5].

В качестве таких риск-реклассификаторов могут выступать как уровни “циркулирующих” биомаркеров крови, являющихся отражением протекающих процессов системного воспаления, фиброза, хронического миокардиального повреждения и атерогенеза, дисбаланса системы коагуляции/антикоагуляции [6], так и субклинические органические поражения, верифицируемые соответствующими методами исследования [2].

Среди последних особое место в системе стратификации ССР, согласно положениям европейских и отечественных рекомендаций, занимает субклинический каротидный атеросклероз (СКА), выявляемый при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА) [3]. Результаты многочисленных эпидемиологических, в т.ч. проспективных, исследований продемонстрировали высокое прогностическое значение СКА в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а его предсказательная ценность сопоставима с таковой при использовании коронарного кальциевого индекса [7-9].

В свою очередь, пациенты с избыточным весом и ожирением и “невысоким” ССР по шкалам-рискометрам являются той группой лиц, для которых оптимизация системы риск-стратификации приобретает особенное значение. С одной стороны, избыточный вес и ожирение также относят к факторам, реклассифицирующим величину ССР [2], с другой — широко обсуждается феномен гетерогенности фенотипов ожирения в отношении ССР, предполагающий различную ассоциацию индекса

массы тела (ИМТ) и риска развития сердечно-сосудистых событий [10, 11].

Одним из вариантов оптимизации риск-стратификации у данных пациентов может стать прямая визуализация абдоминальной и/или эктопической висцеральной жировой ткани с помощью ультразвуковых и томографических исследований для диагностики висцерального ожирения, определяющего фенотип ожирения с высоким ССР [12, 13]; вместе с тем, данные методики не являются широкодоступными в клинической практике.

В качестве альтернативного варианта представляется обоснованная тактика совершенствования диагностических алгоритмов по выявлению СКА, отражающего воздействие на сосудистую стенку целого спектра неблагоприятных факторов при избыточном весе и ожирении и принципиально изменяющего категорию риска у данных пациентов [3, 14, 15]. Данные алгоритмы, безусловно, должны базироваться на прогностических математических моделях, создаваемых при анализе совокупности антропометрических, клинических, лабораторных и инструментальных параметров и определяющих высокую вероятность получения положительного результата при направлении пациента на исследование.

Примерами таких прогностических математических моделей являются регрессионные уравнения, созданные в результате выполнения многофакторного логистического регрессионного анализа данных с пошаговым включением предикторов [14, 15]. Шенкова Н. Н. и др. (2017) [14] предложили математическую модель оценки вероятности выявления СКА у пациентов с избыточным весом и ожирением с предсказательной точностью в 89,7%, в которой предикторами выступают уровни грелина, лептина и С-реактивного белка крови и эхокардиографическая толщина эпикардиальной жировой ткани, Дружилова О. Ю. и др. (2016) [15] разработали аналогичное регрессионное уравнение с общим процентом верных предсказаний 91,7%, предикторами в котором являются среднесуточные скорость пульсовой волны и систолическое артериальное давление (САД) в аорте, уровни гликемии натощак и мочевого кислоты крови.

Однако определение вышеуказанных предикторов в приведенных математических моделях ограничено ввиду низкой доступности данных методов исследования в практическом здравоохранении, что обуславливает актуальность создания и внедрения в клиническую практику более простых в использовании, при этом не менее точных прогностических моделей.

Появление таких моделей сегодня стало возможным благодаря внедрению методов машинного обучения (МО) и обработки “больших данных”, позволяющих значительно упростить и одновре-

менно улучшить систему риск-стратификации [16], а создаваемые таким способом прогностические математические модели существенным образом превосходят имеющиеся алгоритмы и шкалы в отношении точности оценки вероятности наличия/наступления того или иного события [17–20].

Целью данного исследования является сравнительный анализ математических моделей, полученных с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа (МЛРА) с пошаговым включением предикторов и методов МО, в отношении прогнозирования вероятности наличия СКА у нормотензивных пациентов с избыточным весом и ожирением без ССЗ и/или сахарного диабета.

Материал и методы

Для формирования выборки с целью последующего анализа и создания математических прогностических моделей использована база данных платформы Webiomed, включающая деперсонифицированную формализованную информацию из электронных медицинских карт 2,9 млн пациентов, проходивших обследование и лечение в медицинских организациях различных регионов Российской Федерации. В связи с использованием обезличенной медицинской информации заполнение информированного добровольного согласия не предусматривалось.

Критериями включения информации о пациенте в формируемую выборку являлись возраст >18 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м², наличие результатов УЗИ БЦА, критериями невключения — сахарный диабет и/или ССЗ, в т.ч. артериальная гипертензия.

Был определен перечень возможных предикторов высокой вероятности наличия СКА в планируемых математических прогностических моделях, в него были включены клинические и лабораторно-инструментальные параметры, доступные для оценки в широкой клинической практике, при этом окончательный набор параметров устанавливался совместно со специалистом по анализу данных в зависимости от их частоты встречаемости в базе данных Webiomed, в частности заполненность должна была составлять не $<40\%$. В случае частоты встречаемости предиктора в окончательной выборке $<100\%$, допускалась замена отсутствующих значений признака средним значением данного параметра.

Первый этап обработки данных заключался в статистическом анализе окончательной выборки и проведении МЛРА с пошаговым включением предикторов методом последовательного отбора (stepwise), использовались программы Statistica 10 и SPSS 22. Ввиду нормального типа распределения данных результаты представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и частотами, для сравнения подгрупп применялся двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Величина порогового уровня статистической значимости (p) принята как 0,05.

На втором этапе для создания альтернативной прогностической математической модели использовали библиотеку Scikit-learn для языка программирования Python и 3 алгоритма машинного обучения: Random Forest (“случайный лес”) — ансамблевый алгоритм, основанный на объединении “деревьев решений” для задач класси-

фикации, где каждое отдельное “дерево решений” дает предсказание класса, а набравший наибольшее количество голосов класс, становится предсказанием модели; AdaBoostClassifier (“адаптивный бустинг”) — ансамблевый алгоритм, основанный на преобразовании в ходе итеративного процесса слабых классификаторов в сильные для решения проблем классификации; KNeighborsClassifier (“классификация с помощью алгоритма К-ближайшего соседа”) — алгоритм, позволяющий решать задачу классификации путем нахождения максимально похожих между собой объектов и сопоставления их целевых меток (классов)¹. Данные методы МО являются классическими при работе с числовыми данными и выбраны на основании предварительного анализа имеющейся информации; при этом целевыми параметрами математической прогностической модели были заданы точность (accuracy) $\geq 75\%$ и площадь под ROC-кривой $\geq 0,75$. Данные значения были определены в соответствии с допустимым уровнем ошибок при работе алгоритмов МО, а также на основании предыдущего опыта разработки аналогичных моделей [21].

Исследование выполнено на уникальной научной установке “Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта” (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Результаты

Из базы данных платформы Webiomed первоначально была получена информация о 5750 пациентах, соответствующих выбранным критериям включения/исключения, из которых СКА был выявлен у 385 (6,7%) человек. После обработки информации специалистом по анализу данных с учетом частоты встречаемости в выборке данных о клинических и лабораторно-инструментальных признаках, предполагаемых в качестве возможных предикторов в математических моделях (на этом этапе сформирована выборка из 1902 пациента), а также после применения функции случайного стратифицированного разделения выборки [22] с целью уравнивания числа лиц с целевым событием (атеросклеротическая бляшка в БЦА) и без такового, окончательная выборка включала информацию о 447 пациентах, из которых 197 (44,1%) имели СКА по результатам УЗИ.

В качестве признаков, рассматриваемых в последующем при создании математических прогностических моделей, отобраны 23 параметра. В таблице 1 приведены их средние значения в целом по

¹ Tavasoli S. Top 10 Machine Learning Algorithms for Beginners: Supervised, Unsupervised Learning and More. <https://www.simplilearn.com/10-algorithms-machine-learning-engineers-need-to-know-article>. (3 March 2022).

Таблица 1

Клинические и лабораторно-инструментальные параметры окончательной выборки для создания математических прогностических моделей ($M \pm SD$, %)

Параметр	СКА+ (n=197)	СКА- (n=250)	Выборка в целом (n=447)
Возраст, лет	56,6 $\pm$ 11,9***	44,8 $\pm$ 12,1	49,7 $\pm$ 13,4
Мужчины, %	36,6**	24,5	29,5
Рост, см	164,0 $\pm$ 8,1	162,4 $\pm$ 12,8	163,3 $\pm$ 10,3
Вес, кг	79,4 $\pm$ 11,5**	71,5 $\pm$ 11,3	76,1 $\pm$ 12,1
ИМТ, кг/м ²	29,5 $\pm$ 3,6*	28,6 $\pm$ 3,4	29,1 $\pm$ 3,5
Окружность талии, см	87,3 $\pm$ 7,0**	82,9 $\pm$ 8,9	85,9 $\pm$ 9,0
Курение, %	14,0	13,0	13,4
САД, мм рт.ст.	123,5 $\pm$ 15,4**	120,0 $\pm$ 10,7	121,4 $\pm$ 12,9
ДАД, мм рт.ст.	77,6 $\pm$ 8,3	77,3 $\pm$ 7,0	77,4 $\pm$ 7,6
Частота сердечных сокращений, в мин	71,9 $\pm$ 11,7	72,6 $\pm$ 11,8	72,3 $\pm$ 11,8
Частота дыхательных движений, в мин	17,6 $\pm$ 6,2	17,8 $\pm$ 7,0	17,7 $\pm$ 6,7
Гликемия натощак, ммоль/л	4,9 $\pm$ 0,7*	4,2 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 1,0
Общий ХС, ммоль/л	5,9 $\pm$ 3,2	5,7 $\pm$ 3,3	5,8 $\pm$ 3,6
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8 $\pm$ 1,1***	3,3 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,7 $\pm$ 1,2	1,7 $\pm$ 1,6	1,7 $\pm$ 1,4
Аспарагиновая аминотрансфераза, Ед/л	25,3 $\pm$ 9,6	24,1 $\pm$ 13,4	24,5 $\pm$ 12,1
Аланиновая аминотрансфераза, Ед/л	22,1 $\pm$ 17,3	21,5 $\pm$ 11,6	21,7 $\pm$ 14,0
С-реактивный белок, мг/л	4,6 $\pm$ 2,8	4,0 $\pm$ 2,4	4,4 $\pm$ 2,7
Креатинин крови, мкмоль/л	87,4 $\pm$ 30,2	85,0 $\pm$ 26,6	86,4 $\pm$ 25,7
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	78,7 $\pm$ 20,0*	87,7 $\pm$ 21,4	84,0 $\pm$ 22,9
Гипертрофия левого желудочка, %	21,0	15,3	17,7
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	93,6 $\pm$ 20,6*	82,8 $\pm$ 22,7	88,2 $\pm$ 23,6

Примечание: различия между группами СКА+ vs СКА-: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКА — субклинический атеросклероз, ХС — холестерин.

выборке, а также в подгруппах с наличием/отсутствием СКА.

Средний возраст пациентов выборки составил 49,7 $\pm$ 13,4 лет, средний ИМТ — 29,1 $\pm$ 3,5 кг/м², среднее САД/диастолическое артериальное давление (ДАД) — 121,4 $\pm$ 12,9/77,4 $\pm$ 7,6 мм рт.ст., мужчины составили 29,5% случаев, анамнез курения имели 13,4% пациентов.

Сравнительный анализ подгрупп с наличием/отсутствием СКА показал, что пациенты с атеросклеротической бляшкой в сонных артериях были старше, среди них было больше мужчин, они имели более высокие ИМТ, окружность талии, уровни САД, гликемии натощак и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), индекс массы миокарда левого желудочка, а также более низкую расчетную скорость клубочковой фильтрации (таблица 1).

Результаты МЛРА данных с пошаговым включением предикторов окончательной выборки представлены в таблице 2. В ходе выполнения анализа среди параметров липидного спектра крови в качестве возможного предиктора регрессионного уравнения не учитывались значения общего ХС для устранения эффекта мультиколлинеарности.

Предикторами вероятности выявления СКА в полученном регрессионном уравнении являются возраст, ИМТ, уровни САД и ХС ЛНП, при этом последний предиктор характеризуется максимальным стандартизированным коэффициентом регрессии — 0,382 ($p < 0,001$). Общий процент верных классификаций для полученной данным методом математической модели составил 73,2%, процент верных отрицательных предсказаний — 80,1%, процент верных положительных предсказаний — 63,4%. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,76 — 95% доверительный интервал (ДИ): 0,71–0,80 ($p = 0,006$). При отрезном значении ХС ЛНП 3,8 ммоль/л чувствительность и специфичность математической модели составили 70,4 и 82,6%, соответственно.

На втором этапе анализа данных при использовании алгоритмов МО окончательная выборка была разделена на тренировочную и тестовую части в соотношении 80:20. На тренировочной части подбирались гиперпараметры и проводилось обучение модели, на тестовой части проводился замер и сравнение метрик обученных моделей, при полу-

Таблица 2

Результаты МЛРА данных окончательной выборки
в отношении прогнозирования вероятности наличия СКА

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	p
Возраст	0,192	0,063	<0,01
ИМТ	0,013	0,012	<0,01
САД	0,174	0,071	<0,01
ХС ЛНП	6,251	0,382	<0,001
Константа	-51,243	3,298	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ХС — холестерин.

Таблица 3

Метрики для различных алгоритмов МО при создании математической прогностической модели оценки вероятности наличия СКА с указанием их значения и 95% ДИ

Метрика	Алгоритм МО		
	Random Forest	AdaBoostClassifier	KNeighborsClassifier
Точность	0,95 (0,90-0,99)	0,90 (0,84-0,96)	0,78 (0,70-0,87)
Положительная предсказательная способность	0,97 (0,93-0,99)	0,89 (0,83-0,95)	0,75 (0,66-0,84)
Чувствительность	0,92 (0,86-0,98)	0,87 (0,80-0,94)	0,77 (0,68-0,86)
Специфичность	0,98 (0,95-0,99)	0,92 (0,86-0,98)	0,80 (0,72-0,88)
Площадь под ROC-кривой	0,97 (0,93-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	0,88 (0,81-0,95)

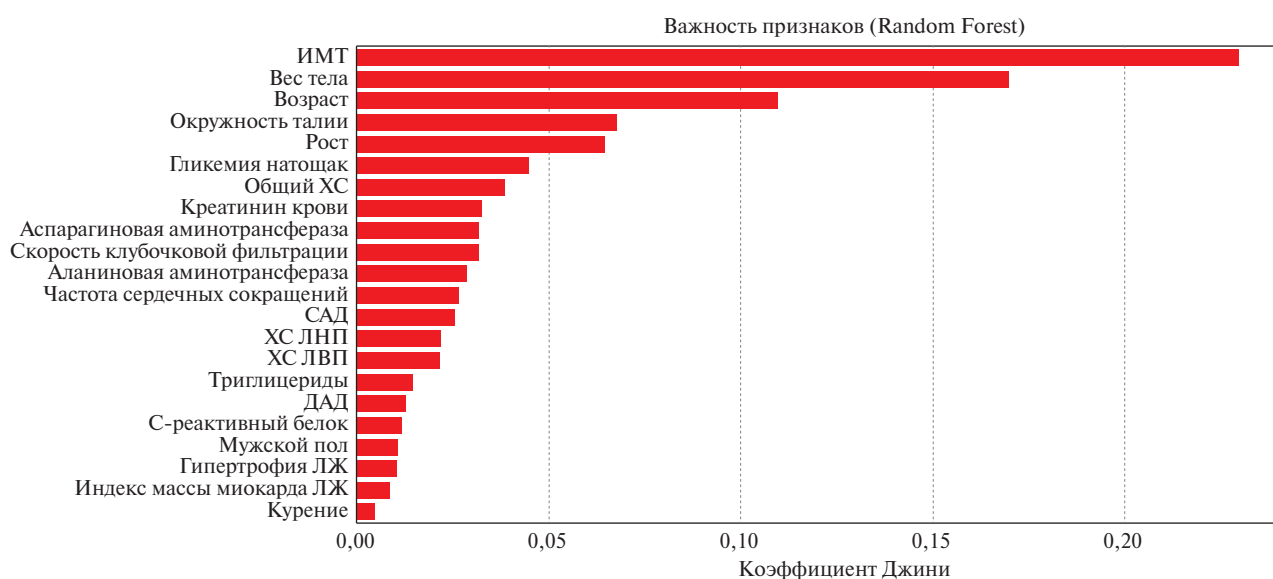


Рис. 1 Значимость клинических и лабораторно-инструментальных параметров при обучении математической прогностической модели алгоритмом Random Forest.

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление.

чении лучшего результата информация об обученной модели сохранялась.

Гиперпараметры моделей подбирались путем перебора, по заранее определенным разработчиком значениям², с учетом метрик, полученных на тестовой части выборки. В результате для каждой из

математических моделей были зафиксированы следующие параметры: Random Forest (число деревьев в ансамбле: 100, критерий разделения вершины дерева: коэффициент джени), AdaBoostClassifier (число деревьев в ансамбле: 50, коэффициент скорости обучения: 1,0), KNeighborsClassifier (число ближайших соседей: 7).

Предсказания моделей интерпретировались следующим образом: алгоритм Random Forest — для каждого дерева оценивалось относительное число

² Scikit-learn Machine Learning in Python. https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.model_selection.GridSearchCV.html. (28 April 2022).

целевых объектов (вероятность) в листе, далее было взято среднее значение по всем деревьям; алгоритм AdaBoostClassifier — среднее значение по взвешенным предсказаниям каждого классификатора; алгоритм KNeighborsClassifier — метка наиболее представленного класса среди соседних объектов.

Характеристики (метрики) математических моделей в зависимости от используемого алгоритма МО, полученные на тестовой выборке, приведены в таблице 3. Полученные модели оценки вероятности наличия СКА характеризуются предсказательной способностью от 75 до 97%, чувствительностью от 77 до 92%, специфичностью от 80 до 98%, площадью под ROC-кривой от 0,88 до 0,97. С учетом различий величины прогностической точности математических моделей для окончательной работы был выбран алгоритм Random Forest.

При проведении данного алгоритма МО была определена значимость клинических и лабораторно-инструментальных параметров в отношении вероятности прогнозируемого моделью целевого события (рисунок 1). Наиболее важными предикторами, согласно данному алгоритму, являлись возраст, рост и вес тела, ИМТ и окружность талии, уровни гликемии натощак и общего ХС крови.

Обсуждение

Согласно существующим клиническим рекомендациям, выявление атеросклеротических бляшек в сонной артерии у асимптомного в отношении ССЗ пациента с исходно низким или умеренным ССР по шкалам-рискометрам позволяет провести реклассификацию величины риска и, следовательно, пересмотреть целевые уровни показателей липидного спектра с назначением в большинстве случаев гиполипидемической терапии [2, 3]. Кроме того, визуализация СКА может способствовать формированию более высокой приверженности пациента к выполнению рекомендаций по соблюдению здорового образа жизни и приему лекарственных препаратов [23].

В связи с этим внедрение в клиническую практику диагностических алгоритмов, основанных на математических моделях, позволяющих при направлении пациента на УЗИ с высокой вероятностью прогнозировать получение положительного результата в отношении детекции атеросклеротической бляшки сонной артерии, представляется актуальной задачей.

Выбор в качестве исследуемой группы для разработки математических прогностических моделей нормотензивных пациентов с избыточным весом и ожирением, без сахарного диабета и/или ССЗ обусловлен целью включения в анализ пациентов с исходно “невысоким” ССР, у которых оптимизация системы риск-стратификации наиболее целесообразна, а также решения проблемного вопроса

прогнозирования риска, связанного с феноменом гетерогенности фенотипов ожирения [10, 11].

Ранее созданные модели прогнозирования вероятности выявления СКА методом МЛРА, предикторами в которых выступали параметры, оцениваемые при выполнении УЗИ, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, суточного мониторингирования показателей артериальной жесткости, анализов лабораторных маркеров воспаления, фиброза и нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани, характеризовались достаточно высоким уровнем прогностической способности [14, 15]. Вместе с тем, они не могут быть имплементированы в реальную клиническую практику, оставаясь, в первую очередь, предметом интереса научных исследований.

Вместе с тем, применяя данный метод математической обработки информации о пациентах, включающей комплекс широкодоступных в клинической практике клинических и лабораторно-инструментальных параметров, мы не можем получить регрессионное уравнение оценки вероятности целевого события с высокой предсказательной способностью. В настоящем исследовании общий процент верных классификаций данной математической модели составил всего 73,2% при проценте верных положительных предсказаний 63,4%.

Напротив, разработанная математическая прогностическая модель оценки вероятности выявления СКА с помощью алгоритма МО Random Forest отличается высокой положительной предсказательной способностью (97%), чувствительностью (92%) и специфичностью (98%) [20]. Данная прогностическая модель существенно превосходит математическую модель, полученную в ходе МЛРА, при сравнении площади под ROC-кривой: 0,97 (95% ДИ: 0,93-0,99) vs 0,76 (95% ДИ: 0,71-0,80).

Кроме того, данная модель способна функционировать и в случае меньшего, чем использовался при ее создании и валидации набора предикторов, с незначительным снижением своей прогностической способности [16, 21].

Безусловно, перед внедрением в практическое здравоохранение прогностической математической модели, полученной методом МО, необходимо проведение ее внешней валидации на независимой от исходной базе данных; кроме того, целесообразна ее оптимизация в отношении расширения критериев включения при анализе аналогичных изучаемых выборок.

Заключение

Проведенный сравнительный анализ математических прогностических моделей оценки вероятности выявления СКА, созданных в результате обработки данных с помощью МЛРА и методов МО, выявил существенное превосходство последней

в отношении предсказательной способности целевого события при изучении комплекса широкодоступных клинических и лабораторно-инструментальных параметров.

Интеграция математической модели, созданной с помощью методов МО, в диагностический алгоритм принятия решения о направлении пациента на УЗИ БЦА в рамках проведения риск-стратификации пациенту с “невысоким” ССР по шкалам-рискометрам, позволит значительно увеличить ее точность, оптимизируя при этом расходы на оказание медицинской помощи.

