

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)

SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 1, 2023

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.
(Свидетельство 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 (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

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 22 1'2023

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)
Явлов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галивич 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)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткина О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (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)

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.ros cardio.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, Protopopovsky 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.22 1'2023

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)

Maria V. Avksentieva (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. Dzhirova (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)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
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: Petroverigsky 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.ros cardio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Кривошапова К. Е., Галимова Н. А., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л.

Половые различия в проявлениях синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

Хроническая сердечная недостаточность

Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кислый Н. Д., Гимадиев Р. Р., Ковальчук М. С.

Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления

Сердечно-сосудистый риск

Стрюкова Е. В., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Рымар О. Д., Худякова А. Д., Евдокимова Н. Е., Рагино Ю. И.

Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска. Когортное исследование

Кардиореабилитация

Ляпина И. Н., Шалева В. А., Теплова Ю. Е., Помешкина С. А., Барбараш О. Л.

Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца

Эндоваскулярные вмешательства

Тарасов Р. С., Данилович А. И.

Факторы, влияющие на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда

Методы исследования

Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Драпкина О. М.

Значение стандартной и спекл-трекинг-эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа

Клиника и фармакотерапия

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Contents

Address to the readers

Original articles

Ischemic heart disease

Krivoshapova K. E., Galimova N. A., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L.

Sex differences in frailty manifestations in patients with coronary artery disease

Chronic heart failure

Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kisly N. D., Gimadiev R. R., Kovalchuk M. S.

Characteristics of anemia in heart failure: iron metabolism, erythropoietic activity and markers of inflammation

Cardiovascular risk factors

Stryukova E. V., Shcherbakova L. V., Gafarov V. V., Rymar O. D., Khudyakova A. D., Evdokimova N. E., Ragino Yu. I.

Risk of fatal and non-fatal cardiovascular events in men aged 25-44 in the city of Novosibirsk. Cohort study

Cardiac rehabilitation

Lyapina I. N., Shaleva V. A., Teplova Yu. E., Pomeschkina S. A., Barbarash O. L.

Effect of early postoperative rehabilitation with aerobic exercise on functional status and cardiac remodeling in patients after heart valve surgery

Endovascular interventions

Tarasov R. S., Danilovich A. I.

Factors affecting the availability of hybrid cerebral and myocardial revascularization

Methods of research

Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Drapkina O. M.

Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes

Clinic and pharmacotherapy

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

Novel approaches to the comprehensive assessment of the quality and adherence to pharmacotherapy and its use in cardiovascular patients

Клинические случаи

Пивцова А. М., Щекочихин Д. Ю., Огнерубов Д. В., Агаджанян А. А., Богданова А. А., Макеев М. И., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Андреев Д. А., Гиляров М. Ю.

Эмболический инфаркт миокарда, ассоциированный с открытым овальным окном: два клинических случая

Левицкая Е. С., Кастанаян А. А., Леонова Г. Н., Яковлев А. А., Затонский С. А., Ганенко Л. А.

Повышенная чувствительность к варфарину в практике терапевта. Клинический случай

Обзоры литературы

Мещерина Н. С., Степченко М. А., Леонтьева Т. С., Харди́кова Е. М., Михайленко Т. С.

Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы)

Хазова Е. В., Булашова О. В.

Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями

Методические рекомендации

Драпкина О. М., Джиоева О. Н., Балахонова Т. В., Сафарова А. Ф., Ершова А. И., Зоря О. Т., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д.

Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта. Методические рекомендации 

Clinical cases

65 Pivtsova A. M., Shchekochikhin D. Yu., Ognerubov D. V., Agadzhanian A. A., Bogdanova A. A., Makeev M. I., Pevzner D. V., Merkulov E. V., Andreev D. A., Gilyarov M. Yu.