Литература/References:

- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Rossello X, Dorresteijn J, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur J Prev Cardiol. 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2047487319846715.
- Smirnova MD, Svirida ON, Fofanova TV, et al. Algorithm for predicting cardiovascular events in low/moderate risk patients using traditional and new factors: data from 10-year follow-up study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(6):2799. (In Russ.) Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В. и др. Алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных низкого/умеренного риска с использованием “классических” и “новых” факторов (по данным десятилетнего наблюдения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2799. doi:10.15829/1728-8800-2021-2799.
- Wong Y, Tse H. Circulating Biomarkers for Cardiovascular Disease Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2021;8:713191. doi:10.3389/fcvm.2021.713191.
- Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. J Am Coll Cardiol. 2015;65(11):1065-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.017.
- Nezu T, Hosomi N. Usefulness of carotid ultrasonography for risk stratification of cerebral and cardiovascular disease. J Atheroscler Thromb. 2020;27(10):1023-35. doi:10.5551/jat.RV17044.
- Li H, Xu X, Luo B, Zhang Y. The Predictive Value of Carotid Ultrasonography With Cardiovascular Risk Factors—A “SPIDER” Promoting Atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:706490. doi:10.3389/fcvm.2021.706490.
- Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic noncommunicable diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):73-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):161-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):161-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-162-168.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Kuznetsova TY, Chumakova GA, Druzhilov MA, et al. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2017;(4):81-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):81-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
- 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.
15. Druzhilova OY, Druzhilov MA, Otmakhov VV, et al. Role of assessment of arterial wall stiffness in predicting carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(4):24-8. (In Russ.) Дружилова О.Ю., Дружилов М.А., Отмахов В.В. и др. Роль оценки жесткости артериальной стенки при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением. *Терапевтический архив*. 2016;4(88):24-8. doi:10.17116/terarkh201688424-28.
16. Gusev AV, Gavrilov DV, Novitsky RE, et al. Improvement of cardiovascular risk assessment using machine learning methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4618. (In Russ.) Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э. и др. Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4618. doi:10.15829/1560-4071-2021-4618.
17. Narain R, Saxena S, Goyal A. Cardiovascular risk prediction: a comparative study of Framingham and quantum neural network based approach. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1259-70. doi:10.2147/PPA.S108203.
18. Dimopoulos A, Nikolaidou M, Caballero F, et al. Machine learning methodologies versus cardiovascular risk scores, in predicting disease risk. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):179. doi:10.1186/s12874-018-0644-1.
19. Quesada J, Lopez-Pineda A, Gil-Guillén V, et al. Machine learning to predict cardiovascular risk. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10):e13389. doi:10.1111/ijcp.13389.
20. Gavrilov DV, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Predicting the subclinical carotid atherosclerosis in overweight and obese patients using a machine learning model. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4871. (In Russ.) Гаврилов Д.В., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Прогнозирование наличия субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с избыточным весом и ожирением при помощи модели машинного обучения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4871. doi:10.15829/1560-4071-2022-4871.
21. Gavrilov DV, Serova LM, Korsakov IN, et al. Cardiovascular diseases prediction by integrated risk factors assessment by means of machine learning. *Vrach*. 2020;31(5):41-6. (In Russ.) Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Корсаков И.Н. и др. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения. *Врач*. 2020;31(5):41-6. doi:10.29296/25877305-2020-05-08.
22. Iliyasu R, Etikan I. Comparison of quota sampling and stratified random sampling. *Biom Biostat Int J*. 2021;10(1):24-7. doi:10.15406/bbij.2021.10.00326.
23. Bengtsson A, Norberg M, Ng N, et al. The beneficial effect over 3 years by pictorial information to patients and their physician about subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk: Results from the VIPVIZA randomized clinical trial. *Am J Prev Cardiol*. 2021;7:100199. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100199.

Особенности патогенеза и течения инфаркта миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор

Чашин М. Г.¹, Горшков А. Ю.¹, Стрелкова А. В.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Москва, Россия

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease-2019) остается одной из наиболее актуальных проблем для специалистов системы здравоохранения в связи с многообразием внегочечных проявлений. Наряду с респираторным синдромом у значительной части больных течение инфекции сопровождается развитием выраженного системного воспалительного ответа и изменениями в системе гемостаза. Это сопряжено с высоким риском развития осложнений, особенно у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Цель исследования — анализ и систематизация литературных данных об особенностях патогенеза, клинического течения и исходов инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с COVID-19. При подготовке обзора использовались публикации, индексируемые в базах PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. Глубина поиска составила 2 года, начиная с 2020г. В основу обзора вошли обобщенные данные из наиболее актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров. Проведенный анализ литературы позволил сделать заключение о том, что публикуемые данные об особенностях ИМ у пациентов с COVID-19 в настоящее время носят противоречивый характер. Политромбозы, сепсис, активация тканевых макрофагов, нарастающая гипоксемия, дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой у пациентов с тяжелым течением COVID-19 привели к высокой частоте развития ишемии миокарда 1 и 2 типов. Особо следует отметить, что в ряде случаев ИМ при COVID-19 возникает у больных с интактными коронарными артериями, а его течение сопряжено с высокой частотой развития осложнений, что, в свою очередь, ведет к существенному увеличению летальности в ближайшем и среднесрочном периодах.

Ключевые слова: COVID-19, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2022

Рецензия получена 06/05-2022

Принята к публикации 20/06-2022



Для цитирования: Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Стрелкова А. В., Драпкина О. М. Особенности патогенеза и течения инфаркта миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3270. doi:10.15829/1728-8800-2022-3270. EDN WFUJCA

Features of the pathogenesis and course of myocardial infarction in COVID-19 patients: a descriptive review

Chashchin M. G.¹, Gorshkov A. Yu.¹, Strelkova A. V.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic remains one of the most urgent problems for healthcare professionals due to the variety of non-pulmonary manifestations. Along with the respiratory syndrome in a significant proportion of patients, the disease course is accompanied by pronounced systemic inflammatory response and hemostasis changes. This is associated with a high risk of complications, especially in patients with concomitant cardiovascular pathology. The aim of the study was to analyze and systematize the literature data on the pathogenesis, clinical course, and outcomes of myocardial infarction (MI) in patients with COVID-19. For review, publications indexed in the PubMed, Google Scholar, Web of Science, and Cyberleninka databases were used. The search depth was 2 years, starting from 2020. The review is based on summarized data from the most relevant clinical

studies, reports and systematic reviews. The literature analysis made it possible to conclude that the published data on MI in patients with COVID-19 are currently contradictory. Multiple thrombosis, sepsis, macrophage activation, increasing hypoxemia, imbalance between myocardial oxygen supply and demand in patients with severe COVID-19 have led to a high incidence of type 1 and type 2 MI. It should be especially noted that in a number of cases, MI with COVID-19 occurs in patients with intact coronary arteries, and its course is associated with a high incidence of complications, which, in turn, leads to a significant increase in short- and mid-term mortality.

Keywords: COVID-19, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.chashchin@gmail.com

Тел.: +7 (977) 433-11-18

[Чашин М. Г.* — врач-анестезиолог-реаниматолог, н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Стрелкова А. В. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0003-4789-1640, Драпкина О. М. — д.м.н. профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Chashchin M. G.* ORCID: 0000-0001-6292-3837, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Strelkova A. V. ORCID: 0000-0003-4789-1640, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: dr.chashchin@gmail.com

Received: 07/04-2022

Revision Received: 06/05-2022

Accepted: 20/06-2022

For citation: Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Strelkova A. V., Drapkina O. M. Features of the pathogenesis and course of myocardial infarction in COVID-19 patients: a descriptive review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3270. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3270. EDN WFUJCA

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМnST — ИМ с подъемом сегмента ST, КА — коронарная(ые) артерия(и), КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая КА, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЭКГ — электрокардиография, сTnI — сердечный тропонин I, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COroNaVirus Disease 2019, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Течение COVID-19 сопровождается выраженным системным воспалительным ответом и гиперкоагуляцией, что приводит к росту числа осложнений, в особенности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- Пациенты с тяжелым течением COVID-19 характеризуются высокой частотой повреждения миокарда, симптомы которого могут отличаться от классических клинических проявлений.

Что добавляют результаты исследования?

- Для пациентов с инфарктом миокарда на фоне течения COVID-19 характерны смазанность клинической симптоматики и превалирование респираторных жалоб над кардиальными.
- Патоморфологической особенностью является высокая частота поражения инфаркт-ответственной артерии *de novo*, а также политромбоз коронарных артерий.

Key messages

What is already known about the subject?

- The COVID-19 course is accompanied by a pronounced systemic inflammatory response and hypercoagulation, which leads to an increase in the number of complications, especially in patients with cardiovascular diseases.
- Patients with severe COVID-19 are characterized by a high incidence of myocardial injury, the symptoms of which may differ from the conventional clinical manifestations.

What might this study add?

- In patients with myocardial infarction and COVID-19, clinical symptoms are blurred and respiratory complaints prevail over cardiac ones.
- The morphological feature is a high incidence of *de novo* damage to the infarct-related artery, as well as multiple coronary thrombosis.

Введение

С 2020 г в мире продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019). Многочисленные мутации коронавируса SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) приводят к появлению новых штаммов. При этом инфицирование коронавирусом вызывает не только развитие вирусной пневмонии, но и оказывает значительное влияние на течение острых и хронических заболеваний. В настоящее время особое внимание специалистов обращено на изучение взаимосвязей между COVID-19 и неинфекционной патологией. Во многих исследованиях и обзорах было отмечено, что в связи с многообразием патогенетических механизмов COVID-19 может оказывать влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний и изме-

нять их клиническую симптоматику. Течение инфаркта миокарда (ИМ) на фоне COVID-19 остается одним из наиболее обсуждаемых вопросов в мировом медицинском научном сообществе. Целью данного обзора являются анализ и систематизация актуальных литературных данных об особенностях патогенеза и течения ИМ на фоне COVID-19.

Материал и методы

Поиск литературных источников проводился в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. В качестве поисковых запросов использовались ключевые слова и выражения “COVID-19”, “SARS-CoV-2” в сочетании с “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction”, “complications”, “сердечно-сосудистые осложнения”, “инфаркт миокарда”. Поиск проводился по заголовкам, содержанию аннотаций, ключе-

вым словам. Глубина поиска составила 2 года, начиная с 2020г. Для последующего анализа были отобраны 108 публикаций. Публикации, содержащие только резюме, тезисы, а также с дублирующей информацией были исключены из исследования. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные из 33 литературных источников: актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

Результаты

Эпидемиология ИМ в период пандемии COVID-19

На фоне пандемии COVID-19 многие страны заявили о значительном снижении числа госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Согласно исследованию, проведенному в США [1], отмечено снижение объема госпитализации больных ИМ на 48%, по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года. Аналогичные результаты были продемонстрированы в Итальянском ретроспективном исследовании [2], где снижение частоты госпитализаций достигло 1,4 раза: отношение коэффициентов заболеваемости (incidence rate ratio, IRR) составило 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,63-0,78; $p < 0,001$. В Англии [3] отмечено общее снижение числа госпитализаций в стационары с ИМ на 42,3%, в т.ч. на 28,6% по поводу ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и на 49,3% по поводу ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ). В то же время в Греции снижение составило всего 28,4%, по сравнению с предыдущими годами [4]. Причины данной тенденции до сих пор остаются дискуссионными и активно изучаются мировым научным сообществом. По мнению ряда авторов наблюдаемое снижение может быть следствием введения локдауна, в связи с которым некоторые пациенты предпочитали не обращаться за медицинской помощью в силу различных экономических и социальных причин, а также нежелания контактировать с медицинскими работниками из-за потенциального риска инфицирования COVID-19 [3-7].

Существует также мнение, что влияние на показатели госпитализации оказали перегрузка и перепрофилирование системы здравоохранения, вызванные требованиями современных реалий борьбы с пандемией. Перераспределение медицинских ресурсов отчасти могло привести к недостаточному вниманию к лицам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и недооценки состояния больных [4, 6, 7].

При этом отмечается, что снижение числа госпитализаций пациентов с ИМ в равной степени затронуло как старшие возрастные группы (≥ 75 лет) (падение на 20,5%; 95% ДИ: -13,6 — -26,6%), так и группы пациентов среднего возраста (< 55 лет) (падение на 20,5%; 95% ДИ: -8,0 — -33,2%) [8].

Кроме того, показатели госпитализации пациентов с ИМ могли снижаться из-за того, что больные ИМ с сопутствующим COVID-19 госпитализировались в стационары для лечения пациентов с COVID-19 и, соответственно, статистически были отнесены к группе пациентов с COVID-19 [5].

По наблюдениям многих авторов, снижение числа госпитализаций и ошибки маршрутизации больных могли оказаться следствием атипичной клинической картины ИМ у больных COVID-19. Все это также оказало влияние на увеличение внегоспитальной летальности от сердечно-сосудистых причин [9-11].

В Италии был отмечен рост внегоспитальной летальности от кардиальных причин по сравнению с предыдущими годами (стандартизированный коэффициент смертности 1,17, 95% ДИ: 1,08-1,27) [12]. Причем было отмечено, что пик такого роста показателей пришелся на апрель 2020г, когда хронологически только вводился локдаун.

Во Франции также было отмечено увеличение частоты внегоспитальных летальных исходов от сердечно-сосудистых причин с 13,42 случаев/нед. в период до пандемии (95% ДИ: 12,77-14,07) до 26,64 случая/нед. (95% ДИ: 25,72-27,53) ($p < 0,0001$) [13]. Эти данные были подтверждены в метаанализе [14] — частота случаев остановки сердца статистически значительно возросла во время пандемии — отношение шансов (ОШ)=0,51, 95% ДИ: 0,40-0,66 ($p < 0,0001$).

Особенности патогенеза ИМ на фоне COVID-19

Патогенетические механизмы, инициируемые COVID-19, оказывают выраженное системное воздействие на организм. При этом остается неясным вопрос — является ли COVID-19 триггером развития изменений *de novo*, а также фактором риска манифестации иных неинфекционных заболеваний, в особенности у пациентов,отягощенных коморбидной патологией [15].

Одним из патогенетических механизмов развития ИМ у пациентов с COVID-19 является тромбоз коронарных артерий (КА) ввиду выраженного прокоагулянтного состояния. У 20% пациентов с COVID-19 наблюдаются нарушения в системе гемостаза [16]. Эти данные были подтверждены в ретроспективном исследовании [7]: у исследуемых больных уровень D-димера был статистически значительно выше в группе больных ИМ и сопутствующим COVID-19, по сравнению с группой пациентов только с ИМ — 5650 [1905; 13625] vs 400 мкг/л [270; 1050] ($p = 0,02$). Choudry FA, et al. также подтвердили эти данные — у пациентов в группе ИМ и COVID-19 D-димер оказался значительно выше, чем в группе без COVID-19 — 1,86 [0,98; 6,6] vs 0,52 мкг/л [0,40; 1,0] ($p = 0,0012$) [17].

При этом важной особенностью ИМ при COVID-19, отмеченной в ряде клинических исследований, является то, что при COVID-19 коронарный тромбоз инфаркт-ответственной артерии может развиваться без наличия предшествующего атеросклеротического поражения. В клиническом примере [18] представлен случай тромбоза передней межжелудочковой ветви и правой КА (ПКА) у пациента 64 лет без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза, госпитализированного в стационар с диагнозом COVID-19, у которого через неделю после появления симптомов респираторной инфекции развился ИМ. По данным первичной оптической когерентной томографии не было получено данных о наличии атеросклеротического поражения; несмотря на это, больному было проведено стентирование инфаркт-ответственной артерии, однако после имплантации стента в месте окклюзии атероматозные структуры в просвете сосуда также не обнаруживались. Схожие данные опубликованы в другом клиническом примере [19], где у пациента 60 лет, без предшествующей клиники ишемической болезни сердца (ИБС), через неделю болезни течение COVID-19 осложнилось развитием острого тромбоза ПКА без ангиографических признаков коронарного атеросклероза, однако в данном случае внутрисосудистая визуализация не проводилась.

Предрасположенность пациентов с ИМ и сопутствующим COVID-19 к политромбозам КА представлена в исследовании, включавшем 115 пациентов с ИМ, из которых 33,9% имели сопутствующий COVID-19. В данной группе больных в 17,9% случаев отмечался многососудистый характер тромбоза КА, при этом подобные случаи среди неинфицированных больных с ИМ в группе сравнения отсутствовали ($p=0,0003$) [17].

Наряду с гиперкоагуляцией для COVID-19 характерно развитие выраженного системного воспалительного ответа. Это также актуально для больных ИМ. В опубликованных данных у пациентов с COVID-19 и ИМ отмечено более значимое повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), чем у лиц без COVID-19: так, в исследовании [7] уровень СРБ в группе пациентов с ИМ и COVID-19 составил 70 мг/л [19; 267], что было значимо выше, чем в группе только с ИМ — 4 мг/л [4; 18] ($p=0,006$). Схожие данные были получены в одноцентровом исследовании [17] — уровень СРБ у пациентов с ИМ и сопутствующим COVID-19 составил 50 мг/л [8; 185], а в группе пациентов с ИМ — 12 мг/л [5; 50] ($p=0,010$).

Высокий уровень циркулирующих цитокинов при COVID-19 оказывает повреждающее воздействие на кардиомиоциты, негативно влияет на клетки эндотелия, вызывая эндотелиальную дисфункцию, а также стимулирует атерогенез и вос-

палительный процесс непосредственно в миокарде [20]. Эндотелиальная дисфункция вследствие прямого вирусного цитопатического воздействия подтверждалась многочисленными данными аутопсий у пациентов с COVID-19 [15].

Повышение концентрации провоспалительных факторов увеличивает активность макрофагов в атеросклеротической бляшке, что ведет к усилению атерогенеза и повреждению покрышки бляшки, вследствие чего повышается риск развития ИМ 1-го и 2-го типов [21]. Однако, как правило, такой воспалительный ответ, приводящий к развитию ИМ, в большей степени свойственен пациентам с COVID-19 на уже более поздних стадиях заболевания и сопряжен с наличием у пациента острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности [20]. По данным отчетов частота встречаемости ИМ у пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, составляет 22,2%, что значительно превышает показатели среди проходивших лечение в других отделениях (2%) ($p<0,001$) [22].

Наряду с высоким риском атеротромбоза, пациенты с COVID-19 также подвержены развитию ИМ 2-го типа. В исследовании [7] авторы указывают на то, что развитие ИМ 1-го типа несколько реже встречается у пациентов с ИМ и сопутствующим COVID-19 — 82 (77%), по сравнению со 117 (67%) случаев в группе больных только ИМ ($p=0,07$).

Помимо вышеперечисленных механизмов причиной развития ишемии миокарда у пациентов с COVID-19 могут служить респираторные нарушения. Нарастающая дыхательная недостаточность и анемия вследствие гемафагоцитарного синдрома приводят к развитию и нарастанию гипоксемии, вследствие чего возникает дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к нему, вторичной ишемией миокарда и, в конечном итоге, к развитию ИМ 2-го типа [20]. Matsushita K, et al. утверждают, что ИМ 2-го типа наиболее часто встречался в группе пациентов с COVID-19, по сравнению с группой пациентов без COVID-19 — 29 vs 4% ($p=0,0497$) [7]. Эти данные подтверждаются и в ряде других исследований [6, 23].

Loghin C, et al. опубликовали клинический пример развития признаков ИМ у пациента 29 лет с COVID-19. На фоне типичной клинической картины ИМ на ЭКГ была выявлена элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V6. Уровень сердечного тропонина I (cTnI) находился в пределах нормальных значений ($<0,02$ нг/мл). По данным эхокардиографии зон нарушения сократимости миокарда обнаружено не было. На коронароангиографии (КАГ): без признаков стенозирующего атеросклероза КА и тромботической обструкции. В данном случае вы-

явленные изменения были интерпретированы авторами как проявление “псевдоинфаркта”, обусловленного респираторными нарушениями [24].

В настоящее время “золотым стандартом” диагностики ИМ является исследование уровня высокочувствительного сТnI. Однако повышение его уровня у больных с тяжелым течением COVID-19 может быть обусловлено не только острой ишемией миокарда, но и являться следствием стрессорного вирусного миокардита, микроангиопатией и скрытым течением ИБС [20].

Повышение уровня сТnI у пациентов с COVID-19, по различным данным, наблюдается в 5–25% случаев среди госпитализированных больных [21, 25]. Наиболее часто повышение сТnI наблюдается у пациентов с тяжелым течением COVID-19, требующим лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, по сравнению с пациентами с более легкой формой заболевания [22]. У данной категории больных повышение уровня сТnI может быть также обусловлено развитием сепсиса и тромбоэмболией легочной артерии [23]. При этом стоит отметить, что, согласно действующим клиническим рекомендациям, незначительное повышение уровня сТnI, в особенности у пациентов с ранее существовавшей ИБС, не требует проведения инвазивного вмешательства при отсутствии сопутствующей клинической картины и соответствующих изменений на ЭКГ, поскольку данные лабораторные показатели могут объясняться вторичным повреждением миокарда, связанным с COVID-19 [25].

Повреждения микроциркуляторного русла и непосредственно кардиомиоцитов подтверждаются результатами серий аутопсий [15]. При гистологическом исследовании материала, полученного от умерших пациентов с COVID-19 с высокой вирусной нагрузкой, выявляется интерстициальная мононуклеарная воспалительная инфильтрация клеток миокарда [26], гистологические признаки ИМ выявлялись в 4,7% (n=13) случаев, миокардита в 7,2% (n=20), перикардита в 6,9% (n=19) и микротромбозов в 10,8% случаев (n=30) [27].

Клиническая картина ИМ на фоне COVID-19

Наряду с классическими проявлениями ИМ, особенностью клинической картины ИМ у пациентов с COVID-19 являются высокая частота жалоб на респираторные проявления (кашель, боль в груди, возникающую на фоне кашля, одышку, аносмию и т.д.) и общее недомогание (общую слабость, отсутствие аппетита и т.д.) [7, 9, 10].

По данным проспективного многоцентрового исследования изменение субъективных жалоб отмечено у 17,1% пациентов с ОКС и COVID-19 [10]. При этом авторы указывают на тот факт, что изменение характера жалоб наблюдалось преимущественно в группе пациентов с ИМбпСТ. Эти данные согласуются другими исследованиями [3], однако авто-

ры отмечают, что изменения клинической картины у пациентов с ИМбпСТ и сопутствующим COVID-19 могут быть связаны с тем, что пациенты с ИМбпСТ были значимо моложе — 66,87 vs 68,69 лет ($p<0,001$).

В литературе встречается описание клинических случаев ИМ с сопутствующим COVID-19, не сопровождавшихся тромбозом КА и без каких-либо гемодинамически значимых стенозов. При этом пациенты предъявляли жалобы на боль в грудной клетке, на электрокардиограмме фиксировали соответствующие острофазные изменения, лабораторно отмечалось повышение уровня кардиоспецифических ферментов, но по данным КАГ значимого поражения коронарного русла не выявлялось [26].

В опубликованном клиническом случае у пациента 48 лет с сахарным диабетом и синдромом ночного апноэ в анамнезе, на 7 сут. после появления симптомов респираторной инфекции возникли жалобы на боль в груди, на догоспитальном этапе выставлен диагноз ИМбпСТ (соответствующие изменения на ЭКГ, повышение уровня сТnI до 116 нг/мл). По данным КАГ выявлен диффузный атеросклероз КА с кровотоком TIMI-2 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в системе ПКА, без признаков наличия значимого стенозирующего поражения. Пациенту была рекомендована консервативная терапия, после проведенного лечения в стабильном состоянии был выписан из стационара [28].

Исходы ИМ на фоне COVID-19

В исследовании [15] авторы указывают на наличие взаимосвязи между смертностью при COVID-19 и уровнем сТnI. Летальность в группе пациентов с повышенным содержанием сТnI составила 7,3%, по сравнению с группой больных с нормальным уровнем этого показателя — 1,8% ($p=0,02$).