Embolic myocardial infarction associated with patent foramen ovale: a case series

72 Levitskaya E. S., Kastanayan A. A., Leonova G. N., Yakovlev A. A., Zatonsky S. A., Ganenko L. A.

Warfarin hypersensitivity in the internist's practice: a case report

Literature reviews

81 Meshcherina N. S., Stepchenko M. A., Leontyeva T. S., Khardikova E. M., Mikhailenko T. S.

Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: a literature review

94 Khazova E. V., Bulashova O. V.

Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease

Methodical guidelines

105 Drapkina O. M., Dzhioeva O. N., Balakhonova T. V., Safarova A. F., Ershova A. I., Zorya O. T., Pisaryuk A. S., Kobalava Zh. D.

Ultrasound-assisted examination in internal medicine practice. Guidelines 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые читатели,

в первом номере журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2023 года читателям представлены статьи по разным направлениям исследований.

Распространенность преаестии и синдрома старческой астении (ССА) достаточно высока. Половые различия в проявлениях ССА у пациентов с ишемической болезнью сердца изучены *Кривошаповой К. Е. и соавт.* ССА может рассматриваться, как феномен, отражающий неоднородность патологического старения среди мужского и женского населения. Женщины среднего и пожилого возраста обладают более высоким уровнем коморбидности, чем мужчины данной возрастной категории.

Стрюкова Е. В. и соавт. изучали риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска в когортном исследовании. Артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений >80 уд./мин, повышение уровней глюкозы плазмы натощак, креатинина (или снижение скорости клубочковой фильтрации) являются значимыми факторами риска.

Утина Т. Г. и соавт. продемонстрировали связь тяжести и длительности нарушений углеводного обмена со степенью выраженности нарушения функции миокарда. Показана значимость спекл-трекинговой эхокардиографии в ранней диагностике субклинической дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа, что может способствовать предотвращению или задержке развития симптоматической сердечной недостаточности.

При оценке рациональной фармакотерапии (ФТ), наряду с показателями качества лекарственного лечения, *Лукина Ю. В. и соавт.* предлагают учитывать приверженность пациентов к этому лечению. Такая концепция представляется весьма оправданной, однако до настоящего времени не предложено инструмента, позволяющего реализовать комплексную оценку параметров качества и приверженности ФТ. Рассмотренные авторами интегрированные показатели — коэффициент качества ФТ и индекс рациональной ФТ — позволяют проанализировать качество лекарственного лечения и выполнить комплексную оценку качества и приверженности ФТ, соответственно.

Ляпина И. Н. и соавт. представляют разработанную программу ранней послеоперационной ре-



билитации с физическими тренировками умеренной интенсивности и индивидуальным расчетом скорости беговой дорожки, начиная с 8 сут., для пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца, которая позволяет значимо увеличить толерантность к физической нагрузке и пиковое потребление кислорода, не ухудшая параметры гемодинамики.

В номере вниманию читателей представлены методические рекомендации **"Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта"** Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний.

Методические рекомендации разработаны для врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей скорой медицинской помощи, фельдшеров, осуществляющих оказание медицинской помощи в соответствии с профессиональным стандартом "врач-терапевт", "врач общей практики (семейный врач)". Рекомендации составлены на основе согласительных документов, консенсусов экспертов, накопленного клинического и научного опыта. Подробно описана методика организации и проведения ультразвуков-ассистированных осмотров. В помощь практическому врачу представлены алгоритмы диагностики основных синдромов в терапевтической практике. Особое внимание уделено методологии проведения ультразвуков-ассистированных осмотров.

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

Половые различия в проявлениях синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца

Кривошапова К. Е., Галимова Н. А., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л.

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

Цель. Провести анализ различий в частоте выявления преастении и синдрома старческой астении (ССА) у мужчин и женщин с многососудистым поражением коронарных артерий, имеющих показания к выполнению планового коронарного шунтирования.

Материал и методы. В исследование включены 387 пациентов, поступивших в клинику с целью проведения планового первичного коронарного шунтирования. Скрининг преастении и ССА у пациентов перед операцией выполнен с помощью опросника "Возраст не помеха".

Результаты. Среди обследованных пациентов в возрастной группе 45-59 лет 25% женщин и всего 6% мужчин имеют признаки ССА, при этом не было выявлено старческой астении и преастении среди 25% женщин и 34% мужчин. Проявления преастении в среднем возрасте обнаружены у 50% женщин и 60% мужчин. В возрасте 60-74 лет лишь 14% женщин и 24% мужчин не являются "хрупкими". В пожилом возрасте женщины чаще, чем мужчины имеют признаки ССА ($p=0,040$). Симптомы же преастении у пациентов пожилого возраста выявляются у мужчин и женщин одинаково часто — 59 и 60%, соответственно. В старческом возрасте все пациенты имеют проявления преастении или ССА.

Заключение. Проявления старческой астении могут встречаться среди пациентов со стабильной формой ишемической болезни

сердца и многососудистым поражением коронарного русла не только в старческом и пожилом, но и в среднем возрасте. При этом более пристального внимания требуют женщины среднего и пожилого возраста, обладающие более высоким уровнем коморбидности.

Ключевые слова: синдром старческой астении, преастения, "хрупкость", ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, половые различия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/08-2022

Рецензия получена 05/09-2022

Принята к публикации 18/10-2022



Для цитирования: Кривошапова К. Е., Галимова Н. А., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. Половые различия в проявлениях синдрома старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3378. doi:10.15829/1728-8800-2023-3378. EDN WRIJWS

Sex differences in frailty manifestations in patients with coronary artery disease

Krivoshapova K. E., Galimova N. A., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L.

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

Aim. To analyze the differences in detection rate of prefrailty and frailty syndrome (FS) in male and female patients with multivessel coronary artery disease (CAD) undergoing elective coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The study included 387 patients admitted for elective primary CABG. Screening for prefrailty and FS in patients before surgery was performed using the questionnaire "Age is not a drawback".

Results. In the age group of 45 to 59 years, 25% of females and only 6% of males had signs of FS, while 25% of women and 34% of men did not present with signs of frailty and prefrailty. Half of middle-aged women and 60% of middle-aged men had prefrailty. Between the ages of 60 and 74, only 14% of women and 24% of men were not frail. Elderly women are more likely than elderly men to present with signs of FS ($p=0,040$). The symptoms of prefrailty in elderly patients were detected at equal rate in men and women (59% and 60%, respectively). All senile-aged patients presented with the signs of prefrailty or FS.

Conclusion. Patients with multivessel CAD present with manifestation of frailty in senile, elderly, and middle age. At the same time, middle-aged and elderly women with the higher rates of comorbid disorders require special attention.

Keywords: frailty syndrome, prefrailty, frailty, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, sex differences.

Relationships and Activities: none.

Krivoshapova K. E.* ORCID: 0000-0003-2384-5682, Galimova N. A. ORCID: 0000-0003-4948-2429, Bazdyrev E. D. ORCID: 0000-0002-3023-6239, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: ya.kristi89@yandex.ru

Received: 03/08-2022

Revision Received: 05/09-2022

Accepted: 18/10-2022

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ya.kristi89@yandex.ru

[Кривошапова К. Е.* — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при ССЗ, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Галимова Н. А. — аспирант, ORCID: 0000-0003-4948-2429, Баздырев Е. Д. — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-3023-6239, Барбараш О. Л. — директор, д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

For citation: Krivoshapova K. E., Galimova N. A., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. Sex differences in frailty manifestations in patients with

coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3378. doi:10.15829/1728-8800-2023-3378. EDN WRIJWS

АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССА — синдром старческой астении, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦА — церебральный атеросклероз.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Распространенность преастении и синдрома старческой астении (ССА) высока среди населения пожилого и старческого возрастов.

Что добавляют результаты исследования?

- Распространенность преастении и ССА высока среди пациентов не только пожилого и старческого, но и среднего возраста с ишемической болезнью сердца, подвергающихся коронарному шунтированию.
- ССА может рассматриваться, как феномен, отражающий неоднородность патологического старения среди мужского и женского населения.
- Женщины среднего и пожилого возраста обладают более высоким уровнем коморбидности, чем мужчины данной возрастной категории.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of prefrailty and frailty is high among the elderly population.