Более высокая летальность у пациентов с COVID-19 и повышенным уровнем сТnI продемонстрирована в отчете AL Abbasi B, et al: госпитальная смертность у таких больных достигала 52%, тогда как у пациентов без повышения уровня сТnI составляла 10% ($p<0,0001$). При этом авторы предполагают, что на повышение уровня сТnI значительное влияние может оказывать ОРДС [29]. Повышение содержания сТnI было определено в качестве предиктора внутригоспитального летального исхода у пациентов с COVID-19 — ОШ=80,07, 95% ДИ: 10,34–620,36 ($p<0,0001$). Стоит отметить, что высокие показатели летальности могут быть связаны с тем, что повышение уровня сТnI наблюдается, как правило, у больных, предрасположенных к более тяжелому течению COVID-19 — пациентов более старшего возраста, отягощенных коморбидной патологией, сепсисом [26].

Кроме того, в ряде исследований представлены данные о том, что пациенты с ИМ в сочетании

с COVID-19 имеют более высокие значения сTnI по сравнению с неинфицированными [29-31], что, в свою очередь, может определять худший исход как на госпитальном этапе, так и в постинфарктном периоде.

По данным когортного исследования [32] смертность на госпитальном этапе в группе пациентов с ИМ и COVID-19 была значительно выше, чем в группе больных ИМ (24,2 vs 5,1%, $p<0,001$) (ОШ=3,27; 95% ДИ: 2,41-4,42). Однако на результаты могло повлиять то, что в группе пациентов с ИМ и сопутствующим COVID-19 больные были несколько старше, по сравнению с пациентами без COVID-19 — 72,8 vs 67,0 лет.

Эти данные также подтверждены в проспективном многоцентровом исследовании [10] — смертность на госпитальном этапе у пациентов с ИМ и COVID-19 составила 25 vs 3,8% ($p<0,001$), после поправки на показатель предрасположенности значимость различий сохранялась и была выше в группе пациентов с COVID-19 — 25,8 vs 18,0% ($p=0,045$). COVID-19 у пациентов с ИМ определен как независимый предиктор летального исхода (ОШ=6,61; 95% ДИ: 1,82-24,43; $p=0,02$), однако значимость многофакторной прогностической модели, включавшей риск по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) >140 баллов и наличие COVID-19, достигнута не была ($R^2=0,54$; $p=0,65$).

Также стоит отметить, что у пациентов с ИМ и COVID-19 чаще наблюдается развитие ОРДС — 29 vs 0% ($p=0,003$), тромбоэмболий — 29 vs 0% ($p=0,003$) [7], кардиогенного шока — 9,6 vs 3,9%, а также остановки сердца — 6,3 vs 3,0% [32]. Аналогичные данные получены и в исследовании Пере М, et al. — пациенты с ИМ и COVID-19 более подвержены риску развития нарушений ритма, септического и кардиогенного шока [33], что значительно ухудшает прогнозы у данных больных.

В своем исследовании Rashid M, et al. указывают на то, что у пациентов с COVID-19 и ИМ чаще имела место гипертоническая болезнь по сравнению с группой ИМ без COVID-19 — 71,7 vs 60,2% ($p=0,005$), кроме того, в данной группе пациентов с сердечной недостаточностью также было существенно больше — 23,7 vs 13,4% ($p<0,001$) [32]. Это

свидетельствует о том, что лица с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на фоне COVID-19 подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Существующие данные указывают на то, что высокие риски развития ССО могут сохраняться и после выписки из стационара. В своем отчете Wu J, et al. [3] указывают, что показатели смертности в течение 30 сут. у пациентов с ИМпST на фоне пандемии COVID-19 снизились с 10,2 до 7,7% (ОШ=0,73; 95% ДИ: 0,54-0,97), однако среди больных ИМбпST летальность возросла с 5,4 до 7,5% (ОШ=1,41; 95% ДИ: 1,08-1,80). Более пессимистичные данные представлены в исследовании Rashid M, et al. [32]. Смертность в течение 30 сут. после выписки из стационара в группе пациентов с ИМ и COVID-19 достигла 41,9%, в то время как в группе пациентов без COVID-19 составила 7,2% ($p<0,001$), (ОШ=6,53; 95% ДИ: 5,12-8,36).

Заключение

COVID-19 вносит значительный вклад в патогенетические механизмы развития ИМ. Во многих странах отмечено увеличение частоты развития ИМ как 1-го, так и 2-го типов. Представленные данные свидетельствуют о случаях выявления поражения инфаркт-ответственной артерии *de novo* без предшествующего стенозирующего атеросклероза, а также о развитии политромбоза КА. Для течения ИМ на фоне COVID-19 характерны смазанность клинической симптоматики, превалирование респираторных жалоб над кардиальными. Течение COVID-19, осложненное развитием ИМ, характеризуется существенным увеличением летальности как на госпитальном этапе, так и в ближайшем и среднесрочном периодах. Дальнейшее изучение механизмов развития ИМ на фоне COVID-19, особенностей его клинического течения и исходов, разработка алгоритмов ведения данных пациентов и мер специфической профилактики ССО в данный момент представляются актуальными исследовательскими задачами.

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

Литература/References

1. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;383:691-3. doi:10.1056/NEJMC2015630.
2. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during COVID-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:88-9. doi:10.1056/NEJMC2009166.
3. Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J — Qual Care Clin Outcomes*. 2020;0:1-9. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa062.
4. Papafaklis MI, Katsouras CS, Tsigkas G, et al. "Missing" acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 era in Greece: Medical care avoidance combined with a true reduction in incidence? *Clin Cardiol*. 2020;43:1142-9. doi:10.1002/CLC.23424.
5. Bhatt AS, Moscone A, McElrath EE, et al. Fewer Hospitalizations for Acute Cardiovascular Conditions During the COVID-19

- Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:280-8. doi:10.1016/J.JACC.2020.05.038.
6. D'Ascenzo F, De Filippo O, Borin A, et al. Impact of COVID-19 pandemic and infection on in hospital survival for patients presenting with acute coronary syndromes: A multicenter registry. *Int J Cardiol.* 2021;332:227-34. doi:10.1016/J.IJCARD.2021.03.063.
7. Matsushita K, Hess S, Marchandot B, et al. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02340-z.
8. Morishita T, Takada D, Shin J, et al. Trends, Treatment Approaches, and In-Hospital Mortality for Acute Coronary Syndrome in Japan During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Atheroscler Thromb.* 2021; 29(5):597-607 doi:10.5551/JAT.62746.
9. Braiteh N, Rehman W ur, Alom M, et al. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *Am Heart J.* 2020;226:147-51. doi:10.1016/j.ahj.2020.05.009.
10. Solano-López J, Zamorano JL, Pardo Sanz A, et al. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:985-93. doi:10.1016/j.rec.2020.07.009.
11. Druzhinin PV, Molchanova EV. Mortality Rates in Russian Regions in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Regionology.* 2021;29:666-85. (In Russ.) Дружинин П.В., Молчанова Е.В. Смертность населения российских регионов в условиях пандемии COVID-19. *Регионология.* 2021;29:666-85. doi:10.15507/2413-1407.116.029.202103.666-685.
12. Campo G, Fortuna D, Berti E, et al. In- and out-of-hospital mortality for myocardial infarction during the first wave of the COVID-19 pandemic in Emilia-Romagna, Italy: A population-based observational study. *Lancet Reg Heal — Eur.* 2021;3:100055. doi:10.1016/J.LANEPE.2021.100055.
13. Marjion E, Karam N, Jost D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Heal.* 2020;5:e437-43. doi:10.1016/S2468-2667(20)30117-1.
14. Lim ZJ, Ponnappa Reddy M, Afroz A, et al. Incidence and outcome of out-of-hospital cardiac arrests in the COVID-19 era: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;157:248-58. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.10.025.
15. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:1578-89. doi:10.1002/AJH.25982.
16. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020;19:345-57. doi:10.1080/14787210.2020.1822737.
17. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1168-76. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.022.
18. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubin S, et al. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J.* 2020;41:2132. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAA393.
19. Tedeschi D, Rizzi A, Biscaglia S, et al. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;ccd.29179. doi:10.1002/ccd.29179.
20. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail.* 2020;26:470-5. doi:10.1016/J.CARDFAIL.2020.04.009.
21. Long B, Brady WJ, Koefman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1504-7. doi:10.1016/J.AJEM.2020.04.048.
22. Khan IH, Zahra SA, Zaim S, et al. At the heart of COVID-19. *J Card Surg.* 2020;35:1287-94. doi:10.1111/JOCS.14596.
23. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1244-58. doi:10.1016/J.JACC.2020.06.068.
24. Loghin C, Chauhan S, Lawless SM. Pseudo-Acute Myocardial Infarction in a Young COVID-19 Patient. *JACC Case Reports.* 2020;2:1284-8. doi:10.1016/J.JACCAS.2020.04.015.
25. 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., Затеищikov 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.
26. Mahajan K, Chandra KS. Cardiovascular comorbidities and complications associated with coronavirus disease 2019. *Med J Armed Forces India.* 2020;76:253-60. doi:10.1016/J.MJAFI.2020.05.004.
27. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107300. doi:10.1016/J.CARPATH.2020.107300.
28. Khalid N, Chen Y, Case BC, et al. COVID-19 (SARS-CoV-2) and the Heart — An Ominous Association. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2020;21:946-9. doi:10.1016/J.CARREV.2020.05.009.
29. AL Abbasi B, Torres P, Ramos-Tuarez F, et al. Cardiac Troponin-I and COVID-19: A Prognostic Tool for In-Hospital Mortality. *Cardiol Res.* 2020;11:398-404. doi:10.14740/cr.1159.
30. Gaze DC. Clinical utility of cardiac troponin measurement in COVID-19 infection. *Ann Clin Biochem.* 2020;57:202-5. doi:10.1177/0004563220921888.
31. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight against COVID-19. *Circulation.* 2020;141:1733-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008.
32. Rashid M, Wu J, Timmis A, et al. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England. *J Intern Med.* 2021;290:88-100. doi:10.1111/JOIM.13246.
33. Pepe M, Frati G, Biondi-Zoccai G, et al. Direct and indirect effects of COVID-19 on acute coronary syndromes: Can we pick the worst? *Int J Cardiol.* 2021;335:19-20. doi:10.1016/J.IJCARD.2021.04.036.

Хроническая мезентериальная ишемия: причины, методы диагностики и лечения

Бугуров С. В., Карпенко А. А., Осипова О. С., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Чебан А. В.,
Мочалова А. Б., Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Обединский А. А., Зейдлиц Г. А.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России. Новосибирск, Россия

Хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ) является актуальной проблемой здравоохранения. Долгое асимптомное течение заболевания, склонность к внезапному дебюту и негативный прогноз в случае отсутствия лечения заставляют обращать более пристальное внимание на данную патологию. В настоящее время существует два конкурентных метода лечения ХМИ: хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация. Несмотря на многочисленные исследования, сравнивающие эти методы, вопрос о том, какой из них является более эффективным и надежным, остается открытым. В обзор включены современные данные клинических исследований и метаанализов, демонстрирующие достоинства и недостатки обоих методов лечения ХМИ.

Ключевые слова: хроническая мезентериальная ишемия, стентирование, долгосрочные результаты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/01-2022

Рецензия получена 05/02-2022

Принята к публикации 11/03-2022



Для цитирования: Бугуров С. В., Карпенко А. А., Осипова О. С., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Чебан А. В., Мочалова А. Б., Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Обединский А. А., Зейдлиц Г. А. Хроническая мезентериальная ишемия: причины, методы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3183. doi:10.15829/1728-8800-2022-3183. EDN XPD XZN

Chronic mesenteric ischemia: causes, methods of diagnosis and treatment

Bugurov S. V., Karpenko A. A., Osipova O. S., Gostev A. A., Saaya Sh. B., Cheban A. V., Mochalova A. B., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A., Obedinsky A. A., Zeydlits G. A.

Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk, Russia

Chronic mesenteric ischemia (CMI) is an urgent public health problem. The long asymptomatic course of the disease, sudden onset and an unfavorable prognosis in the absence of treatment make it necessary to pay closer attention to this pathology. There are currently two competitive treatments for CMI: surgical and endovascular revascularization. Despite numerous studies comparing these methods, the question of which one is more effective and reliable remains open. The review includes current data from clinical trials and meta-analyses demonstrating the advantages and disadvantages of both methods.

Keywords: chronic mesenteric ischemia, stenting, long-term outcomes.

Mochalova A. B. ORCID: 0000-0002-3337-2332, Ignatenko P. V. ORCID: 0000-0001-8695-0848, Rabtsun A. A. ORCID: 0000-0003-2803-5937, Obedinsky A. A. ORCID: 0000-0003-2327-826X, Zeydlits G. A. ORCID: 0000-0001-8950-3752.

*Corresponding author: savr.doctor@mail.ru

Received: 14/01-2022

Revision Received: 05/02-2022

Accepted: 11/03-2022

Relationships and Activities: none.

Bugurov S. V.* ORCID: 0000-0002-6875-5122, Karpenko A. A. ORCID: 0000-0001-6914-334X, Osipova O. S. ORCID: 0000-0002-7418-3298, Gostev A. A. ORCID: 0000-0002-7806-7868, Saaya Sh. B. ORCID: 0000-0001-6547-6948, Cheban A. V. ORCID: 0000-0002-6094-4607,

For citation: Bugurov S. V., Karpenko A. A., Osipova O. S., Gostev A. A., Saaya Sh. B., Cheban A. V., Mochalova A. B., Ignatenko P. V., Rabtsun A. A., Obedinsky A. A., Zeydlits G. A. Chronic mesenteric ischemia: causes, methods of diagnosis and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3183. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3183. EDN XPD XZN

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: savr.doctor@mail.ru

Тел.: +7 (923) 182-73-17

[Бугуров С. В.* — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6875-5122, Карпенко А. А. — д.м.н., профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0001-6914-334X, Осипова О. С. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-7418-3298, Гостев А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-7806-7868, Саая Ш. Б. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0001-6547-6948, Чебан А. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6094-4607, Мочалова А. Б. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-3337-2332, Игнатенко П. В. — зав. отделением, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0001-8695-0848, Рабцун А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0003-2803-5937, Обединский А. А. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0003-2327-826X, Зейдлиц Г. А. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0001-8950-3752].

ВБА — верхняя брыжеечная артерия, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КТА — компьютерная томографическая ангиография, МРА — магнитно-резонансная ангиография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХМИ — хроническая мезентериальная ишемия, ЧТА — чрескожная транслюминальная ангиопластика, ACC — American College of Cardiology (Американская коллегия кардиологов), АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), EDV — end-diastolic velocity (конечная диастолическая скорость), PSV — peak systolic velocity (пиковая систолическая скорость), RR (Relative Risk) — относительный риск.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хроническая мезентериальная ишемия является относительно редким, но грозным заболеванием с высокой частотой осложнений.
- Современные методы лечения позволяют успешно лечить данное заболевание, однако какой из различных методов лечения эффективнее — все еще дискуссионный вопрос.

Что добавляют результаты исследования?

- Эндоваскулярные методы лечения мезентериальной ишемии, согласно последним данным, сопоставимы по частоте эффективности с открытой хирургией.
- Необходимы клинические исследования, в которых будет оценена эффективность эндоваскулярных методов лечения в долгосрочной перспективе.

Key messages

What is already known about the subject?

- Chronic mesenteric ischemia is a relatively rare but severe disease with a high complication rate.
- Modern methods of treatment can successfully treat this disease, but which of the various methods of treatment is more effective is still a debatable question.

What might this study add?

- Endovascular treatment methods of mesenteric ischemia, according to recent data, are comparable in effectiveness with open surgery.
- Clinical trials are required to evaluate the long-term effectiveness of endovascular treatment.

Введение

Хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ) — это заболевание, которое Goodman GN впервые описал в 1918г как “брюшная стенокардия” [1, 2]. Гемодинамически значимый стеноз мезентериальных артерий выявляется у 17,5% пациентов >65 лет [1, 2]. У женщин патология встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин. В то же время у бессимптомных пациентов множественные гемодинамически значимые стенозы или окклюзии мезентериальных артерий, выявленные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или при вскрытии после смерти от сопутствующей патологии, обнаруживаются в 6-10% случаев [1, 2]. В настоящее время всего 2% от всех процедур по реваскуляризации артерии у пациентов с атеросклерозом периферических артерий приходится на мезентериальные артерии [1, 2].

Проявления ХМИ связаны, в первую очередь, с неадекватным кровоснабжением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в момент приема пищи или в раннем послеоперационном периоде. Несмотря на достаточно частое выявление стено-окклюзионных поражений артерий, кровоснабжающих висцеральные органы, частота симптомного течения заболевания остается низкой, чему способствуют хорошее развитие коллатерального русла (дуга Риолана) в случае окклюзии одной из мезентериальных артерий и наличие остаточной сложной сети эмбриональных сосудов [3, 4]. Определенные диагностической и лечебной стратегии ведения

этих пациентов является актуальной проблемой, ее решению посвящен настоящий обзор литературы.

Этиология и патофизиология ХМИ

Этиология ХМИ является многофакторной. Наиболее распространенная причина заболевания — атеросклероз, вовлекающий проксимальные и/или дистальные отделы чревного ствола, верхней брыжеечной или нижней брыжеечной артерий. Именно на атеросклеротическое поражение мезентериальных артерий приходится от 75 до 90% случаев ХМИ, согласно данным клинических исследований [1-3, 5]. Факторы, предрасполагающие к патологии — курение, гипертония, сахарный диабет и гиперхолестеринемия [1-3, 5, 6]. Другие причины ХМИ включают фибромышечную дисплазию, компрессионный стеноз чревного ствола, васкулит и стенозирование артерии в результате радиационного поражения [1-3, 5]. Фибромышечная дисплазия характеризуется локальным стенозом или множественными сужениями за счет утолщения сосудистой стенки. Заболевание встречается в ~1% случаев среди всех причин ХМИ, преимущественно у женщин молодого и среднего возраста. Компрессионный стеноз чревного ствола (синдром компрессии чревного ствола или синдром Дунбара) — сдавление срединной дугообразной связкой диафрагмы или ножками диафрагмы — также является редким в клинической практике (до 5% случаев) [2].

В 1963г Harjola P-T сообщил о больном с симптомами “брюшной ангины”, причиной которой было

экстравазальное сдавление чревного ствола рубцово-измененной ганглионарной тканью чревного сплетения. В 1965г Dunbar JD, et al. на основании клинических и ангиографических данных, а также результатов операций показали, что причиной абдоминальной ишемии у 13 больных было сдавление чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы [7]. Мезентериальный васкулит (болезнь Такаюсу) — первичный васкулит; редкое заболевание, характеризующееся воспалением стенки сосуда [8]. Эта патология способствует ослаблению и истончению среднего слоя артерии, вызывая аневризму с пристеночным тромбозом, или, наоборот, утолщению артериальной стенки, приводящему к стенозу и окклюзии [2, 7, 8]. Васкулит может поражать сосуды малого, среднего или крупного размера на различных участках. Поражение мезентериальных артерий часто протекает бессимптомно и, как правило, обнаруживается случайно при обследовании пациента по поводу сопутствующей патологии [2, 7, 8].

Несмотря на то, что на долю мезентериального васкулита приходится <1-5% от всех случаев поражения брыжеечных артерий, наличие данного заболевания следует подозревать у молодых пациентов без признаков атеросклероза, кальцификации или стенозов периферических артерий [2, 8]. Анамнез и физикальное обследование являются важными факторами в диагностике хронической абдоминальной ишемии. Вариантами диагностики для подтверждения диагноза могут быть ультразвуковая диагностика, компьютерная томографическая ангиография (КТА), магнитно-резонансная ангиография (МРА), селективная ангиография и функциональные тесты [2, 8].

Материал и методы

Поиск проводился методом тотальной выборки с помощью баз Pubmed, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам: chronic mesenteric ischemia, methods of treatment of chronic mesenteric ischemia, “хроническая мезентериальная ишемия”. Годы поиска — 2008-2021гг.

Клиническая картина

По мере прогрессирования сужения артерий образуются коллатеральные сосуды, которые способствуют компенсации ишемических повреждений внутренних органов. Коллатеральное кровообращение может быть настолько развитым, что пациенты долгое время остаются бессимптомными, пока две или три из мезентериальных артерий не будут критически стенозированы или окклюзированы [2, 6]. При отрицательной динамике происходит срыв компенсации и у пациентов возникают признаки мезентериальной ишемии. Классическими симптомами при постановке диагноза ХМИ являются боль в животе, потеря веса и расстройства стула после приема пищи, которые, как считалось ранее, встречаются

у большинства пациентов, однако, согласно последним данным, обнаруживаются лишь у 22% больных [6, 9]. В то же время стоит учесть, что эти симптомы возникают при многих иных заболеваниях. Как следствие, пациенты проходят обширное обследование, чтобы исключить другие желудочно-кишечные расстройства, прежде чем им будет поставлен диагноз ХМИ [2, 5, 7-9]. Осложнениями ХМИ могут быть острая мезентериальная ишемия, некроз кишечника, диффузный перитонит и сепсис [2, 5, 7-9].

Методы диагностики

Ультразвуковая диагностика с В-режимом и доплеровским анализом формы волны является основным методом скрининга ХМИ [10, 11]. Цветной доплер и спектральное УЗИ помогают оценить проходимость и адекватность потока крови по чревному стволу, верхней и нижней брыжеечным артериям [10, 11]. В ряде работ было показано, что УЗИ позволяет выявить проксимальный тромбоз или окклюзию брыжеечных сосудов с высокой чувствительностью и специфичностью от 85 до 90%.

УЗИ также может выявить локальный верхний брыжеечный или порталный венозный тромбоз в случае венозной ишемии [11]. В норме показатели пиковой систолической скорости (peak systolic velocity, PSV) кровотока в верхней брыжеечной артерии (ВБА) составляют 134 ± 18 см/с, а показатели конечной диастолической скорости (end diastolic velocity, EDV) $\sim 24 \pm 4$ см/с. В нижней брыжеечной артерии $PSV = 97 \pm 10$ см/с, $EDV = 18 \pm 7$ см/с. В чревном стволе в норме $PSV = 52 \pm 40$ см/с, $EDV = 40 \pm 7$ см/с [10-12].

Значимым недостатком УЗИ как метода скрининга стенозирования мезентериальных артерий является широкая вариация показателей ускорения потока крови в области стеноза и интерпретация их как наличие гемодинамически значимого стеноза. Группа исследователей во главе с Chang H считают, что ускорение в ВБА с $PSV 355$ см/с и $EDV 115$ см/с является критерием гемодинамически значимого стеноза артерии [13]. Однако Walker TG отмечает, что $PSV > 275$ см/с коррелирует со стенозом $\geq 70\%$ в ВБА [14], что отличается от мнения Hohenwarter EJ, который считает, что PSV в ВБА ≥ 225 см/с, а также PSV чревной артерии ≥ 200 см/с являются надежными показателями стеноза артерии $\geq 70\%$ [15]. В дополнение к вышеперечисленным стоит отметить такие недостатки метода УЗИ, как зависимость качества исследования от типа телосложения пациента, наличия газа в кишечнике [10-12].

КТА имеет чувствительность $>96\%$ и специфичность $>94\%$ при диагностике ХМИ [16]. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа радиологии, КТА должна быть альтернативой первой линии традиционной селективной ангиографии [16]. При помощи КТА можно оценить не

только протяженность пораженного сегмента артерии, степень стеноза или окклюзии, наличие или отсутствие кальциноза артерии, но и степень развития коллатералей, что позволяет определить наиболее оптимальную тактику лечения [17].