What might this study add?

- The prevalence of prefrailty and frailty is high among elderly and middle-aged patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery.
- Frailty can be considered as a phenomenon reflecting the heterogeneity of pathological aging among male and female population.
- Middle-aged and elderly women have a higher level of comorbidity than men of the same age category.

Введение

Вероятность развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) закономерно увеличивается с возрастом как среди мужского, так и женского населения земного шара. В целом преклонный возраст способствует реализации большего бремени воздействия неблагоприятных факторов риска на организм человека. Кроме того, на сегодняшний день есть убедительные доказательства того, что сам возраст является одним из основных независимых факторов риска развития ССЗ [1, 2]. В ряде исследований возрастные клеточные, структурные и функциональные изменения как в сердце, так и в кровеносных сосудах были выявлены даже у лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ [3-5]. Исследования среди пациентов пожилого возраста показывают, что такое возрастное ремоделирование имеет дезадаптивный характер. При этом основные аспекты возрастного ремоделирования сердечно-сосудистой системы имеют значимые различия у мужчин и женщин [6].

Существуют доказательства того, что такие дезадаптивные изменения более заметны у "пожилых лабораторных животных" и людей с проявлениями синдрома старческой астении (ССА) [7]. Исследования в данной области смогут объяснить, почему мужчины и женщины более восприимчивы к раз-

личным ССЗ по мере старения организма и почему именно "хрупкие" пожилые пациенты чаще всего страдают от данных заболеваний.

ССА или "хрупкость" отражает уязвимость пожилого человека, высокую вероятность развития неблагоприятных для здоровья событий и является проявлением феномена, отражающего неоднородность стареющего населения. Несмотря на то, что патофизиологические пути, которые приводят к развитию "хрупкости", четко не определены, пол человека, по-видимому, является ключевым фактором, влияющим на траекторию процесса старения организма [8]. По сравнению с мужчинами соответствующего возраста женщины, как правило, имеют более низкое состояние здоровья (т.е. они более "хрупкие"), но при этом отличаются более длительной продолжительностью жизни (т.е. они более "устойчивые") [9, 10]. Вероятнее всего, что сочетание биологических, поведенческих и социальных факторов лежит в основе парадокса здоровья и выживания мужского и женского населения планеты.

Половые различия в течении ишемической болезни сердца (ИБС) являются классическим проявлением описываемого парадокса. С одной стороны, до периода менопаузы женщины имеют меньшую вероятность развития ИБС. С другой — прогноз течения острых форм заболевания, исходы открытой

Таблица 1

Опросник "Возраст не помеха"

1. Похудели ли Вы на 5 кг или больше за последние 6 мес.?	Да	Нет
2. Не чувствуете ли Вы снижения слуха или зрения?	Да	Нет
3. Не было ли травм, связанных с падением, в последний год?	Да	Нет
4. Чувствует ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным в последние несколько нед.?	Да	Нет
5. Нет ли у вас проблем с памятью, ориентацией, пониманием, способностью планировать?	Да	Нет
6. Есть ли недержание мочи?	Да	Нет
7. Тяжело ли ходить до 100 м по улице и дому? Подниматься на 1 лестничный пролет?	Да	Нет

Примечание: общее количество баллов (считается количество только положительных ответов, оценивается как 1 балл). Результат ≤ 2 балла — нет старческой астении, 3-4 балла — вероятная преастения, 5-7 баллов — вероятная старческая астения.

реваскуляризации миокарда у женщин хуже, чем у мужчин [11, 12]. Учитывая ранее выявленные различия в продолжительности жизни мужчин и женщин, увеличение доли женщин с ИБС в старших возрастных группах, представляет интерес изучение половых особенностей проявления ССА у пациентов с коронарным атеросклерозом. Моделью изучения таких закономерностей может явиться группа пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, требующим выполнения открытой реваскуляризации миокарда.

Цель настоящего исследования — анализ различий в частоте выявления преастении и ССА у мужчин и женщин с многососудистым поражением коронарных артерий, имеющих показания к выполнению планового коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы

В регистровое наблюдательное исследование первоначально было включено 1470 пациентов со стабильной формой ИБС, поступивших в кардиологическое отделение ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово) с 2017 по 2019гг для проведения планового первичного КШ [13]. В окончательный анализ вошло 387 пациентов, имеющих критерии включения при отсутствии критериев невключения и подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии включения: согласие пациента на проведение исследования; планируемое первичное КШ; отсутствие критериев исключения. Критерии невключения в исследование возраст <44 лет; наличие острого коронарного синдрома; проведение сочетанных вмешательств на клапанном аппарате сердца и магистральных сосудах; декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН); неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); тяжелые сопутствующие заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой степени; сахарный диабет (СД) первого типа; хроническая болезнь почек IV-V стадии (или расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); нервно-мышечные заболевания; заболевания центральной нервной системы; черепно-мозговые травмы; прием ряда лекарственных средств (пероральные стероиды, антидепрессанты, барбитураты, миорелаксанты); неспособность понять и/или выпол-

нить процедуры протокола исследования; отказ пациента от начала или продолжения исследования.

Диагноз ИБС верифицирован на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC), 2019г по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ИБС) [14], наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования, включавших электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, коронароангиографию. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Для оценки стадии сердечной недостаточности (СН) была использована классификация В.Х. Василенко-Н. Д. Стражеско (1935). Оценку ФК СН проводили по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association, 1964). Первичный скрининг преастении (состояние, предшествующее развитию ССА, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно недостаточных для постановки диагноза старческой астении) и ССА у пациентов перед проведением хирургического вмешательства был проведен с помощью опросника "Возраст не помеха" на основании клинических рекомендаций по старческой астении общероссийской общественной организации "Российская ассоциация геронтологов и гериатров", 2020г (таблица 1) [15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (%). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1-Q3]). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для трех независимых групп применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Фишера. Для сравнения трех независимых групп по количественному признаку использовали критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы ФГБНУ "НИИ КПССЗ" № 419-2022-0002 "Болезни системы кровообращения в составе полиморбидного патологического континуума у жителей промышленного региона Сибири".