В то же время КТА имеет ряд ограничений. Первым и наиболее важным является использование контрастного вещества. Многие пациенты с ХМИ имеют ряд сопутствующих заболеваний, в т.ч. патологию почек, что ограничивает использование контрастного вещества. Согласно данным Gnanaapandithan K, до 7% пациентов, а по данным Picazo M — до 10% пациентов с ХМИ имеют патологию почек. В дополнение к этому имеются данные о том, что риск развития почечной недостаточности у пациентов с ХМИ в 21 раз выше, чем в общей популяции [2, 18]. Вторым ограничением КТА является завышение степени стеноза артерии в случае выраженного кальциноза. По данным Agous EJ, метод КТА завышает уровень стеноза у пациентов с выраженным кальцинозом артерии в 20% случаев [19]. Стоит отметить, что переоценка степени стеноза артерии по данным КТА является объектом дискуссии в течение многих лет и показывает противоположные данные в ряде исследований [19, 20]. Помимо перечисленных, к ограничениям метода относят высокую стоимость по сравнению с УЗИ и лучевую нагрузку на пациента [16].

МРА с использованием гадолиния обеспечивает довольно точную оценку состояния мезентериальных артерий, однако обладает меньшей чувствительностью по сравнению с КТА [1, 21]. Трехмерная визуализация и последующая обработка изображения существенно повышают качество исследования [1, 21]. Однако степень стенозирования артерии может быть переоценена, а кальцификаты артерии плохо отображены. Предложены также методы МРА, которые позволяют оценить перфузию брыжейки до и после пищевой пробы. Кино- и фазово-контрастная визуализация оценивает кровоток в ВБА, а магнитно-резонансная оксиметрия определяет оксигенацию кровью верхней брыжеечной вены [1, 21].

Повышенная экстракция кислорода, изменение интенсивности кровотока в брыжеечной вене могут быть признаками ХМИ [21]. Таким образом, МРА обладает потенциальным преимуществом по сравнению с КТА, позволяющим оценить не только патофизиологию магистральных артерий, но и интенсивность газообмена в кишечнике и паренхиматозных органах. Еще одно преимущество заключается в том, что пациент не подвергается радиационному облучению, что позволяет использовать МРА более широко по сравнению с КТА [1, 21]. К сожалению, у метода имеется ряд противопоказаний, которые включают в себя наличие кохлеарных имплантатов и кардиостимуляторов [1, 21].

Ангиография мезентериальных артерий, которая ранее считалась “золотым стандартом” диагностики ХМИ с чувствительностью в диапазоне 74–100% и специфичностью 94–100%, в данный момент значительно реже используется с этой целью [2, 22]. Однако метод все еще часто применяют для подтверждения диагноза и планирования типа операции. Быстрый переход из ангиографии в процедуру стентирования артерии в случае необходимости, возможность увидеть тип развития коллатералей и оценить разницу в давлении до и после области стеноза — плюсы данного метода визуализации. В то же время у него есть ограничения: инвазивность процедуры, использование контрастного вещества и возможные осложнения (гематомы, тромбозы места доступа, диссекции устья мезентериальных артерий) [2, 22].

При анализе данных ангиографии стоит учесть, что, согласно Европейским рекомендациям по хронической мезентериальной ишемии 2019г, уменьшение диаметра просвета артерии в диапазоне 50–75% расценивается как наличие гемодинамически значимого стеноза мезентериальной артерии при наличии у пациента симптомов ХМИ, однако это применимо к случаям однососудистого поражения. Если поражение многососудистое, стенозирование артерии в 50% также считается гемодинамически значимым стенозом [6].

Функциональные тесты

Функциональные тесты для подтверждения наличия ишемии ЖКТ необходимы из-за высокой распространенности бессимптомного стенозирования мезентериальных артерий в общей популяции и большого совпадения симптомов ХМИ со многими заболеваниями ЖКТ [1–3, 5].

Спектроскопия (visible light spectroscopy), выполняемая во время эндоскопии верхних отделов ЖКТ, позволяет измерить насыщение кислородом слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ с помощью оптоволоконного катетера, который проводится через дополнительный канал эндоскопа и измеряет насыщение слизистой ЖКТ кислородом при помощи оксиметра (T-Stat 303 Microvascular Oximeter; Spectros, Portola Valley, California) [23, 24]. Чувствительность спектроскопии для диагностики ХМИ, по сообщениям ряда авторов, составляет 80%, а специфичность — до 70%. Кроме того, стоит отметить высокую воспроизводимость данного метода в клинической практике и его надежность в оценке ХМИ [23, 24].

Тонометрия — это еще один функциональный тест, который измеряет парциальное давление диоксида углерода (PCO_2) с помощью назогастрального и назоеюнального катетера, присоединенного к капнографу (Топосар). Парциальное давление углекислого газа в просвете катетера увеличивается

во время ишемии брыжейки. Тонметрия с физической нагрузкой проводится во время велоэргометрии (чувствительность 78%, специфичность 92%), а 24-часовая тонметрия выполняется с использованием приемов пищи в качестве провокационной пробы (чувствительность 79%, специфичность 94%). Функциональные тесты не требуются при обследовании пациентов с клиническими симптомами ХМИ. Однако при лечении пациентов с поражением одной из трех мезентериальных артерий функциональное обследование является рекомендуемым. Поэтому целесообразно направлять этих больных в специализированный центр для прохождения функционального тестирования [25].

Методы лечения ХМИ

Реваскуляризация мезентериальных артерий показана всем пациентам с гемодинамически значимым стенозом артерии и симптомами ХМИ в стадиях субкомпенсации и декомпенсации. Очевидно, что задержки в реваскуляризации связаны с клиническим ухудшением состояния вследствие инфаркта кишечника и развития перитонита [2, 8].

Информация о профилактической реваскуляризации у пациентов с бессимптомным течением ХМИ противоречива; на сегодняшний день процедура проводится редко, в основном у пациентов с поражением трех мезентериальных артерий [3, 8]. Целью реваскуляризации является восстановление адекватного потока крови по мезентериальным артериям и, как следствие, ослабление симптомов абдоминальной ишемии: улучшение качества жизни, восстановление нормального веса и снижение риска возникновения инфаркта кишечника.

Хирургическая реваскуляризация

В 1957г Mikkelsen A впервые предложил хирургическое лечение ХМИ [2]. Год спустя Shaw F и Maunard J описали первую хирургическую тромбозандртерэктомию из ВБА, доказав ее эффективность в облегчении симптомов, связанных с этим заболеванием [2]. Коррекция патологии мезентериальных артерий может быть выполнена с помощью следующих способов открытого хирургического вмешательства: трансортальная эндртерэктомиа чревного ствола или ВБА; ретроградное шунтирование от наружной подвздошной артерии; антероградное шунтирование от супраренального отдела аорты. Кроме того, в прошлом выполнялись эндртерэктомиа из брыжеечной артерии и ее реимплантация, но из-за технической сложности и низкой эффективности этот вариант реваскуляризации не получил широкого распространения [2, 14].

Преимущества и недостатки хирургической реваскуляризации

Первым преимуществом хирургической реваскуляризации ХМИ является то, что метод обе-

спечивает более долговременные результаты, чем эндоваскулярная реваскуляризация. Группа исследователей во главе с Saedon M сравнивала эндоваскулярный метод лечения ХМИ с хирургической реваскуляризацией. По опубликованным данным, хирургическая реваскуляризация связана с более высокой частотой проходимости по сравнению с эндоваскулярным вмешательством (кумулятивное отношение шансов 3,57, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,82-6,87) ($p=0,002$) [26]. По данным нескольких крупных метаанализов и исследований, проведенных с 2010 по 2020гг и сравнивающих одно- и пятилетнюю проходимость оперированного участка по показателям первичной асистирированной проходимости после хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации, к первому году после операции частота проходимости была сопоставима в обеих группах, но к пятому году наблюдения эндоваскулярная реваскуляризация существенно проигрывала по частоте проходимости оперированного участка артерии [1, 26-28]. Вторым преимуществом хирургической реваскуляризации является малая частота возврата симптомов ХМИ после вмешательства. По данным метаанализа Alahdab F, который включал данные 100 обсервационных исследований, хирургическая реваскуляризация была связана со статистически значимым увеличением риска внутрибольничных осложнений: относительный риск (RR, relative risk) 2,2; 95% ДИ 1,8-2,6) и незначительным увеличением смертности через 30 сут.: RR 1,57; 95% ДИ 0,84-2,93. В то же время хирургическая реваскуляризация была связана с более низким риском 3-летнего рецидива симптомов ХМИ: RR 0,47; 95% ДИ 0,34-0,66 и имела аналогичную 3-летнюю выживаемость [29]. Третьим преимуществом хирургической реваскуляризации является меньшая медикаментозная нагрузка и, соответственно, меньший риск кровотечения. По данным Lima F, у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации риск "малых" кровотечений после выписки пациента был значительно выше в силу назначения двойной антиагрегантной терапии [30]. Четвертым преимуществом является более полная реваскуляризация мезентериальных артерий. Согласно данным ряда метаанализов, от 12 до 36% пациентов имеют многососудистые поражения мезентериальных артерий, выраженный кальциноз артерии или окклюзию, что существенно ограничивает и/или осложняет эндоваскулярную реваскуляризацию и повышает риск развития осложнений [31].

Хирургическая реваскуляризация может быть произведена одновременно на чревном стволе и ВБА [31]. Однако однократная реваскуляризация связана с относительно высокой периоперационной смертностью (1-15%) и местными осложнениями (до 23%), является более технически

сложной в исполнении и требует более продолжительного нахождения в госпитале [32]. С учетом особенностей старения населения за последнее время логично предположить, что количество пациентов с ХМИ будет возрастать, при этом травматичность вмешательства существенно ограничивает количество пациентов, которым может быть предложен этот способ лечения. Все это является существенными недостатками хирургической реваскуляризации [1, 3, 5, 32].

Преимущества и недостатки эндоваскулярной реваскуляризации

Эндоваскулярное лечение в настоящее время имеет рекомендацию класса IB ACC (American College of Cardiology)/AHA (American Heart Association) для лечения ХМИ [33]. К преимуществам эндоваскулярной реваскуляризации методом чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) относят высокие показатели технического и процедурного успеха (87-100%), сопоставимые с хирургической реваскуляризацией [2, 31]. Малый процент осложнений в интраоперационном периоде, низкая периоперационная смертность и малая инвазивность позволяют пациентам быстрее восстановиться после вмешательства, уменьшить количество койко-дней и снизить стоимость лечения [2, 31]. Кроме того, по данным ретроспективных и проспективных исследований, а также метаанализов, сравнивающих две методики реваскуляризации, не было выявлено статистически значимых различий в эффективности операции, частоте повторных операций и количестве осложнений в течение 2 лет наблюдения [2, 26-28, 32].

В то же время необходимо принять во внимание несколько соображений, прежде чем направлять пациента на ЧТА. Во-первых, центр, в котором предполагается выполнять эндоваскулярную реваскуляризацию, должен иметь большой опыт подобных операций и располагать хирургическим отделением, позволяющим выполнить “открытое” хирургическое вмешательство в случае возникновения интраоперационных осложнений. Во-вторых, специфическая анатомия поражения мезентериальных артерий (например, угол отхождения сосуда от аорты, наличие скрытой окклюзии, протяженность поражения или окклюзии и т.д.) должна быть технически сочетаема с ЧТА. Другие анатомические факторы, такие как стенозы артерии, кальцификация/извитость просвета или наличие артериовенозных свищей, также должны быть приняты во внимание. В-третьих, пациенты после ЧТА показывают частоту успеха вмешательства 88-100%, однако частота проходимости пролеченного сегмента через 5 лет может снизиться до 60-75% [31-33]. Также стоит отметить, что выполнение ЧТА является технически более сложным в случае окклюзий мезенте-

риальных артерий по сравнению с лечением стенозированных мезентериальных артерий [31-33].

Обсуждая проблему рестеноза и реокклюзии стента в мезентериальных артериях, стоит отметить, что в большинстве исследований были использованы голометаллические стенты, что предопределило высокую частоту рестеноза в отдаленном периоде наблюдения [29]. Начатое в 2015г исследование CoBaGI (Covered stents versus Bare-metal stents in chronic atherosclerotic Gastrointestinal Ischemia), в котором сравниваются результаты стентирования мезентериальных артерий стентами с лекарственным покрытием и голометаллическими, не завершено [34]. Отметим также, что эндоваскулярная реваскуляризация окклюзированных артерий, частота которых достигает 13%, по данным ряда авторов, приводит к более высокому риску эмболизации и инфаркта кишечника в 10-15% случаев, поэтому в таких ситуациях следует рассмотреть возможность применения устройств для защиты от эмболии. В целом следует тщательно изучить перечисленные факторы и взвесить процедурные риски и выгоды, прежде чем проводить данную процедуру конкретному пациенту [2, 33].

Согласно действующим рекомендациям, эффективность и целесообразность эндоваскулярного лечения мезентериальных артерий различна. Так, согласно рекомендациям 2019 и 2020гг, в случае наличия гемодинамически значимого стеноза ВБА или чревного ствола у пациента с симптомами ХМИ наиболее перспективна реваскуляризация двух вышеперечисленных артерий, что с большей вероятностью приведет к уменьшению симптомов ХМИ. Эндоваскулярное лечение стенозированной или окклюзированной нижней брыжеечной артерии не приводит к снижению симптомов ХМИ, согласно последним данным, и является предметом дискуссий [6, 35].

Медикаментозное лечение ХМИ

Основное внимание уделяется вторичной профилактике и лечению основных патофизиологических нарушений, которые могут вызвать обострение ХМИ. Медикаментозный метод лечения предназначен для пациентов, у которых после операции не произошло нивелирования симптомов ХМИ, неоднократно оперированных пациентов с возвратом клиники ХМИ и для лиц, у которых эндоваскулярная реваскуляризация не удалась или невозможна, а хирургическая реваскуляризация невозможна из-за сопутствующих патологий [36]. Как при первичной (лечение бессимптомных пациентов), так и при вторичной (лечение пациентов с симптомами заболевания) профилактике атеросклеротического сосудистого заболевания текущие рекомендации по медикаментозному лечению основаны на оценке риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение 5-10 лет

[2, 36]. В то же время стоит отметить, что текущие рекомендации по вторичной фармакологической профилактике атеросклеротического поражения артерий, в основном, основаны на данных пациентов с коронарным, брахиоцефальным атеросклерозом и атеросклерозом нижних конечностей, и специфической медикаментозной терапии для ХМИ не существует [36–39].

Опубликованные данные клинических исследований и метаанализов демонстрируют высокие показатели эффективности эндоваскулярного лечения пациентов с ХМИ. Говоря более подробно о преимуществах эндоваскулярного лечения перед хирургическим, отметим ряд пунктов. Во-первых, результаты хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации сопоставимы в кратко- и среднесрочной перспективе, кроме того, техническое улучшение качества имплантируемых стентов и более активное применение стентов с антипролиферативным покрытием наводят на мысль о возможной сопоставимости методик и в долгосрочной перспективе. Во-вторых, эндоваскулярная реваскуляризация ассоциирована с более коротким госпитальным периодом и низкой частотой осложнений. В-третьих, указанный метод может быть использован у коморбидных пациентов.

Однако, несмотря на эти преимущества, в настоящее время эндоваскулярное лечение имеет рекомендацию класса IB ACC/АНА для лечения ХМИ. Это аргументируется тем, что хирургическая

реваскуляризация на сегодня остается “золотым стандартом” в лечении пациентов с ХМИ. В дополнение к этому стоит отметить преимущество хирургической реваскуляризации в долгосрочном периоде, а также в случаях, когда невозможно провести эндоваскулярную реваскуляризацию или она неэффективна. Кроме того, у пациентов с ХМИ неатеросклеротического генезиса хирургическая реваскуляризация более эффективна.

Резюмируя все вышеперечисленное, можно предположить, что в ближайшей перспективе эндоваскулярная реваскуляризация будет основным методом лечения пациентов с ХМИ.

Заключение

ХМИ — до конца не изученная патология. С одной стороны, ее переход в острую ишемию кишечника может закончиться его гангреной и гибелью пациента. С другой стороны, бессимптомное длительное течение заболевания с отсутствием точных методов диагностики степени ишемии органов брюшной полости затрудняет точное определение показаний к хирургической коррекции. Не определены наиболее оптимальные методики реваскуляризации, что требует проведения специальных исследований.

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

Литература/References

- van Dijk LJ, van Noord D, de Vries AC, et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):179-88. doi:10.1177/2050640618817698.
- Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):17. doi:10.1007/s11894-020-0754-x.
- Kolkman JJ, Geelkerken RH. Diagnosis and treatment of chronic mesenteric ischemia: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(1):49-57. doi:10.1016/j.bpg.2017.01.003.
- Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology. *Surg Clin North Am*. 1997;77(2):289-306. doi:10.1016/s0039-6109(05)70549-1.
- Pecoraro F, Rancic Z, Lachat M, et al. Chronic mesenteric ischemia: critical review and guidelines for management. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(1):113-22. doi:10.1016/j.avsg.2012.05.012.
- Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia — joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8(4):371-95. doi:10.1177/2050640620916681.
- Horton KM, Talamini MA, Fishman EK. Median arcuate ligament syndrome: evaluation with CT angiography. *Radiographics*. 2005;25(5):1177-82. doi:10.1148/rg.255055001.
- Mehta R, Deepak, John A, et al. Takayasu arteritis presenting as chronic mesenteric ischemia. *Indian J Gastroenterol*. 2014;23(2):73-4.
- Olson MC, Fletcher JG, Nagpal P. Mesenteric ischemia: what the radiologist needs to know. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 1):S74-87. doi:10.21037/cdt.2018.09.06.
- Ginsburg M, Obara P, Lambert DL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Mesenteric Ischemia. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S332-40. doi:10.1016/j.jacr.2018.09.018.
- Mitchell EL, Moneta GL. Mesenteric duplex scanning. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(2):175-83. doi:10.1177/1531003506291885.
- Aburahma AF, Mousa AY, Stone PA, et al. Duplex velocity criteria for native celiac/superior mesenteric artery stenosis vs instant stenosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(3):730-8. doi:10.1016/j.jvs.2011.10.086.
- Chang H, Hadro NC, Norris MA, et al. Exertional Abdominal Pain as a Rare Presenting Manifestation of Chronic Mesenteric Ischemia from a Single Mesenteric Vessel Stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2018;51:325.e1-325.e3. doi:10.1016/j.avsg.2018.01.105.
- Walker TG. Mesenteric ischemia. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(3):175-83. doi:10.1055/s-0029-1225662.
- Hohenwarter EJ. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(4):345-51. doi:10.1055/s-0029-1242198.

16. Schaefer PJ, Pfarr J, Trentmann J, et al. Comparison of non-invasive imaging modalities for stenosis grading in mesenteric arteries. *Rofo*. 2013;185(7):628-34. doi:10.1055/s-0033-1335212.
17. Davarpanah AH, Ghamari Khameneh A, Khosravi B, et al. Many faces of acute bowel ischemia: overview of radiologic staging. *Insights Imaging*. 2021;12(1):56. doi:10.1186/s13244-021-00985-9.
18. Picazo M, Cuxart M, Sans R, et al. Isquemia mesentérica en pacientes en hemodiálisis [Mesenteric ischemia in hemodialysis patients]. *Nefrología*. 2008;28(2):198-202.
19. Arous EJ, Judelson DR, Agrawal A, et al. Computed tomography angiography-derived area stenosis calculations overestimate degree of carotid stenosis compared with North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial-derived diameter stenosis calculations. *J Vasc Surg*. 2021;74(2):579-85.e2. doi:10.1016/j.jvs.2020.12.085.
20. Sun Z. Coronary CT angiography: Beyond morphological stenosis analysis. *World J Cardiol*. 2013;5(12):444-52. doi:10.4330/wjc.v5.i12.444.
21. Chow LC, Chan FP, Li KC. A comprehensive approach to MR imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging*. 2012;27(5):507-16. doi:10.1007/s00261-001-0077-9.
22. White CJ. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(1):36-40. doi:10.1016/j.pcad.2011.04.005.
23. van Noord D, Sana A, Benaron DA, et al. Endoscopic visible light spectroscopy: a new, minimally invasive technique to diagnose chronic GI ischemia. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(2):291-8. doi:10.1016/j.gie.2010.10.025.
24. van Dijk LJD, van der Wel T, van Noord D, et al. Intraobserver and interobserver reliability of visible light spectroscopy during upper gastrointestinal endoscopy. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(8):605-10. doi:10.1080/17434440.2018.1496818.
25. Mensink PBF, Geelkerken RH, Huisman AB, et al. Twenty-Four Hour Tonometry in Patients Suspected of Chronic Gastrointestinal Ischemia. *Dig Dis Sci*. 2008;53:133-9. doi:10.1007/s10620-007-9833-1.
26. Saedon M, Saratzis A, Karim A, et al. Endovascular Versus Surgical Revascularization for the Management of Chronic Mesenteric Ischemia. *Vasc Endovascular Surg*. 2015;49(1-2):37-44. doi:10.1177/1538574415585127.
27. Pillai AK, Kalva SP, Hsu SL, et al. Quality Improvement Guidelines for Mesenteric Angioplasty and Stent Placement for the Treatment of Chronic Mesenteric Ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(5):642-7. doi:10.1016/j.jvir.2017.11.024.
28. Bulut T, Oosterhof-Berkas R, Geelkerken RH, et al. Long-Term Results of Endovascular Treatment of Atherosclerotic Stenoses or Occlusions of the Coeliac and Superior Mesenteric Artery in Patients With Mesenteric Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):583-90. doi:10.1016/j.ejvs.2016.12.036.
29. Alahdab F, Arwani R, Pasha AK, et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2018;67(5):1598-605. doi:10.1016/j.jvs.2017.12.046.
30. Lima FV, Kolte D, Louis DW, et al. Thirty-day readmission after endovascular or surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia: Insights from the Nationwide Readmissions Database. *Vasc Med*. 2019;24(3):216-23. doi:10.1177/1358863X18816816.
31. Oderich GS, Tallarita T, Gliviczki P, et al. Mesenteric artery complications during angioplasty and stent placement for atherosclerotic chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg*. 2012;55(4):1063-71. doi:10.1016/j.jvs.2011.10.122.
32. Lejay A, Georg Y, Tartaglia E, et al. Chronic mesenteric ischemia: 20 year experience of open surgical treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(5):587-92. doi:10.1016/j.ejvs.2015.01.004.
33. Schermerhorn ML, Giles KA, Hamdan AD. Mesenteric revascularization: management and outcomes in the United States, 1988-2006. *J Vasc Surg*. 2009;50(2):341-8.e1. doi:10.1016/j.jvs.2009.03.004.
34. van Dijk LJD, Harki J, van Noord D, et al. Covered stents versus Bare-metal stents in chronic atherosclerotic Gastrointestinal Ischemia (CoBaGI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):519. doi:10.1186/s13063-019-3609-8.
35. Huber TS, Björck M, Chandra A, et al. Chronic mesenteric ischemia: Clinical practice guidelines from the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2021;73(1S):87S-115S. doi:10.1016/j.jvs.2020.10.029.
36. Gottsäter A. Pharmacological secondary prevention in patients with mesenteric artery atherosclerosis and arterial embolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(1):105-9. doi:10.1016/j.bpg.2016.07.004.
37. Staroseltseva OA, Nudnov NV, Radutnaya ML, et al. Difficulties in the Radiation Diagnosis of Acute Mesenteric Thrombosis in Patients with Chronic Critical Illness. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2021;102(4):217-26. (In Russ.) Старосельцева О.А., Нуднов Н.В., Радутная М.Л. и др. Сложности лучевой диагностики острого мезентериального тромбоза у пациентов в хроническом критическом состоянии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021;102(4):217-26. doi:10.20862/0042-4676-2021-102-4-217-226.
38. Dolgushina AI, Shaposhnik II, Seljanina AA, et al. Chronic mesenteric ischemia: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6):166-72. (In Russ.) Долгушина А.И., Шапошник И.И., Селянина А.А. и др. Хроническая мезентериальная ишемия: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6):166-72. doi:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-166-172.
39. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.

Бренд-статус врача как основа профессионального и личностного роста медицинского специалиста

Беззубенко О. И.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Ключевые слова: бренд врача, бренд-статус врача, личный бренд врача, имидж, репутация, личный бренд, медицинская организация, маркетинг в медицине.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/07-2022

Принята к публикации 06/07-2022



Для цитирования: Беззубенко О. И. Бренд-статус врача как основа профессионального и личностного роста медицинского специалиста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3349. doi:10.15829/1728-8800-2022-3349. EDN YBNQBM

The brand status of a doctor as the basis of professional and personal growth of a medical specialist

Bezzubenko O. I.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Moscow, Russia

Keywords: doctor's brand, doctor's brand status, doctor's personal brand, image, reputation, personal brand, medical organization, marketing in medicine.

Relationships and Activities: none.

Bezzubenko O. I. ORCID: 0000-0002-5829-9936.

Corresponding author: bezzubenkooi@mail.ru

Received: 01/07-2022

Accepted: 06/07-2022

For citation: Bezzubenko O. I. The brand status of a doctor as the basis of professional and personal growth of a medical specialist. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3349. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3349. EDN YBNQBM

Современный мир характеризуется обострением всех социально-экономических, психологических, культурно-этических проблем общества и предъявляет повышенные требования к медицинским специалистам. Происходящие в России перемены заставляют изменить подавляющее большинство подходов и наработок в маркетинге и бизнес-процессах в здравоохранении. Современное практическое здравоохранение нуждается в специалистах, готовых не просто к выполнению своих трудовых функций, но и способных к непрерывному совершенствованию, личностному и профессиональному росту, умеющих отвечать на технические и информационные вызовы времени.

В сегодняшних реалиях врач не может довольствоваться только профессиональными умениями и навыками, которые он получил в образовательном учреждении. Необходимо обладать и так называемыми “мягкими навыками” — Soft Skills: коммуникабельностью, умением работать в команде, навыками межличностного общения, способностью воспринимать межкультурные различия, эмпатией, навыками самопрезентации, в т.ч. в Интернет-пространстве.

При всем многообразии Soft skills, необходимых врачу, хочется акцентировать внимание на необходимости развивать у врача навык коммуникации, как важного фактора влияния на приверженность пациента к лечению. Целесообразно строить коммуника-

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bezzubenkooi@mail.ru

[Беззубенко О. И. — руководитель отдела медицинского туризма, руководитель секции, ORCID: 0000-0002-5829-9936].

цию врач-пациент на принципах 4Р-медицины. Эта концепция была провозглашена перспективной для российского здравоохранения в 2018г приказом Минздрава России от 24 апреля 2018г № 186 “Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины”. В основе концепции 4Р-медицины лежат четыре основных понятия:

- prediction — предупреждение/предиктивность — выявить риски, “предсказать” болезнь;
- prevention — предотвращение/профилактика — принять все возможные меры, чтобы болезнь не возникла;
- personalization — персонализированный подход — следовать принципам индивидуальности лечения;
- participation — участие/партисипативность — замотивировать пациента, дать ему возможность понимать процесс лечения/профилактики и участвовать в нём.

За последние годы тема привязки бренда к врачу стала слишком популярной, многие российские врачи успешно занимаются продвижением личного бренда. К сожалению, есть случаи, когда брендинговые и рекламные агентства, далекие от понимания специфики работы врача и системы здравоохранения в целом, строят свою работу на адаптации приемов маркетинга, использующихся на рынке товаров и услуг, к работе с личным брендом врача. При таком подходе необходимость глубокой проработки мотивации, ценностей и анализа личности врача сводится лишь к красивой “упаковке” образа для трансляции во внешний мир, включая социальные сети.

Поэтому можно считать очень своевременным появление нового термина — Бренд-статус врача¹ как многокомпонентного образа врача, формирующего доверие пациента и уважение в профессиональной среде. Бренд-статус врача определяет отношение к самому врачу и к медицинской организации и коллективу, в которых он работает. Он существует и формируется в строгих рамках личных качеств и профессиональных компетенций конкретного медицинского специалиста.

Бренд-статус врача и все, что связано с восприятием врача его пациентами, уходит глубоко корнями в деонтологию и медицинскую этику. Уже несколько тысяч лет человечеству известны особенности и правила коммуникации врача с пациентом.

В “Книге жизни” (Аюрведа), включающей данные о древней медицине Индии, имеется такое наставление, приписываемое знаменитому врачу Сушруте:

“Врач, который желает иметь успех в практике, должен быть здоров, опрятен, скромнен, терпелив, носить коротко остриженную бороду, старательно вычищенные, обрезанные ногти, белую, надушенную благовониями одежду, выходить из дому не иначе,

как с палкой или зонтом, в особенности же избегать болтовни и шуток с женщинами и не садиться на одну кровать с ними. Речь его должна быть тихая, приятная и обнадеживающая. Он должен обладать чистым, сострадательным сердцем, строго правдивым характером, спокойным темпераментом, отличаться величайшей умеренностью и целомудрием, постоянным стремлением делать добро. Хороший врач обязан усиленно посещать и тщательно исследовать больного и не должен быть боязлив и нерешителен...”².

Это еще одно доказательство того, что уже в древнем мире врачи уделяли должное внимание своему статусу и формированию своего бренда, в основе которого лежали принципы деонтологии и медицинской этики.

Сегодня на фоне усиления “внешних вызовов” по отношению к системе российского здравоохранения возрастает роль профессиональных сообществ для решения актуальных задач. Секция по формированию и продвижению личных брендов медицинских специалистов “Бренд врача” Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) создана для объединения медицинских специалистов, готовых обсуждать, предлагать, находить решения актуальных и новых задач, связанных с формированием бренда российского врача.

В качестве основной задачи деятельности секции “Бренд врача” определена информационно-методическая поддержка медицинских специалистов в вопросах маркетинга и рекламы медицинских услуг, формирования и продвижения бренда врача.

Направления деятельности секции включают:

- Разработку и внедрение эффективных рекомендаций по совершенствованию компетенций врачей в формировании и продвижении личного бренда медицинского специалиста, маркетинга и рекламы медицинских услуг.
- Проведение образовательных мероприятий для врачей в рамках деятельности секции.
- Осуществление мониторинга и аналитической деятельности в вопросах выявления лучших практик формирования и продвижения бренда медицинских специалистов.

Одним из проектов деятельности секции в рамках РОПНИЗ стало решение о выпуске информационно-аналитического журнала “Бренд врача” в качестве электронного издания.

Второй проект — организация конференции “Бренд врача: новые правила”, которая станет площадкой для обсуждения практических вопросов в сфере формирования и продвижения бренда российского врача в реалиях 2022г в рамках Международной научно-практической конференции “Огановские чтения”, пройдет 9 декабря 2022г.

¹ Нерсисян Т.А., Беззубенко О.И. Бренд-статус врача — новая реальность. Москва: Энциклопедия, 2022. 128 с.

² Вагнер Е.А., Росновский А.А. О самовоспитании врача. Пермь: Пермское книжное издательство, 1976. 157 с.

Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов

Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Национальное общество по изучению атеросклероза, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация флебологов России

Балахонова Т.В.¹, Ершова А.И.², Ежов М.В.¹, Барбараш О.Л.³, Берштейн Л.Л.⁴, Богачев В.Ю.⁵, Воевода М.И.⁶, Генкель В.В.⁷, Гуревич В.С.^{4,8,9}, Дупляков Д.В.^{10,11}, Имаев Т.Э.¹, Коновалов Г.А.¹², Космачева Е.Д.¹³, Лобастов К.В.⁵, Митькова М.Д.¹⁴, Никифоров В.С.⁴, Ротарь О.П.¹⁵, Сучков И.А.¹⁶, Явелов И.С.², Митьков В.В.¹⁴, Акчурин Р.С.¹, Драпкина О.М.², Бойцов С.А.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова” Минздрава России. Москва;

²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва;

³ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово;

⁴ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Минздрава России. Санкт-Петербург;

⁵ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. Москва;

⁶ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины”. Новосибирск;

⁷ФГБОУ ВО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России. Челябинск;

⁸ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”. Санкт-Петербург;

⁹ФГБУ “Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. А.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства”. Санкт-Петербург;

¹⁰ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России. Самара;

¹¹ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова”. Самара;

¹²Клинико-диагностический центр АО ГК Медси на Белорусской. Москва;

¹³ФГБОУ ВО “Кубанский государственный медицинский университет”. Краснодар;

¹⁴ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России. Москва;

¹⁵ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург;

¹⁶ФГБОУ ВО “Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова” Минздрава России. Москва, Россия

Ключевые слова: фокусированное ультразвуковое исследование сосудов, консенсус российских экспертов.

Отношения и деятельность: нет.



Поступила 19/06-2022

Принята к публикации 30/06-2022

Для цитирования: Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В., Барбараш О.Л., Берштейн Л.Л., Богачев В.Ю., Воевода М.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Имаев Т.Э., Коновалов Г.А., Космачева Е.Д., Лобастов К.В., Митькова М.Д., Никифоров В.С., Ротарь О.П., Сучков И.А., Явелов И.С., Митьков В.В., Акчурин Р.С., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333. EDN WLJENZ



Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts

Russian Society of Cardiology, Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, National Society of Atherosclerosis, Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Phlebological Association

Balakhonova T.V.¹, Ershova A.I.², Ezhov M.V.¹, Barbarash O.L.³, Bershtein L.L.⁴, Bogachev V.Yu.⁵, Voevoda M.I.⁶, Genkel V.V.⁷, Gurevich V.S.^{4,8,9}, Duplyakov D.V.^{10,11}, Imaev T.E.¹, Konovalov G.A.¹², Kosmacheva E.D.¹³, Lobastov K.V.⁵, Mitkova M.D.¹⁴, Nikiforov V.S.⁴, Rotar O.P.¹⁵, Suchkov I.A.¹⁶, Yavelov I.S.², Mitkov V.V.¹⁴, Akchurin R.S.¹, Drapkina O.M.², Boytsov S.A.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ⁴I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. St. Petersburg; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ⁶Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. Novosibirsk; ⁷South Ural State Medical University. Chelyabinsk; ⁸Saint Petersburg State University. St. Petersburg; ⁹L. G. Sokolov North-Western District Research and Clinical Center. St. Petersburg; ¹⁰Samara State Medical University. Samara; ¹¹V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara; ¹²AO GK MEDSI Clinical and Diagnostic Center. Moscow; ¹³Kuban State Medical University. Krasnodar; ¹⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ¹⁵Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg; ¹⁶Pavlov Ryazan State Medical University. Moscow, Russia

Keywords: focused vascular ultrasound, consensus of Russian experts.

Relationships and Activities: none.

Corresponding author: alersh@mail.ru (Ershova A. I.)

Received: 19/06-2022

Accepted: 30/06-2022

For citation: Balakhonova T.V., Ershova A.I., Ezhov M.V., Barbarash O.L., Bershtein L.L., Bogachev V.Yu., Voevoda M.I., Genkel V.V., Gurevich V.S., Duplyakov D.V., Imaev T.E., Konovalov G.A., Kosmacheva E.D., Lobastov K.V., Mitkova M.D., Nikiforov V.S., Rotar O.P., Suchkov I.A., Yavelov I.S., Mitkov V.V., Akchurin R.S., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3333. EDN WLJENZ

АБА — аневризма брюшной аорты, АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДС — дуплексное сканирование, СА — сонная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, AIUM — American Institute of Ultrasound in Medicine, ASE — Американское общество эхокардиографии, EAS — Европейское общество по изучению атеросклероза, ESC — Европейское общество кардиологов, USPSTF — US Preventive Services Task Force.

Введение

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов — незаменимый диагностический инструмент в кардиологии, неврологии, сосудистой хирургии. Пациентам, имеющим клинические признаки сосудистой патологии, обычно проводится стандартное УЗИ соответствующего сосудистого бассейна врачами ультразвуковой или функциональной диагностики. В то же время в мировой клинической практике уже давно применяются короткие (фокусированные, сокращенные) протоколы УЗИ, сфокусированные на конкретной задаче или клинической ситуации (УЗИ непосредственно в месте (во время) оказания медицинской помощи (Point-of-care ultrasound (POCUS)), фокусированное УЗИ сердца (Focused cardiac ultrasound (FoCUS)), фокусированное УЗИ при травме (Focused assessment with sonography in trauma (FAST))). Эти протоколы целенаправлены, ориентированы на решение конкретной проблемы, имеют ограниченную сферу применения, значительно упрощены, сокращены по времени относительно полного протокола, воспроизводимы, содержат качественные и полуколичественные параметры [1, 2]. Фокусированное УЗИ имеет множество достоинств в повседневной клинической практике, включая повышение своевременности и точности диагностики, а также

предоставление информации о прогнозе пациента и течении заболевания в динамике [2]. УЗИ в месте оказания медицинской помощи основано на систематическом применении метода в качестве дополнения к обычному физикальному обследованию, что способствует улучшению диагностических возможностей врача [3]. Фокусированное УЗИ ввиду его относительной простоты может быть проведено врачами, не являющимися профильными специалистами в области ультразвуковой диагностики. При этом важно заметить, что фокусированный протокол УЗИ не заменяет полные исследования, проводимые врачами ультразвуковой или функциональной диагностики. Фокусированное УЗИ используется в четко определенных клинических ситуациях, и его навыки обычно приобретаются в течение короткого периода обязательного обучения [2]. Использование кратких протоколов УЗИ значительно расширилось за последние несколько лет, во многом вследствие значительного расширения возможностей и уменьшения размера современных ультразвуковых аппаратов, применения в т.ч. портативных устройств, которые способны обеспечивать изображение высокого качества [4]. Кроме того, в некоторых работах была показана экономическая эффективность применения фокусированных протоколов [5].

Фокусированные протоколы разработаны и для исследования сосудов (Focsed Vascular UltraSound, FOVUS [6]). Они имеют разные клинические цели. В частности, предложен фокусированный протокол исследования сонных (СА) и бедренных (БА) артерий для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) (определение наличия атеросклеротических бляшек (АСБ)) [7], разработан фокусированный протокол исследования глубоких вен нижних конечностей для исключения проксимального тромбоза глубоких вен (ТГВ) при таком жизнеугрожающем состоянии, как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [8], рекомендуется скрининг на наличие бессимптомной патологии (аневризмы брюшной аорты (АБА) с помощью определения ее диаметра) [9]. Таким образом, будучи направленным не только на оценку ССР, но и своевременную диагностику жизнеугрожающих состояний, фокусированное исследование сосудов может быть полезным инструментом в руках не только врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, но и, например, кардиологов¹ и анестезиологов-реаниматологов².

Утвержденный в 2018г профессиональный стандарт “Врач-кардиолог”, согласно которому в компетенции специалиста указанного профиля включены не только понимание и интерпретация данных трансторакальной эхокардиографии и УЗИ сосудов, но и проведение указанных исследований³, способствует более активному внедрению фокусированных УЗИ в клиническую практику врача-кардиолога.

Представленный документ посвящен задачам и особенностям использования скринингового фокусированного УЗИ СА, БА, брюшного отдела аорты, а также фокусированного УЗИ глубоких вен нижних конечностей. Документ создан с целью внедрения фокусированного УЗИ сосудов в практическую деятельность, прежде всего, врачей-кардиологов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, врачей анестезиологов-реаниматологов, сердечно-сосудистых хирургов, что представляется очень актуальным, т.к. способствует ранней и своевременной диагностике сосудистой патологии.

Оборудование для проведения фокусированных УЗИ

Согласно конструктивному исполнению, медицинские ультразвуковые диагностические системы (ультразвуковые аппараты, ультразвуковые приборы, ультразвуковые сканеры) делятся на передвижные и переносные (портативные). Согласно качеству получаемой диагностической информации и функциональным возможностям, ультразвуковые сканеры делятся на аппараты среднего, высокого или экспертного класса⁴. Ультразвуковые сканеры всех типов могут использоваться для проведения фокусированного УЗИ сосудов. Передвижные ультразвуковые сканеры обычно имеют более низкую мобильность и высокую стоимость. Оборудование подобного класса в России сосредоточено в кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики.

В настоящее время все шире используются портативные ультразвуковые сканеры, которые по набору диагностических технологий не уступают передвижным ультразвуковым системам. Основное преимущество портативных сканеров — их мобильность, которая позволяет выполнять УЗИ в любом месте, вне зависимости от того, где находится пациент. На мировом рынке представлено большое количество портативных ультразвуковых сканеров высокого и экспертного класса, которыми можно заменить передвижную ультразвуковую систему в определенных условиях [10]. При УЗИ сосудов на подобных портативных ультразвуковых приборах имеется возможность автоматических или полуавтоматических измерений средней и максимальной толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) (под максимальной ТИМ подразумевается в т.ч. измерение высоты АСБ). Полуавтоматический метод измерения ТИМ предусматривает то, что исследователь может скорректировать вручную неверно распознанные системой границы стенки. Методы автоматического оконтуривания стенки артерии позволяют быстро провести измерение ТИМ, высоты АСБ, повысить производительность обследования и увеличить пропускную способность кабинета. В процессе формирования отчета в ряде ультразвуковых сканеров по полученным данным оценивается риск сердечно-сосудистых событий (ССС) для каждого отдельного пациента согласно Мангеймским таблицам и Фрамингемской шкале риска [10]. Портативные ультразвуковые системы доступны существенно более широкому кругу врачей-специалистов в приемных, плановых, экстренных отделениях, операционных и мобильных бригадах. В неотложной и экстренной ситуациях

¹ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 140н “Об утверждении профессионального стандарта “Врач-кардиолог”. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71833356/> (дата обращения 25.06.2021).

² Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2018 г. № 554н “Об утверждении профессионального стандарта “Врач — анестезиолог-реаниматолог”. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_306918/ (дата обращения 21.11.21).

³ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 140н.

⁴ ГОСТ Р 56331-2014 “Изделия медицинские электрические. Изделия медицинские ультразвуковые диагностические. Технические требования для государственных закупок”, 2016.

портативные ультразвуковые аппараты могут быть использованы для качественной и количественной оценки при дифференциальной диагностике с вариантами ответа “да/нет”.

На мировом рынке существует большое количество ультрапортативных (карманных, планшетных, handheld, ultramobile) ультразвуковых диагностических приборов, которые можно условно разделить на две большие группы: проводные (датчик соединен гибким многожильным кабелем с устройством отображения получаемой информации) и беспроводные (передача информации от датчика осуществляется по каналам WiFi или Bluetooth). В качестве устройств отображения используются планшеты или смартфоны, а основные узлы устройства ультразвукового сканирования, обработки информации и формирования акустических изображений для разных режимов работы в разных моделях могут располагаться полностью или частично в корпусе датчика или корпусе планшета или смартфона. Основным недостаток этих приборов — малое количество стандартных программ и специализированных программных измерений [10].

Исследование с использованием портативных ультразвуковых сканеров может проводиться непрофильными специалистами, но, что принципиально важно заметить, только при наличии специальной подготовки и сдачи теоретического и практического экзаменов. Принципиально важно подчеркнуть, что каждый из описанных ниже фокусированных протоколов УЗИ сосудов должен применяться четко в рамках представленной в документе цели.

Фокусированное УЗИ СА и БА

Место фокусированного УЗИ СА и БА

Дуплексное сканирование (ДС), или УЗИ⁵, артерий — это неинвазивный, доступный, хорошо воспроизводимый метод, позволяющий определять функциональные и структурные нарушения артериальной стенки, с высокой точностью выявлять начальные изменения стенки в виде утолщения и нарушения структуры комплекса интима-медиа, определять наличие и морфологию АСБ, ее осложнения, оценивать выраженность атеросклеротических изменений. Клинические рекомендации последних лет, как европейские, так и российские, свидетельствуют об информативности неинвазивных УЗИ именно СА и БА с целью стратификации ССР независимо от возраста и других факторов риска (ФР) [11, 12]. Так, согласно рекомендациям 2019г по ведению пациентов с дислипидемиями

Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), наличие АСБ в СА и/или БА, выявленное при УЗИ, следует рассматривать как модификатор низкого или умеренного ССР (класс рекомендаций — Па, уровень доказательности — В), а наличие значимой АСБ в СА (стеноз $\geq 50\%$, АСБ с признаками нестабильности) свидетельствует об очень высоком ССР у пациента [12]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза наличие значимой АСБ любой локализации указывает на очень высокий ССР, АСБ в некоронарных артериях со стенозом 25-49% — на высокий ССР [11]. Согласно рекомендациям по ультразвуковой оценке АСБ СА 2020г Американского общества эхокардиографии (ASE), рекомендуется проводить фокусированное УЗИ СА и на основании высоты АСБ стратифицировать ССР: отсутствие АСБ или высота АСБ $< 1,5$ мм — низкий ССР, $1,5 \text{ мм} \leq$ высота АСБ $< 2,5$ мм — умеренный ССР, высота АСБ $\geq 2,5$ мм — высокий ССР [13].

Может создаваться впечатление, что в противовес вышеперечисленным документам звучат рекомендации комиссии США по профилактическим мероприятиям (US Preventive Services Task Force (USPSTF)) 2021г [14], согласно которым скрининг на наличие асимптомного стеноза каротидных артерий в общей популяции не приносит пользы и, напротив, может нанести вред. Основным аргументом, обуславливающим эти рекомендации, выступает отсутствие доказательств преимуществ и безопасности хирургического лечения асимптомного атеросклероза по сравнению с консервативной тактикой. И в этом кроется главное смысловое отличие рекомендаций USPSTF от вышеперечисленных: они посвящены не оценке ССР, а скринингу на наличие значимого атеросклероза (стеноз $\geq 50\%$) среди лиц без инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе [14].

До недавнего времени в диагностической практике не было таких исследований, как фокусированное УЗИ СА или УЗИ БА, были только стандартные ДС (УЗИ) экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) и ДС (УЗИ) артерий нижних конечностей [15].

Стандартный протокол ДС экстракраниального отдела БЦА имеет следующие показания: любые формы сосудисто-мозговой недостаточности, шумы над сосудами шеи, отсутствие или асимметрия пульса или артериального давления на руках, состояние после каротидной эндатерэктомии или стентирования, анамнестические данные о патологии каротидного и/или вертебрального бассейнов, наличие пульсирующих образований на шее, предоперационная подготовка пациентов к операциям

⁵ Федеральный справочник инструментальных диагностических исследований. <https://nsi.rosminzdrav.ru/#!/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1471> (дата обращения 25.06.2021).