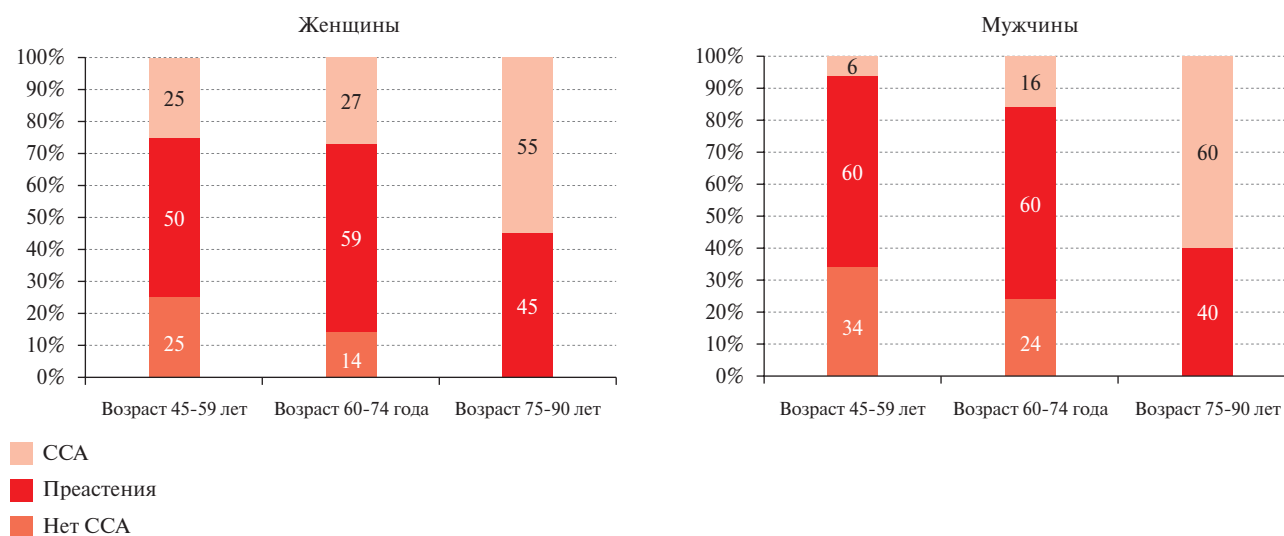


Рис. 1 Выявление преаестений и ССА среди женщин и мужчин разных возрастных групп по критериям ВОЗ.
Примечание: ССА — синдром старческой астении.

Результаты

При проведении анализа данных, полученных в результате анкетирования пациентов со стабильной ИБС по опроснику "Возраст не помеха", изучаемая выборка была распределена на три группы: без ССА — 88 (23%) пациентов, с преаестениями — 225 (58%) пациентов и с ССА — 74 (19%) пациента. В сформированных группах определяли значимые различия по возрасту и полу пациентов. Закономерно, самая возрастная когорта пациентов вошла в категорию "хрупких" — 67 [63-73] лет, а самые молодые пациенты оказались в группе без ССА — 62 [56-67] года, средняя разница в возрасте составила 6 [3-5] лет.

Из 387 человек, принимающих участие в исследовании, мужчин было 283 (73,1%), женщин — 104 (26,9%). Женщины чаще, чем мужчины имели признаки ССА — 32 (30,8%) женщины и 42 (14,8%) мужчины, преаестения — 57 (54,8%) и 168 (59,4%), без ССА — 15 (14,4%) и 73 (25,8%), соответственно ($p=0,001$). При этом средний возраст женщин в исследовании составил 67 [62-72] лет, а у мужчин — 66 [63-73] лет ($p=0,67$). Далее был проведен анализ выявления преаестения и ССА среди мужчин и женщин разных возрастных групп. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пациенты были разделены на три возрастные группы: средний возраст (45-59 лет), пожилой (60-74 года) и старческий возраст (75-90 лет).

При оценке частоты выявления преаестения и ССА в различных возрастных группах обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов в возрасте ≥ 75 лет не было лиц без каких-либо проявлений ССА. При этом у 55% женщин и 60% мужчин выявляются признаки ССА ($p=1,000$). В возрастной группе 45-59 лет четверть женщин (25%)

и всего 6% мужчин имеют признаки ССА. В возрасте 60-74 лет женщины чаще, чем мужчины имеют ССА ($p=0,040$). При этом проявления преаестения в среднем возрасте выявлены у половины женщин и 60% мужчин ($p=0,075$). Симптомы же преаестения у пациентов пожилого возраста выявлялись у мужчин и женщин практически одинаково часто — 59 и 60%, соответственно. Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, нуждающихся в открытой коронарной реваскуляризации, в среднем возрасте всего лишь 25% женщин и 34% мужчин не имеют проявлений преаестения и ССА. В пожилом возрасте лишь 14% женщин и 24% мужчин не являются "хрупкими". Возраст ≥ 75 лет у всех пациентов характеризуется симптомами преаестения или ССА (рисунок 1).

Несмотря на отсутствие достоверных различий в возрасте между мужчинами и женщинами, вошедшими в настоящее исследование, среди пациентов без ССА и преаестения женщины оказались старше мужчин на 4 года, в группе с преаестением — возрастная разница составила 3 года, и среди пациентов с ССА — 2 года. Так, средний возраст женщин среди пациентов без ССА составил — 65 [60-69] лет, с преаестениями — 67 [62-72] лет и с ССА — 68 [65,5-72,5] лет ($p=0,226$). Средний возраст мужчин среди пациентов без ССА составил — 61 [65-66] год, с преаестениями — 64 [58,5-68] года и с ССА — 66 [63-73] лет ($p<0,001$).