с применением искусственного кровообращения или длительной гипотензией, а также наличие ФР развития атеросклероза (двух и более или одного в значительной степени выраженного) [16]. Стандартный протокол ДС экстракраниального отдела БЦА включает определение наличия, степени выраженности атеросклероза, оценку структуры и поверхности АСБ, характеристику кровотока и хода не только СА, но и позвоночных, подключичных артерий и брахиоцефального ствола [17]. При этом используют В-режим, режимы цветового картирования и импульсно-волновой доплерографии. Протокол также содержит автоматическое измерение средней ТИМ СА [18]. При ДС можно также количественно оценивать эхогенность АСБ путем анализа медианы серой шкалы (grey-scale median, GSM). Уже накоплены данные о том, что АСБ с низкой эхогенностью в СА является предиктором коронарных событий [19]. Однако на сегодняшний день недостаточно данных о воспроизводимости анализа медианы серой шкалы для внедрения метода оценки эхогенности в рутинную клиническую практику.

Показания для стандартного протокола ДС (УЗИ) артерий нижних конечностей следующие: признаки ишемии нижних конечностей, переломы нижних конечностей, исключение артериовенозной мальформации после пункции, оценка эффективности реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. ДС артерий нижних конечностей включает оценку хода, просвета, стенок и гемодинамических характеристик всех основных артерий нижних конечностей [17].

Результаты стандартного протокола отвечают на большое количество клинических вопросов, что не требуется при конкретной задаче, поставленной в текущих клинических рекомендациях, — оценить ССР. Более того, стандартное УЗИ экстракраниального отдела БЦА и артерий нижних конечностей требует высокой квалификации специалистов и больших временных затрат. Так, стандартный протокол ДС экстракраниального отдела БЦА может занимать до 45 мин [7]. Вероятно, с учетом и временных, и трудовых затрат, согласно Российским рекомендациям по организации проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения 2017г, проведение ДС экстракраниального отдела БЦА по стандартному протоколу включено только во второй этап диспансеризации и проводится у мужчин в возрасте от 45 до 72 лет и женщин в возрасте от 54 до 72 лет при наличии комбинации трех ФР развития хронических неинфекционных заболеваний (повышенный уровень артериального давления, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела или ожирение) либо по направлению врача-невролога при впервые выявленном указании или при подозрении на ранее перене-

сенное острое нарушение мозгового кровообращения лицам в возрасте 75–90 лет, не находящимся по этому поводу под диспансерным наблюдением [20].

Предложение сократить стандартный протокол УЗИ артерий в соответствии с конкретными задачами появилось достаточно давно. Так, в работе Lavenson GS, et al. (2004) было предложено быстрое исследование СА с помощью цветового и импульсно-волнового доплеровских методов [5]. Целью протокола было выявить наличие/отсутствие АСБ в СА, и если АСБ имеются, то указать процент стеноза — $>50\%$ или $<50\%$. В случае подозрения на наличие АСБ, сужающей просвет сосуда более чем на 50%, пациента направляли на стандартное обследование. Такой подход к выявлению пациентов со значимыми АСБ показал высокую чувствительность (93%), специфичность (87%) и экономическую эффективность: при проведении исследований у 6073 пожилых (>60 лет) людей будет предотвращено 30 инсультов и, как следствие, сэкономлено ~2 млн долларов. В исследовании Hogberg D, et al. (2016) также был предложен фокусированный протокол УЗИ СА [21]. Исследователи предложили протокол УЗИ внутренних СА без оценки скоростных показателей, за счет чего было значительно сокращено время исследования при сохранении высокой информативности исследования. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата для выявления лиц с АСБ, сужающими просвет артерии $>20\%$, с помощью предложенного подхода составили 91%, 97%, 31% и 97%, а для лиц с АСБ, сужающими просвет артерий $>50\%$, — 90%, 97%, 11% и 100%, соответственно.

В последние годы все чаще в литературе можно встретить такие понятия, как фокусированное УЗИ сосудов (FOVUS), фокусированное УЗИ СА (focused carotid ultrasound) или УЗИ у постели больного (POCUS) [6, 13, 22], внедряющиеся в практику врачей многих специальностей. Так, согласно рекомендациям по ультразвуковой диагностике у постели больного (POCUS) Европейской федерации внутренних болезней (European Federation of Internal Medicine (EFIM)), ультразвуковая оценка АСБ СА входит в расширенные компетенции врача-терапевта [2].

В 2019г российскими специалистами был разработан сокращенный протокол ДС СА для оценки доклинического атеросклероза и последующего уточнения ССР [7]. Было предложено внедрить протокол УЗИ СА для определения только факта наличия АСБ в каротидном бассейне (сокращенный протокол 1). Этот протокол требует незначительных временных затрат (уменьшает продолжительность исследования на 72% по сравнению со стандартным протоколом) и не требует высокой

Таблица 1

Сравнительная оценка стандартного УЗИ экстракраниальных отделов БЦА и артерий нижних конечностей и фокусированного УЗИ СА и БА

Характеристики	Фокусированное УЗИ СА и БА	Стандартное УЗИ экстракраниальных отделов БЦА и артерий нижних конечностей
Место проведения	В месте оказания помощи (у постели больного, на амбулаторном приеме), в кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики	В кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики
Специальность врача	Врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики, а также врач-кардиолог, врач-терапевт, врач общей практики, прошедший профессиональную переподготовку	Врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики
Цель	Оценка наличия и размера АСБ СА/БА для определения ССР	Полная оценка структурного состояния сосудов и гемодинамики экстракраниальных отделов БЦА и артерий нижних конечностей
Исследуемые параметры	Выявление факта наличия АСБ, измерение максимального стеноза СА и БА и максимальной высоты АСБ из всех выявленных АСБ	В соответствии со стандартным протоколом

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, БЦА — брахиоцефальные артерии, СА — сонная артерия, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование.

квалификации специалиста, проводящего исследование. С учетом текущих на тот момент клинических рекомендаций и документов о диспансеризации, было предложено проведение УЗИ СА по сокращенному протоколу 1 лицам с низким или умеренным ССР в возрасте от 40 лет, лицам с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией (общий холестерин $>7,5$ ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности $>4,9$ ммоль/л), ранним сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) атеросклеротического генеза в семейном анамнезе и/или хронической болезнью почек в возрасте 27-39 лет [7].

При выявлении хотя бы одной АСБ при проведении УЗИ СА по сокращенному протоколу 1 предполагалось более углубленное исследование с измерением степени стеноза в месте локации каждой из имеющихся АСБ, описанием их морфологии: сокращенный протокол 2, который позволяет сократить продолжительность исследования, по сравнению со стандартным УЗИ экстракраниального отдела БЦА, на 32% [7]. При сокращенном протоколе 2 оценивали степень выраженности и структуру АСБ в полном объеме и измеряли ТИМ общей СА в автоматическом режиме. Сокращенный протокол 2 рекомендовалось проводить врачу ультразвуковой или функциональной диагностики. Если при этом выявляли АСБ со стенозом $\geq 50\%$, было рекомендовано расширить исследование до объема стандартного протокола ДС БЦА, т.к. в этом случае повышается вероятность выявить значимый атеросклероз в бассейнах других артерий.

С целью оценки пользы применения фокусированного УЗИ СА и новой градации бляшек, разработанной ASE, было проведено проспективное исследование по оценке исходов у пациентов, под-

вергшихся коронароангиографии, в зависимости от максимальной высоты АСБ [23]. За участниками наблюдали в течение 1,3-5,1 года (средний период наблюдения $3,6 \pm 1,7$ года) для выявления ССС. Крупные ССС (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) были ассоциированы с максимальной высотой АСБ. У участников исследования с высотой АСБ $\geq 1,5$ мм чаще развивалась стабильная стенокардия, они чаще переносили аортокоронарное шунтирование. Анализ выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировал достоверное расхождение кривых, отражающих комбинированную конечную точку (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака), при разделении исследуемых в зависимости от высоты АСБ ($<1,5$ мм и $\geq 1,5$ мм) ($p=0,02$). Авторы работы сделали выводы о том, что фокусированное УЗИ СА, являясь быстрым и удобным методом, может служить инструментом для прогнозирования серьезных ССС [23].

Для проведения фокусированного УЗИ артерий могут быть использованы портативные ультразвуковые системы. Mantella LE, et al. (2019) показали высокую корреляцию при измерении высоты ($r=0,84$, $p<0,0001$) и площади ($r=0,94$, $p<0,0001$) АСБ СА с помощью портативного и передвижного ультразвукового сканера, что свидетельствует о возможности точной и быстрой оценки АСБ у постели больного, способствующей улучшению стратификации ССР [24]. При УЗИ в сосудистом режиме в портативных приборах может быть реализована возможность автоматических или полуавтоматических измерений (автоматического оконтуривания стенки артерии), что позволяет быстро провести измерение ТИМ, высоты АСБ, повысить производительность обследования и увеличить пропускную

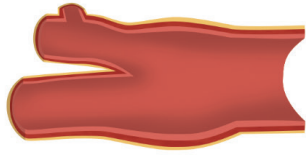
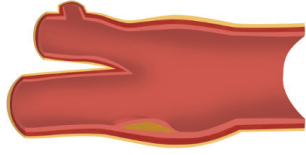
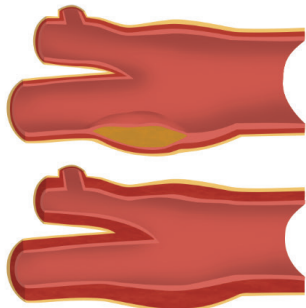
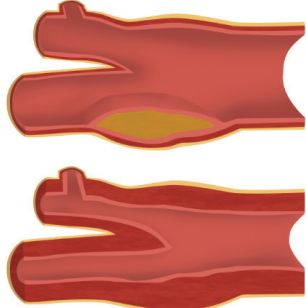
Степень	Тип АСБ	Высота АСБ
0		Нет АСБ ТИМ <1,5 мм
I		Выпуклая АСБ (фокальное утолщение стенки сосуда) <1,5 мм
II		Выпуклая или диффузная АСБ (утолщение стенки на всем протяжении сосуда) 1,5-2,4 мм
III		Выпуклая или диффузная АСБ ≥2,5 мм

Рис. 1 Градация АСБ в зависимости от формы и толщины (Адаптировано из Johri AM, et al. (2020) [13].
Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка.

способность кабинета. Полуавтоматический метод измерения ТИМ предусматривает то, что исследователь может скорректировать неверно распознанные границы стенки вручную [25].

Фокусированное УЗИ сосудов не заменяет стандартные протоколы, но позволяет быстро и эффективно решать ряд клинических задач, охватывая при этом большее число обследуемых (таблица 1).

Проведение фокусированного УЗИ артерий может показаться простым, однако оно требует обязательного обучения. Эти требования сформулированы в регламентирующих документах для фокусированного УЗИ в кардиологии (FOCUS) [21, 22]. Для фокусированного УЗИ СА и БА необходимы дополнительная разработка и конкретизация по количеству исследований, выполненным самостоятельно и под наблюдением преподавателя, являю-

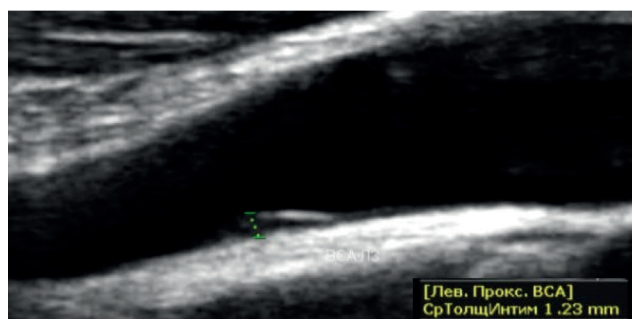
щегося специалистом в области ультразвуковой диагностики заболеваний сосудов. Соблюдение этих требований позволит избежать как гипердиагностики, так и недооценки существующих у пациента изменений сосудистой стенки.

Общие принципы проведения фокусированного УЗИ СА и БА

Фокусированное УЗИ СА

Специальная предварительная подготовка пациента к проведению фокусированного УЗИ СА не требуется. Исследование проводится в положении пациента лежа на спине.

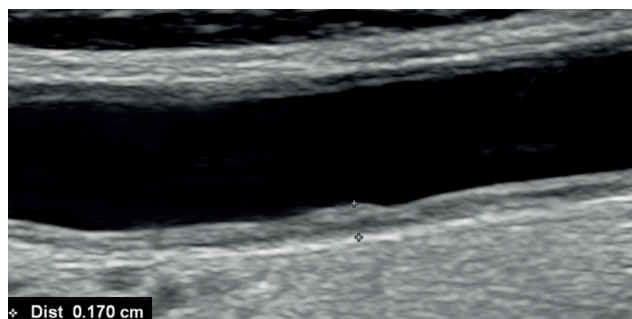
Данный протокол включает исследование общих и внутренних СА на всем протяжении с обеих сторон. Исследование СА начинают в области ключицы, затем следуют по ходу общей СА в направлении бифуркации и далее получают изображение внутренней СА. Исследование проводится



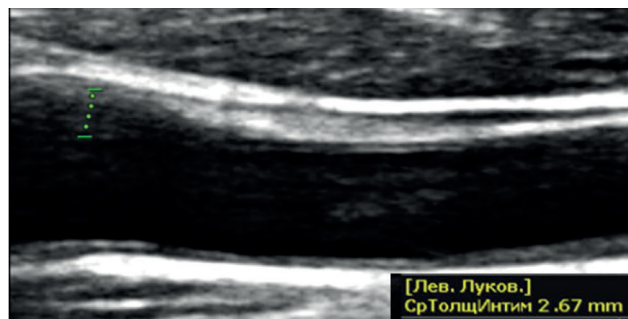
А. АСБ I степени.



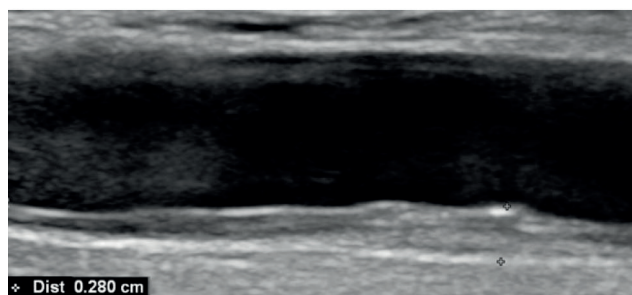
Б. Выпуклая АСБ II степени.



В. Диффузная АСБ II степени.



Г. Выпуклая АСБ III степени.



Д. Диффузная АСБ III степени.

Рис. 2 Ультразвуковое изображение АСБ различных типов (А-Д, каллипером указана высота АСБ).

в 2-х продольных (переднем и латеральном) и поперечном сечениях с использованием В-режима и режима цветового доплеровского картирования. Использование режима цветового доплеровского картирования необходимо для выявления АСБ низкой эхогенности или АСБ с преобладанием компонентов низкой эхогенности.

Задачами фокусированного УЗИ СА являются:

- выявление факта наличия АСБ,
- измерение максимального стеноза СА,
- измерение максимальной высоты АСБ из всех выявленных АСБ.

Согласно Манхеймскому консенсусу 2011г, АСБ — это (1) структура, выступающая в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной ТИМ прилегающих участков стенки сосуда, или (2) структура, выступающая в просвет сосуда более чем на 1,5 мм [25]. Согласно рекомендациям ASE 2020г, о наличии АСБ можно сделать выводы:

(1) если имеется любое очаговое утолщение, предположительно атеросклеротического генеза, проникающее в просвет любого сегмента СА (АСБ выпуклого типа), (2) в случае диффузного атеросклероза стенки сосуда, когда ТИМ СА составляет $\geq 1,5$ мм на протяжении СА (АСБ диффузного типа) [13]. Градация АСБ в зависимости от формы и толщины представлена на рисунке 1.

При обнаружении АСБ (или подозрении на наличие АСБ) необходимо определить толщину стенки сосуда. Измерение проводят в продольном сечении, при этом курсор устанавливают на внутренний край (по отношению к просвету артерии) первой гиперэхогенной линии (линия раздела сосуд-кровь) и на внутренний край второй гиперэхогенной линии (линия раздела адвентиция-медиа) (рисунок 2). Отрезок, образованный между двумя точками, должен проходить под прямым углом к касательной к внешнему контуру артерии сосуда. Измерение высоты АСБ проводят вдоль самого выступающего участка бляшки. В заключение фокусированного УЗИ СА вносят максимальное значение из всех максимальных высот имеющихся у пациента АСБ. Пример протокола фокусированного УЗИ СА представлен на рисунке 3.

Стеноз артерий при фокусированном УЗИ рекомендуется оценивать согласно ECST (European Carotid Surgery Trial) [17] (рисунок 4), т.е. непосредственно в зоне максимального развития атеромы, т.к. основной целью фокусированного УЗИ артерий является скрининг на наличие АСБ и оценка ССР, т.е. выявление в первую очередь АСБ с не-

Пример протокола

Название учреждения
(с указанием адреса местонахождения)

Фокусированное ультразвуковое исследование сонных артерий

Название ультразвуковой диагностической системы и тип датчика
(с указанием диапазона его частот)

ФИО пациента _____

Возраст пациента _____

Дата рождения пациента (возраст) _____

Пол мужской/женский

Дата исследования _____

Это исследование выполнено с целью оценки наличия и размера атеросклеротических бляшек и последующего определения сердечно-сосудистого риска, оно не может заменить ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

При фокусированном исследовании общих сонных и внутренних сонных артерий с обеих сторон выявлено:

Наличие атеросклеротических бляшек — да/нет (необходимое подчеркнуть)

При наличии атеросклеротических бляшек необходимо указать максимальный стеноз, максимальную высоту АСБ и их локализацию:

Максимальный стеноз (отметить поле с локализацией наибольшей АСБ и указать значение)		Максимальная высота выявленных АСБ (отметить поле с локализацией наибольшей АСБ и указать значение)	
Правая ОСА	— %	Правая ОСА	—, — мм
Бифуркация правой ОСА		Бифуркация правой ОСА	
Правая ВСА		Правая ВСА	
Левая ОСА		Левая ОСА	
Бифуркация левой ОСА		Бифуркация левой ОСА	
Левая ВСА		Левая ВСА	

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОСА — общая сонная артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия.

Должность, ФИО и подпись врача, выполнившего исследование

Рис. 3 Пример протокола фокусированного УЗИ СА.

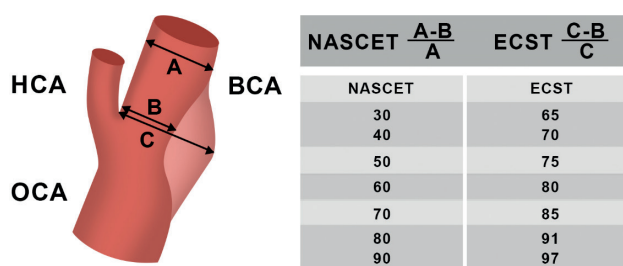


Рис. 4 Способы измерения стеноза СА [22].

Примечание: ВСА — восходящая сонная артерия, НСА — нисходящая сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия.

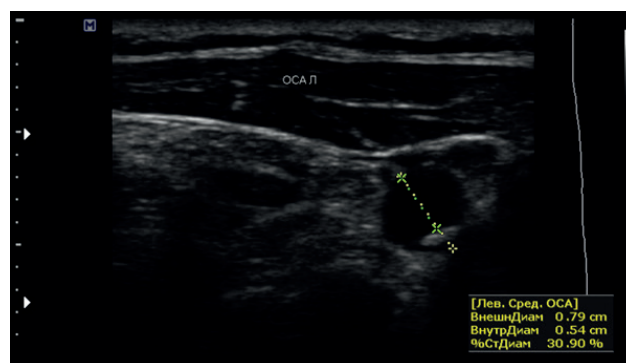


Рис. 5 Пример измерения стеноза общей СА согласно ECST.

высокой степенью стеноза. Согласно ECST стеноз рассчитывается по формуле $(C-B)/C \times 100\%$, где C — внешний диаметр артерии в месте максимального сужения просвета АСБ, B — внутренний диаметр артерии в месте максимального сужения просвета АСБ. Измерение стеноза артерии рекомендуется проводить в поперечном сечении (рисунок 5).

Метод NASCET, при котором остаточный просвет сосуда в стенозированной области сравнивается с диаметром внутренней СА после постбульбарной области, применяется для оценки степени стеноза во внутренней СА при определении показаний для хирургического вмешательства, а в этом случае па-

Пример протокола

Название учреждения
(с указанием адреса местонахождения)

Фокусированное ультразвуковое исследование бедренных артерий

Название ультразвуковой диагностической системы и тип датчика
(с указанием диапазона его частот)

ФИО пациента _____

Возраст пациента _____

Дата рождения пациента (возраст) _____

Пол мужской/женский

Дата исследования _____

Это исследование выполнено с целью оценки наличия и размера атеросклеротических бляшек и последующего определения сердечно-сосудистого риска, оно не может заменить стандартное ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей.

При фокусированном исследовании общих бедренных и проксимального сегмента (1,5 см) поверхностных бедренных артерий с обеих сторон выявлено:

Наличие атеросклеротических бляшек — да/нет (необходимое подчеркнуть)

При наличии атеросклеротических бляшек необходимо указать максимальный стеноз и его локализацию:

Максимальный стеноз (отметить поле с локализацией наибольшей АСБ и указать значение)	
Правая ОБА	— %
Бифуркация правой ОБА	
Правая ПБА	
Левая ОБА	
Бифуркация левой ОБА	
Левая ПБА	

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОБА — общая бедренная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия.

Должность, ФИО и подпись врача, выполнившего исследование

Рис. 6 Пример протокола фокусированного УЗИ БА.

пациенту показано проведение стандартного протокола ДС экстракраниального отдела БЦА.

В протоколе фокусированного УЗИ СА следует указать максимальный стеноз СА (в процентах), т.е. наибольшее значение из всех стенозов, образованных имеющимися у пациента АСБ в правой и левой общих и внутренних СА (рисунок 5).

Надо иметь в виду, что место максимального сужения артерии и максимальной высоты АСБ может не совпадать (например, максимальный стеноз может быть получен в области концентрической АСБ, а максимальной по высоте АСБ будет локальная АСБ, располагающаяся вдоль одной из стенок артерии).

Фокусированное УЗИ БА

Специальная предварительная подготовка пациента к проведению фокусированного УЗИ БА не требуется. Исследование проводится в положении пациента лежа на спине.

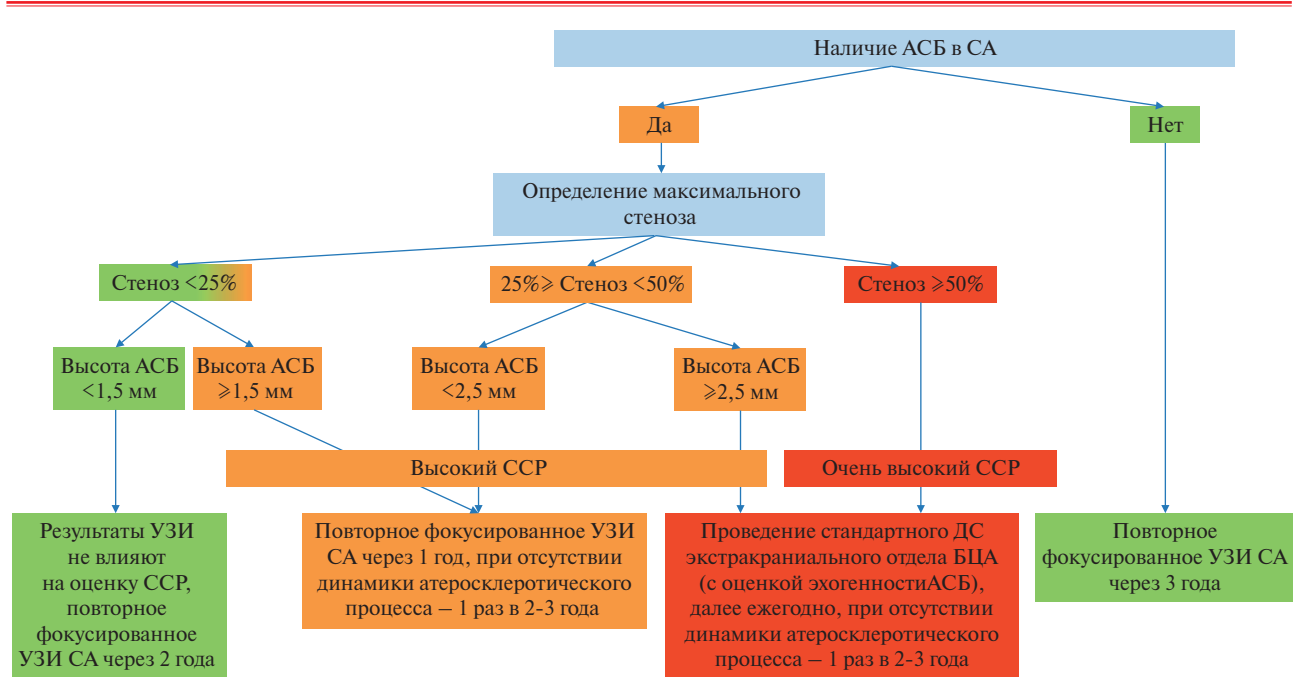
Данный протокол включает исследование обеих общих БА на всем протяжении и проксимального сегмента (1,5 см) обеих поверхностных БА. Исследование начинают на уровне паховой связки, следуют по ходу общей БА, включая бифуркацию, и далее получают изображение проксимального сегмента поверхностной БА. Исследование проводится в продольном (переднем) и поперечном сечениях с использованием В-режима и режима цветового доплеровского картирования.

Задачами фокусированного УЗИ БА являются [11]:

- выявление факта наличия АСБ,
- измерение максимального стеноза БА.

Ввиду отсутствия отдельных регламентирующих документов в отношении оценки атеросклероза БА, определение АСБ в БА соответствует определению АСБ в СА.

Пример протокола фокусированного УЗИ БА представлен на рисунке 6.



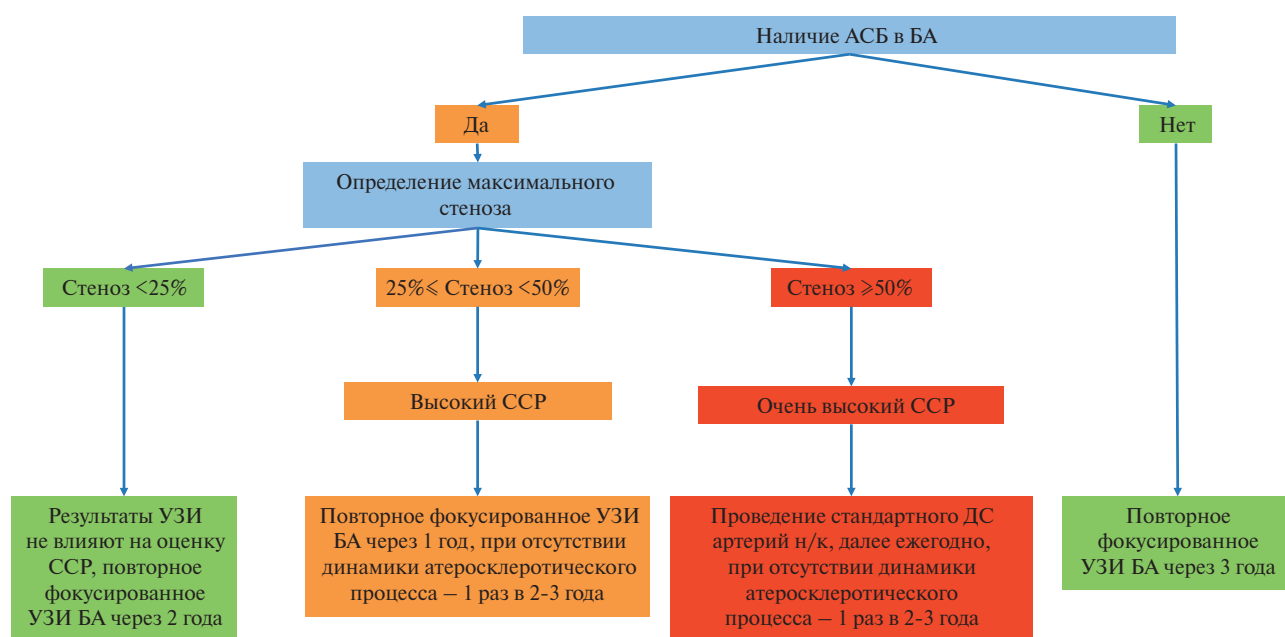


Рис. 8 Алгоритм принятия решений на основании результатов фокусированного УЗИ БА.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДС — дуплексное сканирование, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование.

должно быть рекомендовано повторное фокусированное УЗИ СА через 2 года.

- При наличии АСБ толщиной $\geq 1,5$ мм и максимальном стенозе $<25\%$ у пациента как минимум высокий ССР.

- При наличии АСБ толщиной $\geq 1,5$ мм, но $<2,5$ мм и максимальном стенозе $<50\%$ повторное фокусированное УЗИ СА рекомендуется проводить через 1 год, при отсутствии динамики атеросклеротического процесса частоту исследований можно сократить до 1 исследования в 2-3 года. При высоте АСБ $\geq 2,5$ мм и стенозе $<50\%$ пациенту должно быть рекомендовано проведение стандартного ДС экстракраниального отдела БЦА с оценкой эхогенности выявленных АСБ, которое следует повторить через 1 год, при отсутствии динамики повторять 1 раз в 2-3 года.

- При выявлении максимального стеноза $\geq 50\%$ (вне зависимости от высоты АСБ) пациента следует отнести к категории очень высокого ССР и направить на проведение стандартного ДС экстракраниального отдела БЦА (с оценкой эхогенности выявленных АСБ) с последующей ежегодной оценкой, частоту которой можно сократить до 1 раза в 2-3 года при отсутствии динамики атеросклеротического процесса. При появлении клинической симптоматики (транзиторной ишемической атаки или острого нарушения мозгового кровообращения) проводится стандартное ДС экстракраниального отдела БЦА в момент ее развития и далее в зависимости от принятого клинического решения.

Алгоритм принятия решений на основании результатов фокусированного УЗИ БА (рисунок 8):

- При отсутствии АСБ в БА пациенту должно быть рекомендовано повторное фокусированное УЗИ БА через 3 года.

- При наличии максимального стеноза $<25\%$ полученные результаты УЗИ не влияют на стратификацию риска, пациенту должно быть рекомендовано повторное фокусированное УЗИ БА через 2 года.

- При наличии максимального стеноза 25-49% пациента следует стратифицировать в категорию высокого ССР, при этом повторное фокусированное УЗИ БА должно быть проведено через 1 год, при отсутствии динамики атеросклеротического процесса частоту исследований возможно снизить до 1 раза в 2-3 года.

- При выявлении максимального стеноза $\geq 50\%$ пациента следует отнести к категории очень высокого ССР и направить на стандартное ДС артерий нижних конечностей с последующей ежегодной оценкой, частоту которой можно сократить до 1 раза в 2-3 года при отсутствии динамики атеросклеротического процесса.

Результаты фокусированного УЗИ СА и БА должны быть оценены врачом-кардиологом. После консультации врача-кардиолога ССР может быть пересмотрен в большую сторону с учетом ФР и модификаторов риска.

Широкое внедрение фокусированного протокола УЗИ в клиническую практику позволит значительно сократить время обследования и повысить

экономическую эффективность ранней диагностики атеросклероза, а также увеличить выявляемость лиц высокого ССР. Важным аспектом применения фокусированного протокола УЗИ СА и БА являются тщательность проведения исследования и выполнение только после специальной подготовки и сдачи соответствующих теоретического и практического экзаменов.

Фокусированное УЗИ брюшного отдела аорты

Место фокусированного УЗИ брюшного отдела аорты

ДС (УЗИ) брюшного отдела аорты является методом выбора выявления и наблюдения за АБА у асимптомных пациентов. Специфичность и чувствительность ДС брюшного отдела аорты в выявлении АБА у асимптомных больных достигает 100% [26, 27]. АБА — расширение участка аорты ≥ 3 см, обусловленное патологическим изменением соединительнотканых структур её стенок вследствие атеросклеротического процесса, воспалительного поражения, врожденной неполноценности или механических повреждений аортальной стенки. Большинство АБА протекают бессимптомно до момента разрыва. Риск разрыва в значительной степени зависит от размера АБА. При разрыве АБА риск смерти достигает 81% [28].

Чаще всего АБА развивается у мужчин. Метаанализ четырех рандомизированных исследований (>125 тыс. чел.) показал, что распространенность АБА среди мужчин старше 65 лет составляет в среднем 5,5% [29]. По данным систематического обзора 26 клинических исследований, распространенность АБА в общей популяции в Западной Европе составляет в среднем 244 случая на 100 тыс. населения, в Восточной Европе — 173 случая на 100 тыс. населения [29]. Наиболее часто АБА встречаются в возрасте 60–70 лет. Если размер АБА к 70-летнему возрасту не превышает 2,5 см, вероятность развития клинически значимой АБА очень мала [30].

В США скрининг мужчин в возрасте 65–75 лет был включен в национальную программу медицинского страхования “Медикэр” [31]. За 10 лет существования программы скрининга АБА в одном из штатов было обследовано 19649 человек, среди которых АБА была выявлена у 1232 (6,3%) пациентов.

Точных данных о распространенности АБА в России нет из-за бессимптомного течения, отсутствия обязательного скрининга и популяционных исследований на предмет наличия АБА.

Согласно результатам метаанализа 2010г, скрининг АБА у мужчин >65 лет связан с достоверным снижением риска смерти, ассоциированной с АБА, в течение ближайших 10 лет на 45% ($p<0,05$) [32]. В проведенном в Великобритании исследовании

MASS (Multicentre Aneurysm Screening Study), результаты которого были опубликованы в 2012г, скрининг АБА у всех мужчин 65–74 лет был связан со снижением риска смерти, ассоциированной с АБА, на 42%, разрыва АБА — на 43%, смерти от всех причин — на 3% ($p<0,05$ для всех) [33]. По данным метаанализа 2019г (>175 тыс. мужчин >65 лет), скрининг АБА также приводил к значимому снижению риска смерти от всех причин на 3% и смерти, связанной с АБА, на 35% [34].

Американская коллегия кардиологов (ACC) и Американская ассоциация сердца (АНА) совместно рекомендуют однократный скрининг на АБА, включающий физикальный осмотр и УЗИ, у когда-либо куривших мужчин в возрасте от 65 до 75 лет или у мужчин 60 лет и старше, являющихся родственниками (братьями, сестрами или детьми) человека с АБА, и не рекомендуют скрининг на АБА у никогда не куривших мужчин или у женщин [35]. Американское общество сосудистой хирургии (Society for Vascular Surgery) рекомендует однократное УЗИ на наличие АБА всем мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет с курением в анамнезе, мужчинам 55 лет и старше с семейным анамнезом АБА, а также женщинам 65 лет и старше, курящим или имеющим семейный анамнез АБА [36].

Согласно ESC, скрининг на наличие АБА с помощью УЗИ рекомендован всем мужчинам в возрасте старше 65 лет (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — A), желательно проводить родственникам первой степени родства лиц с АБА (класс рекомендаций — IIa, уровень доказательности — B), можно рассмотреть у женщин старше 65 лет с курением в анамнезе (класс рекомендаций — IIb, уровень доказательности — C) и не рекомендован женщинам, ранее не курившим и не имеющим родственников с АБА [37].

Рекомендации Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) 2019г также рекомендуют скрининг АБА всем мужчинам ≥ 65 лет, а также мужчинам и женщинам старше 50 лет, имеющим родственников первой степени родства с АБА, с периодичностью каждые 10 лет (класс рекомендаций — IIb, уровень доказательности — C) [38]. Женщинам безотягощенного семейного анамнеза по АБА скрининг не рекомендован (класс рекомендаций — III, уровень доказательности — B).

Клинические рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) 2020г также рекомендуют скрининг АБА всем мужчинам 66 лет и старше, а кроме того и женщинам ≥ 70 лет при наличии хотя бы одного из таких ФР, как хроническая обструктивная болезнь легких, курение когда-либо в жизни, атеросклеротическое заболевание коронарных, церебральных или пери-

Таблица 2

Сравнительная оценка стандартного и фокусированного скринингового УЗИ брюшного отдела аорты на предмет диагностики АБА

Характеристики	Фокусированное УЗИ	Стандартное УЗИ
Место проведения	В месте оказания помощи (у постели больного, на амбулаторном приеме), в кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики	В кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики
Специальность врача	Врач-кардиолог, врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики и врач общей практики, прошедший профессиональную переподготовку	Врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики
Цель	Оценка максимального диаметра брюшного отдела аорты для выявления наличия/отсутствия аневризмы брюшного отдела аорты	Оценка хода, состояния стенки аорты, диаметра аорты в супрааренальном и инфрааренальном отделе, протяженности расширения аорты, характера кровотока в брюшном отделе аорты и оценка состояния ее ветвей
Исследуемые параметры	Измерение максимального диаметра брюшного отдела аорты	В соответствии со стандартным протоколом

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование.

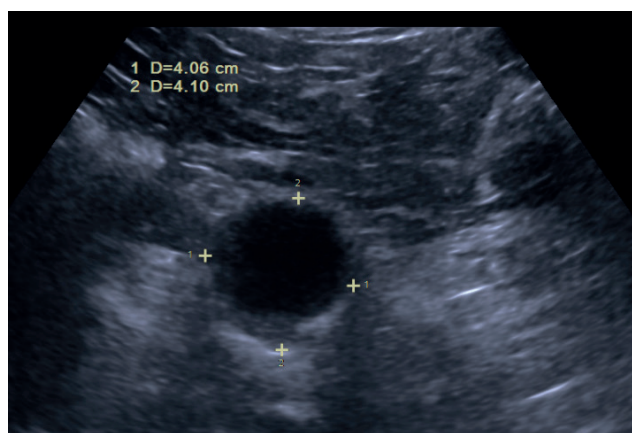


Рис. 9 Ультразвуковое изображение аневризмы брюшного отдела аорты (В-режим, поперечное сечение).

ферических артерий, АГ, гиперлипидемия, отягощенный семейный анамнез в отношении АБА⁶.

USPSTF в 2019г выпустила рекомендации, согласно которым однократный скрининг на АБА с помощью УЗИ рекомендован всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет [9]. USPSTF рекомендует избирательный скрининг на АБА у никогда не куривших мужчин в возрасте от 65 до 75 лет и не рекомендует рутинный скрининг на АБА у женщин, никогда не куривших и не имеющих в семейном анамнезе АБА. USPSTF приходит к выводу, что недостаточно данных для оценки баланса между преимуществами и вредом скрининга на АБА с помощью УЗИ у женщин в возрасте от 65 до 75 лет, которые когда-либо курили либо имели АБА в семейном анамнезе. Основными ФР разви-

тия АБА считаются пожилой возраст, мужской пол, курение и семейный анамнез АБА [9]. Кроме того, диаметр брюшной аорты прямо коррелирует с количеством сердечно-сосудистых ФР и распространенностью атеросклеротического поражения периферических артерий, а наличие ИБС связано с увеличением риска наличия АБА в 2,29 раза ($p < 0,0001$) [39, 40]. С другой стороны, диаметр брюшной аорты при отсутствии АБА может являться самостоятельным маркером атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов [41].

Согласно рекомендациям Американского института ультразвуковой диагностики в медицине (American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)) 2021г [42], скрининг на АБА показан: 1) когда-либо курившим мужчинам в возрасте 65 лет и старше; 2) женщинам в возрасте 65 лет и старше с ФР ССЗ; 3) лицам в возрасте 50 лет и старше с семейным анамнезом аневризмы аорты и/или периферических артерий; 4) лицам с наличием аневризмы периферических артерий; 5) лицам с другими ФР АБА. При диаметре аорты 3,0-3,9 см AIUM рекомендует контрольное УЗИ брюшного отдела аорты каждые 3 года, при диаметре аорты 4,0-4,9 см ежегодно, при диаметре 5,0-5,4 см — каждые 6 мес. [42].

ДС брюшного отдела аорты в нашей стране традиционно выполняют врачи ультразвуковой или функциональной диагностики. Проведение скринингового УЗИ на предмет диагностики АБА группам риска возможно в рамках стандартного УЗИ брюшного отдела аорты. При соответствующей оснащенности и после специального обучения врачей-кардиологов на амбулаторном приеме также могут проводить скрининговое УЗИ аорты, но по фокусированному протоколу. В таблице 2 представлено сравнение стандартного и фокусированного скринингового УЗИ брюшного отдела аорты на предмет диагностики АБА.

⁶ Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management. NICE guideline [NG156]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng156> (19 March 2020).

Пример протокола

Название учреждения
(с указанием адреса местонахождения)

Фокусированное ультразвуковое исследование брюшного отдела аорты

Название ультразвуковой диагностической системы и тип датчика
(с указанием диапазона его частот)

ФИО пациента _____

Возраст пациента _____

Дата рождения пациента (возраст) _____

Пол мужской/женский

Дата исследования _____

Это скрининговое исследование на наличие аневризмы брюшного отдела аорты, оно не может заменить стандартное ультразвуковое исследование брюшного отдела аорты и ее ветвей.

При фокусированном ультразвуковом исследовании брюшного отдела аорты выявлено:

Брюшная аорта визуализирована на всем протяжении: да/нет (*необходимое подчеркнуть*)

Максимальный диаметр аорты: _____ мм в инфраренальном/супраренальном (*подчеркнуть*) отделе.

Наличие аневризмы аорты — да/нет (*необходимое подчеркнуть*)

АБА регистрируется (предполагается) при расширении аорты ≥ 3 см ИЛИ увеличении диаметра в 1,5 раза по сравнению с близлежащим участком (у женщин и мужчин небольшого роста)

Должность, ФИО и подпись врача, выполнившего исследование

Рис. 10 Пример протокола скринингового фокусированного УЗИ на выявление АБА.

Общие принципы проведения фокусированного УЗИ на выявление АБА

Скрининговое фокусированное УЗИ брюшного отдела аорты осуществляют после 8-12-ч голодания. Исследование проводят с помощью конвексного датчика с примерным диапазоном частот 2-5 МГц в В-режиме с использованием цветового доплеровского картирования. Однако у пациентов с низкой массой тела возможно визуализировать аорту и линейным датчиком. При скрининговом фокусированном УЗИ брюшного отдела аорты необходимо исследовать аорту на участке от диафрагмы до бифуркации в продольном и поперечном срезах, в протоколе необходимо отразить качество визуализации супраренального и инфраренального отделов аорты. При затруднении визуализации какого-либо отдела аорты необходимо повторить исследование после тщательной подготовки, оптимальным будет направление такого пациента к врачу ультразвуковой или функциональной диагностики. При хорошем качестве визуализации измеряется передне-задний диаметр брюшного отдела аорты в поперечном сечении между наружными контурами стенки в месте максимального расшире-

ния (рисунок 9). В протоколе скринингового фокусированного УЗИ брюшного отдела аорты следует указать максимальный диаметр из всех полученных измерений (рисунок 10).

Применение скринингового фокусированного УЗИ на выявление АБА

Однократное скрининговое фокусированное УЗИ на выявление АБА рекомендуется:

- всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет;
- мужчинам и женщинам в возрасте от 65 до 75 лет, являющимся родственниками первой степени родства больных с АБА.

“Когда-либо куривший” — это лицо, выкулившее 100 и более сигарет [36].

Ультразвуковое заключение “АБА” делают при расширении аорты ≥ 3 см [9, 38, 42]. При отсутствии адекватной визуализации аорты на протяжении или при выявлении диаметра брюшного отдела аорты ≥ 3 см пациента следует направить на проведение ДС брюшного отдела аорты по стандартному протоколу, которое будет осуществлять врач ультразвуковой или функциональной диагностики. При проведении скринингового фокусированно-

го УЗИ на выявление АБА врачами ультразвуковой и функциональной диагностики они могут на месте расширить фокусированный протокол до стандартного, который включает в себя оценку протяженности аневризмы (в т.ч. распространение на грудную аорту или общие подвздошные артерии), расслоения, заполнения крупных висцеральных ветвей аорты из истинного или ложного просветов, наличие тромботических масс, состояния окружающих тканей и др.

Интерпретация результатов исследования может отличаться у женщин, а также у мужчин небольшого роста, когда расширением аорты будет считаться превышение диаметра аорты в 1,5 раза по сравнению с близлежащим участком [42].

Фокусированное УЗИ вен нижних конечностей

Место фокусированного УЗИ вен нижних конечностей

ТГВ нижних конечностей является основной причиной ТЭЛА [43]. По результатам метаанализа 13 исследований, объединивших данные о 10002 пациентах, распространенность ТГВ нижних конечностей у лиц с клиническими признаками, указывающими на вероятное наличие тромбоза, составила 19%. При этом у пациентов с высокой претестовой вероятностью ТГВ нижних конечностей выявляли ТГВ в 36-62% случаев. Тромбоз поверхностных вен у пациентов с ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА выявляли примерно в 10% случаев [44].

Ежегодно в США регистрируются ~900 тыс. случаев венозных тромбоэмболических осложнений, от 150 тыс. до 250 тыс. госпитализаций, связанных с ТЭЛА, и от 60 тыс. до 100 тыс. случаев смерти, что делает ТЭЛА третьей по частоте причиной ССЗ [45]. Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется 39-115 новых случаев ТЭЛА и 35-115 случаев ТГВ на 100 тыс. взрослого населения. Вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений закономерно увеличивается по мере старения. Так, в старческом возрасте (≥ 80 лет) частота венозных тромбоэмболических осложнений в 8 раз выше по сравнению с более молодыми (50-60 лет) [46].

В России наглядные эпидемиологические данные получены в г. Барнауле, где ежегодная частота госпитализируемых с венозными тромбоэмболическими осложнениями составляет 65,5 случая на 100 тыс. населения в год. В структуре госпитализации больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями увеличивается число случаев ТЭЛА промежуточного и высокого рисков и растет количество больных с сафено-фemorальным тромбозом [47].

Выделяют следующие виды тромбоза: обтурирующий, пристеночный, флотирующий. Данные об

эмболоопасности флотирующих тромбов противоречивы. Согласно Гольдиной И. М. и др. (2014), только 55% тромбов в глубоких венах нижних конечностей являются эмболоопасными [48]. Знание о наличии флотации и длине свободной головки тромба может использоваться для индивидуальной оценки показаний к дополнительным вмешательствам после начала лечения антикоагулянтами [45]. Выявление флотирующих тромбов и метрическая оценка длины свободной головки тромба требует проведения стандартного УЗИ вен нижних конечностей врачом ультразвуковой или функциональной диагностики.

Современные рекомендации большинства клинических сообществ позиционируют УЗИ как метод первой линии в диагностике ТГВ и косвенный метод подтверждения ТЭЛА (при выявлении проксимального ТГВ нижних конечностей у больных с клиническим подозрением на наличие ТЭЛА) [8, 47, 48]. Исследование рекомендуется проводить пациентам с клиническим подозрением на наличие ТГВ нижних конечностей, пациентам с клиническим подозрением на наличие ТЭЛА (когда компьютерная томография-ангиопульмонография недоступна, противопоказана или ее отрицательный результат противоречит клинической симптоматике, характерной для ТЭЛА). Дополнительным аргументом в пользу выполнения УЗИ вен нижних конечностей может быть повышенная концентрация Д-димера в крови. Во время беременности у женщин повышается Д-димер, что делает УЗИ вен нижних конечностей наиболее значимым тестом у этой категории пациенток. При подозрении на венозный тромбоз УЗИ вен нижних конечностей является методом выбора. Важна роль повторного УЗИ при подозрении на рецидив или прогрессирование ТГВ. УЗИ вен нижних конечностей рекомендуется также проводить перед завершением терапии антикоагулянтами для получения диагностических критериев, на основании которых возможно выявление рецидива ТГВ, а также при поиске аргументов в пользу продления использования антикоагулянтов в случаях, когда оптимальная длительность лечения проксимального ТГВ нижних конечностей у конкретного больного неясна [8, 47].

В рекомендованный в России объем УЗИ вен нижних конечностей обязательно должно входить исследование поверхностных и глубоких вен не только симптомной, но и контралатеральной конечности для исключения симульного тромбоза, часто протекающего бессимптомно. Глубокие вены обеих нижних конечностей осматривают на всем протяжении, начиная от дистальных отделов голени до уровня паховой связки, а если не препятствует кишечный газ, то исследуют сосуды илюакального сегмента [47]. Диагностически-

Таблица 3

Сравнительная оценка стандартного и фокусированного УЗИ вен нижних конечностей

Характеристики	Фокусированное УЗИ вен нижних конечностей	Стандартное УЗИ вен нижних конечностей
Место проведения	В месте оказания помощи (у постели больного, на амбулаторном приеме), в кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики	В кабинетах и отделениях ультразвуковой и функциональной диагностики
Специальность врача	Врач-кардиолог, врач анестезиолог-реаниматолог, врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики, сердечно-сосудистый хирург, прошедший профессиональную переподготовку	Врач ультразвуковой диагностики, врач функциональной диагностики
Цель	Оценка наличия тромбоза проксимальных вен (общей бедренной, бедренной и подколенной вен с обеих сторон) при клиническом подозрении на ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА	Полная оценка структурного состояния сосудов и гемодинамики вен нижних конечностей
Исследуемые параметры	Выявление факта наличия тромбоза бедренных и подколенных вен	В соответствии со стандартным протоколом

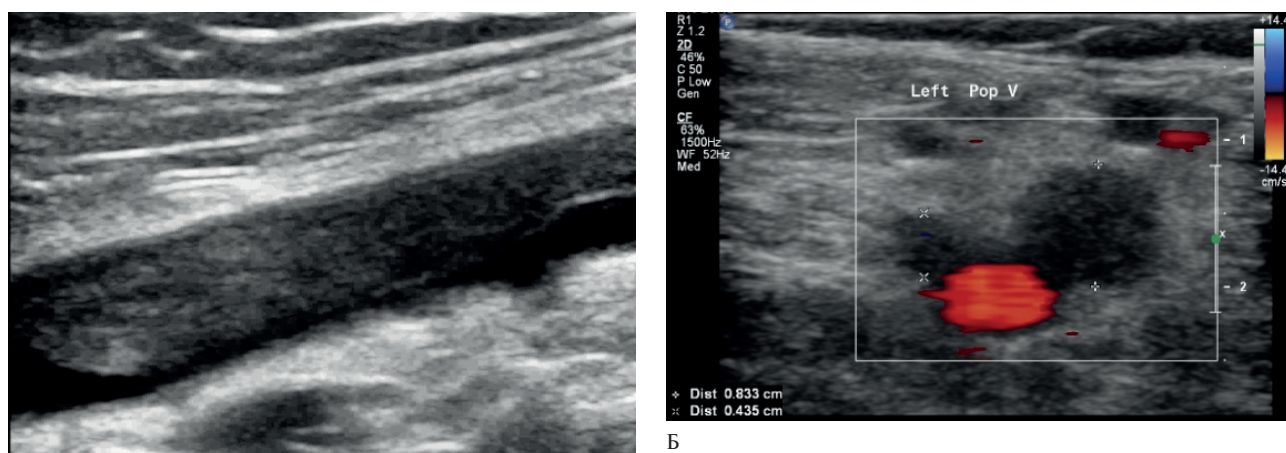
Примечание: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование.

ми критериями ТГВ являются несжимаемость вены, которую оценивают в поперечном сечении, и/или прямая визуализация тромба в просвете вены. Выполненное врачом ультразвуковой или врачом функциональной диагностики стандартное исследование позволяет выявить такие клинически значимые признаки тромбоза, как локализация, подвижность, размер, состояние головки тромба. Выполнение стандартного протокола предпочтительнее, если позволяет клиническая ситуация — пациент стабилен. Если состояние больного нестабильно, наличие или отсутствие проксимального тромбоза должно быть оценено незамедлительно (для максимально быстрого назначения патогенетической терапии, оптимальной маршрутизации пациента). При невозможности привлечь профильного специалиста в круглосуточном режиме, возможно проведение фокусированного УЗИ вен нижних конечностей [8, 48] (таблица 3). Согласно согласованному документу рабочих групп Европейского общества кардиологов по аорте, периферическому кровообращению, малому кровообращению и функции правого желудочка, фокусированный протокол может включать только 2 области исследования с каждой стороны: общие бедренные и подколенные вены [8]. Согласно консенсусу Общества радиологов в области ультразвуковой диагностики (Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference), фокусированный протокол УЗИ вен нижних конечностей может включать как 2 области исследования с каждой стороны (первая область — общие бедренные вены на 1–2 см выше и ниже сафенофemorального соустья, вторая область — подколенные вены до слияния вен голени), так и иметь расширенный формат (УЗИ от общей бедренной вены через бедренную вену и подколенную вену до слияния вен голени) [48]. По данным метаана-

лиза 100 исследований 2005г, УЗИ проксимальных (бедренных и подколенных) глубоких вен нижних конечностей обладает чувствительностью 94,2%, тогда как для дистальных сегментов (на голени) — 63,5% при общей специфичности 93,8%. Использование цветового доплеровского картирования повышает чувствительность (до 96,4% и 75,2%, соответственно), но снижает специфичность (до 94,3%) [49]. По данным метаанализа 16 исследований 2013г, чувствительность и специфичность фокусированного ультразвукового протокола в отношении выявления проксимального тромбоза составили 96,1% и 96,8%, соответственно [50].

Выполнение стандартного УЗИ вен нижних конечностей предпочтительно во всех клинических ситуациях при подозрении на ТГВ, поскольку позволяет оценить структурное состояние и гемодинамику на всем протяжении вен нижних конечностей и определить индивидуальную тактику лечения, включая выбор оптимальной антикоагулянтной терапии и определение потребности в дополнительном инвазивном лечении. Фокусированное УЗИ, включающее исследование проксимального отдела глубоких вен нижних конечностей, в свою очередь, позволяет быстро и своевременно начать терапию антикоагулянтами у пациентов с наиболее опасным, проксимальным, ТГВ (таблица 3). Важность фокусированного УЗИ при подозрении на венозные тромбоэмболические осложнения подчеркивает тот факт, что раннее начало терапии антикоагулянтами ассоциируется с достоверным снижением госпитальной и 30-дневной смертности [51].

Следует отметить, что выполнение фокусированного УЗИ вен нижних конечностей клиницистом возможно только после прохождения соответствующего обучения и сдачи теоретического и практического экзаменов.



А

Б

Рис. 11 Ультразвуковое изображение тромбоза левой подколенной вены. А — в просвете лоцируется гетерогенная структура, Б — отсутствие кровотока в режиме цветового доплеровского картирования.

Пример протокола

Название учреждения
(с указанием адреса местонахождения)

Фокусированное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Название ультразвуковой диагностической системы и тип датчика
(с указанием диапазона его частот)

ФИО пациента _____

Возраст пациента _____

Дата рождения пациента (возраст) _____

Пол мужской/женский

Дата исследования _____

Время проведения исследования _____

Это исследование выполнено с целью выявления проксимального тромбоза (бедренных и подколенных вен), оно не может заменить стандартное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

При фокусированном исследовании обеих бедренных и подколенных вен выявлено:

Вены	Наличие тромбоза*	
	Справа	Слева
Общая бедренная	да/нет	да/нет
Бедренная	да/нет	да/нет
Подколенная	да/нет	да/нет

*необходимое подчеркнуть

Признаки флотации — да/нет (необходимое подчеркнуть)

Если выявлены признаки флотации, указать локализацию _____

Должность, ФИО и подпись врача, выполнившего исследование

Рис. 12 Пример протокола фокусированного УЗИ вен нижних конечностей.

Общие принципы проведения фокусированного УЗИ вен нижних конечностей

При проведении фокусированного УЗИ вен нижних конечностей рекомендуется динамическое исследование на всем протяжении венозного рус-

ла от общей бедренной вены через бедренную вену и подколенную вену до слияния вен голени.

Метод фокусированного УЗИ вен нижних конечностей основан на оценке в серошкальном режиме сканирования сжимаемости просвета вены

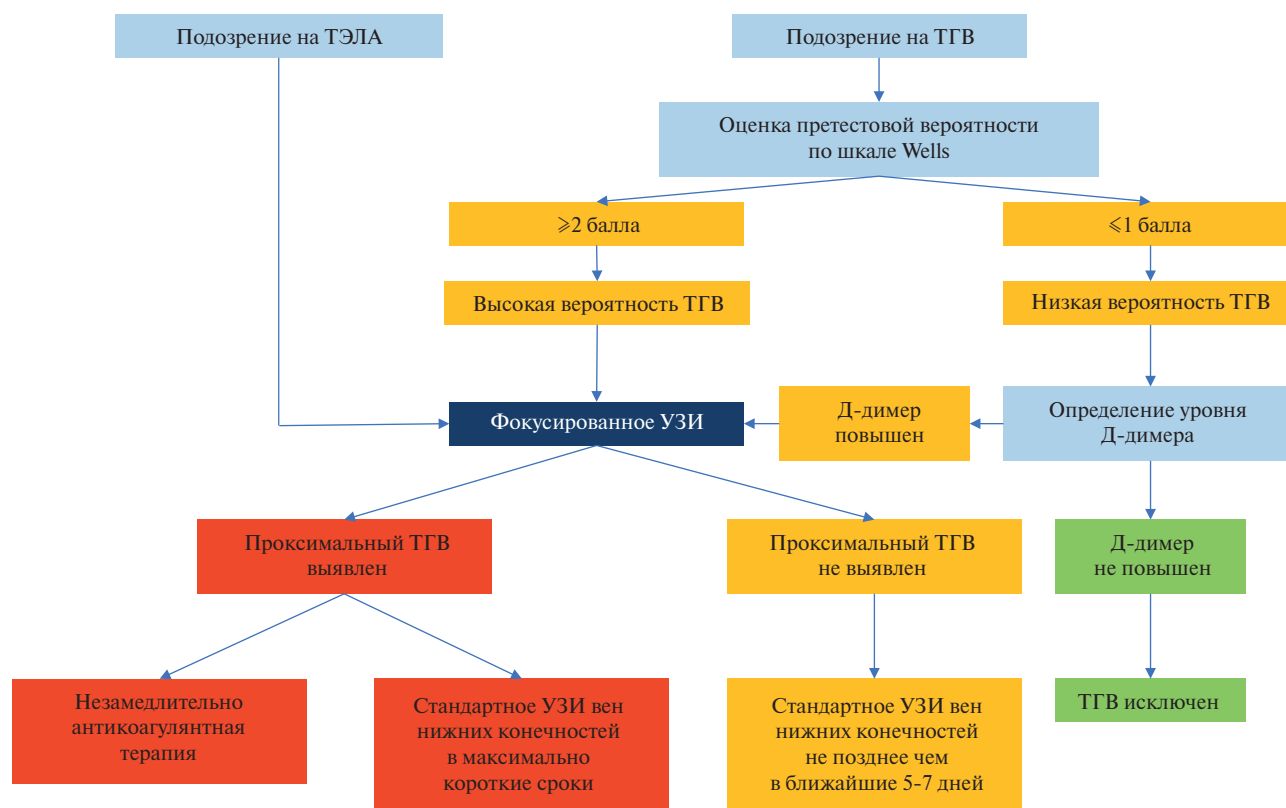


Рис. 13 Алгоритм принятия решений на основании результатов фокусированного УЗИ вен нижних конечностей.
Примечание: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование.

при компрессии датчиком: стенки здоровой вены полностью спадаются при компрессии, при наличии необтурирующего тромбоза вена сжимается не до конца, обтурирующий тромбоз приводит к несжимаемости вены, при этом в просвете вены могут лоцироваться структуры различной эхогенности (рисунок 11 А). При подозрении на остро возникший тромбоз необходимо дополнить исследование кровотока в режимах цветового или энергетического доплеровского картирования, т.к. острый тромбоз в большинстве случаев имеет пониженную эхогенность (соответствующую по эхогенности свободному просвету вены), а также может обладать податливой структурой, способной сжиматься [48] (рисунок 11 Б). В случае обнаружения признаков флотации, данный факт следует отразить в протоколе (рисунок 12). Отсутствие признаков флотации при фокусированном УЗИ не позволяет исключить наличие флотирующего тромбоза.

Применение фокусированного УЗИ вен нижних конечностей

Фокусированное УЗИ вен нижних конечностей показано при клиническом подозрении на ТЭЛА и/или средней или высокой претестовой вероятности ТГВ согласно индексу Wells [47], когда невозможно привлечь профильного специалиста в круглосуточном режиме. Дополнительным ар-

гументом в пользу выполнения фокусированного УЗИ вен нижних конечностей может служить повышенная концентрация Д-димера в крови [52]. Алгоритм определения показаний к фокусированному УЗИ представлен на рисунке 13.

Выявление проксимального ТГВ при фокусированном исследовании позволяет незамедлительно начать терапию антикоагулянтами с последующим определением тактики ведения пациента. Стандартное УЗИ вен нижних конечностей должно быть выполнено в максимально короткие сроки врачом ультразвуковой или функциональной диагностики. Достоинствами фокусированного протокола УЗИ вен нижних конечностей являются простота и быстрота его выполнения, доступность, высокая чувствительность и специфичность выявления проксимального ТГВ [50]. При отсутствии признаков проксимального ТГВ при фокусированном исследовании требуется проведение стандартного УЗИ вен нижних конечностей врачом ультразвуковой или функциональной диагностики не позднее ближайших 5-7 дней, поскольку фокусированное УЗИ не позволяет исключить наличие изолированного ТГВ голени [48].

Заключение

Фокусированные ультразвуковые протоколы только внедряются в практическое здравоохра-

нение, но уже сейчас, с развитием портативных технологий, расширяют диагностические возможности: позволяют увеличить количество обследованных и способствуют своевременному оказанию помощи. Использование этих протоколов определяет необходимость совершенство-

вания образования врачей в области ультразвуковой диагностики.

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

Литература/References

1. Neskovic AN, Edvardsen T, Galderisi M, et al. FoCUS cardiac ultrasound: the European Association of Cardiovascular Imaging viewpoint. *Cardiovascular Imaging*. 2014;15:956-60. doi:10.1093/ehjci/ieu081.
2. Torres-Macho J, Aro T, Bruckner I, et al. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2020;73:67-71. doi:10.1016/j.ejim.2019.11.016.
3. Narula J, Chandrashekar Y, Braunwald E. Time to Add a Fifth Pillar to Bedside Physical Examination: Inspection, Palpation, Percussion, Auscultation, and Insonation. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):346-50. doi:10.1001/jamacardio.2018.0001.
4. Nielsen MB, Cantisani V, Sidhu PS, et al. The use of handheld ultrasound devices — an EFSUMB position paper. *Ultraschall Med*. 2019;40:30-9. doi:10.1055/a-0783-2303.
5. Lavenson GS, Pantera RL, Garza RM, et al. Development and implementation of a rapid, accurate, and cost-effective protocol for national stroke prevention screening. *The American Journal of Surgery*. 2004;188:638-43. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.08.055.
6. Johri AM, Calnan CM, Matangi MF, et al. Focused Vascular Ultrasound for the Assessment of Atherosclerosis: A Proof-of-Concept Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):842-9. doi:10.1016/j.echo.2016.05.003.
7. Balakhonova TV, Pogorelova OA, Tripoten MI, et al. Abbreviated protocol for ultrasound duplex scanning of the carotid arteries in the evaluation of preclinical atherosclerosis in order to clarify cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):62-8. (In Russ.) Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И. и др. Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):62-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-62-68.
8. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208-18. doi:10.1093/eurheartj/ehx003.
9. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(22):2211-8. doi:10.1001/jama.2019.18928.
10. Balakhonova TV, Tripoten MY, Pogorelova OA. Ultrasonic methods of an assessment of intima-media thickness of an arterial wall. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:57-63. (In Russ.) Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:57-63.
11. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. *Russian recommendations VII revision. Journal of atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
13. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-3. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
14. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(5):476-81. doi:10.1001/jama.2020.26988.
15. Mitkov VV, Mitkova MD, Balakhonova TV, et al. Ultrasound in vascular applications: standardization of terminology. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2019;3:12-22. (In Russ.) Митьков В.В., Митькова М.Д., Балахонова Т.В. и др. Ультразвуковое исследование сосудов: стандартизация терминологии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2019;3:12-22. doi:10.24835/1607-0771-2019-3-12-22.
16. Rogoza AN, Balakhonova TV, Chikhladze NM, et al. Modern methods for assessing the state of blood vessels in patients with arterial hypertension. A guide for medical practitioners. М.: Atmosphere, 2008. p. 71. (In Russ.) Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. М.: Атмосфера, 2008. p. 71. ISBN: 978-5-902123-31-6.
17. Atkov OY, Balakhonova TV, Gorokhova SG, et al. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. М.: Эксмо, 2015. p. 456. (In Russ.) Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горихова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: Эксмо, 2015. p. 456. ISBN: 978-5-699-55204-7.
18. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the Society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
19. Guchaeva DA, Tripoten MI, Pogorelova OA, et al. The echogenicity of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome and its effect on the prognosis of cardiovascular events. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):30-6. (In Russ.) Гучаева Д.А., Трипотень М.И., Погорелова О.А. и др. Эхогенность атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом и ее влияние на прогноз сердечно-сосудистых событий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):30-6.

- ский журнал. 2019;(5):30-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-30-36.
20. Boytsov SA, Drapkina OM, Kalinina AM, et al. Organization of prophylactic medical examination of the adult population certain groups. Methodological recommendations for the practical implementation of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 26, 2017 No. 869n "On approval of the procedure for medical examination of certain groups of the adult population". М.: 2017. p. 162. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Калинина А. М. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 26 октября 2017 г. №869н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". М.: 2017. с. 162. doi:10.17116/profmed2017medrek01v4.
21. Högborg D, Dellagrammatica D, Kragsterman B, et al. Simplified ultrasound protocol for the exclusion of clinically significant carotid artery stenosis. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2016;121:165-9. doi:10.1080/03009734.2016.1201177.
22. Via G, Hussain A, Wells M, et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27:683.e1-683.e33. doi:10.1016/j.echo.2014.05.001.
23. Johri AM, Lajkosz KA, Grubic N, et al. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021. doi:10.1007/s10554-020-02144-5.
24. Mantella LE, Colledanchise K, Bullen M, et al. Handheld versus conventional vascular ultrasound for assessing carotid artery plaque. *Int J Cardiol*. 2019;278:295-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.014.
25. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
26. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
27. Sparks AR, Johnson PL, Meyer MC. Imaging of abdominal Imaging of abdominal aortic aneurysms. *Am Fam Physician*. 2002;65(8):1565-70.
28. Reimerink JJ, van der Laan MJ, Koelemay MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013;100(11):1405-13. doi:10.1002/bjs.9235.
29. Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9(1):159-70. doi:10.1016/j.gheart.2013.12.009.
30. Crow P, Shaw E, Earnshaw JJ, et al. A single normal ultrasonographic scan at age 65 years rules out significant aneurysm disease for life in men. *Br J Surg*. 2001;88(7):941-4. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01822.x.
31. Chun KC, Dolan KJ, Smothers HC, et al. The 10-year outcomes of a regional abdominal aortic aneurysm screening program. *J Vasc Surg*. 2019;70(4):1123-9. doi:10.1016/j.jvs.2019.01.053.
32. Takagi H, Goto SN, Matsui M, et al. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2010;52:1103-8. doi:10.1016/j.jvs.2010.02.283.
33. Vallabhaneni SR. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012;99(12):1656. doi:10.1002/bjs.8941.
34. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. *Ann Vasc Surg*. 2019;54:298-303.e3. doi:10.1016/j.avsg.2018.05.044.
35. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1239-312. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.009.
36. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al. Society for Vascular Surgery. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg*. 2009;50(4)(suppl):S2-S49. doi:10.1016/j.jvs.2009.07.002.
37. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
38. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, et al. 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8-93. doi:10.1016/j.ejvs.2018.09.020.
39. Glauser F, Mazzolai L, Darioli R, et al. Interaction between widening of diameter of abdominal aorta and cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):411-7. doi:10.1007/s11739-013-0941-y.
40. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, et al. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2805. doi:10.3390/ijerph15122805.
41. Genkel V, Kuznetcova A, Shaposhnik I. Relationship between the abdominal aortic diameter and carotid atherosclerosis in middle-aged patients without established atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int Angiol*. 2021;40(2):131-7. doi:10.23736/S0392-9590.21.04493-X.
42. AIUM Practice Parameter for the Performance of Diagnostic and Screening Ultrasound Examinations of the Abdominal Aorta

- in Adults. J Ultrasound Med. 2021;40(5):E34-E38. doi:10.1002/jum.15668.
43. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
44. Bhatt M, Braun C, Patel P, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. Blood Adv. 2020;4(7):1250-64. doi:10.1182/bloodadvances.2019000960.
45. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619853037. doi:10.1177/1076029619853037.
46. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
47. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. Phlebology. 2015;4(2);1-52. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология. 2015;4(2):1-52.
48. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Circulation. 2018;137(14):1505-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687.
49. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging. 2005;5:6. doi:10.1186/1471-2342-5-6.
50. Pomero F, Dentali F, Borretta V, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2013;109(1):137-45. doi:10.1160/TH12-07-0473.
51. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. Chest. 2010;137(6):1382-90. doi:10.1378/chest.09-0959.
52. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9-82. doi:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.