Среди женщин и мужчин среднего возраста преаестения выявлялась в 55-56 лет, а ССА в 58-59 лет — женщины: нет ССА — 55 [48,5-58,5] лет, преаестения — 55 [48-58,5] лет, ССА — 58 [56,5-58] лет ($p=0,758$); мужчины: нет ССА — 54 [49-56,5] года, преаестения — 56 [52-57] лет, ССА — 59 [52-59]

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов со стабильной ИБС
в зависимости от наличия преаестении и ССА в возрасте 45-59 лет
(n=98, что составляет 25,3%)

Показатель	Группа пациентов без ССА, n ₀ =32 (32,6%)	Группа пациентов с преаестениями, n ₁ =57 (58,2%)	Группа пациентов с ССА, n ₂ =9 (9,2%)	p
Средний возраст, лет (Me [Q ₁ -Q ₃])	53,5 [49-57]	56 [51-57]	58 [53,5-59]	0,055
Мужчины, n (%)	28 (87,5)	49 (86)	5 (55,6)	0,075 ¹
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	5 (21,7)	7 (14,9)	1 (11,1)	0,671 ¹
ПИКС, n (%)	22 (68,8)	34 (59,6)	7 (77,8)	0,536 ¹
ЦА, n (%)	11 (34,4)	40 (70,2)	5 (55,6)	0,003 ^{1*}
III-IV ФК ХСН, n (%)	2 (7,1)	4 (7,8)	—	1,000 ¹
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,1)	6 (10,5)	2 (22,2)	0,145 ¹
АГ, n (%)	24 (75)	48 (84,2)	7 (77,8)	0,581 ¹
ФП, n (%)	—	2 (4,4)	2 (33,3)	0,034 ^{1*}
СД 2 типа, n (%)	5 (15,6)	8 (14)	2 (22,2)	0,761 ¹
ЗАНК, n (%)	10 (31,3)	20 (35,1)	—	0,098 ¹

Примечание: ¹ — точный критерий Фишера. * — p≤0,05. АГ — артериальная гипертензия, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦА — церебральный атеросклероз.

Таблица 3

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов со стабильной ИБС
в зависимости от наличия преаестении и ССА в возрасте 60-74 лет
(n=263, что составляет 68%)

Показатель	Группа пациентов без ССА, n ₀ =56 (21%)	Группа пациентов с преаестениями, n ₁ =157 (60%)	Группа пациентов с ССА, n ₂ =50 (19%)	p
Средний возраст, лет (Me [Q ₁ -Q ₃])	66 [63-69]	67 [63,50-69]	66 [64-70]	0,503
Мужчины, n (%)	45 (80,4)	112 (71,3)	29 (58)	0,040*
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	5 (11,1)	30 (21,9)	10 (22,7)	0,254
ПИКС, n (%)	32 (57,1)	90 (57,3)	24 (48)	0,494
ЦА, n (%)	30 (53,6)	95 (60,5)	31 (62)	0,604
III-IV ФК ХСН, n (%)	2 (4,2)	10 (7)	5 (11,1)	0,458 ¹
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,9)	15 (9,6)	6 (12)	0,842 ¹
АГ, n (%)	45 (80,4)	136 (86,6)	43 (86)	0,518
ФП, n (%)	7 (16,7)	15 (11,2)	7 (14,9)	0,547 ¹
СД 2 типа, n (%)	8 (14,3)	48 (30,6)	22 (44)	0,003*
ЗАНК, n (%)	23 (41,1)	44 (28)	16 (32)	0,196

Примечание: ¹ — точный критерий Фишера. * — p≤0,05. АГ — артериальная гипертензия, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦА — церебральный атеросклероз.

лет (p=0,134). В группу пациентов с преаестениями и ССА пожилого возраста вошли женщины более старшего возраста, чем мужчины — женщины: нет ССА — 68 [65-69,5] лет, преаестения — 67 [64-71] лет, ССА — 68 [66-70] лет (p=0,940); мужчины: нет ССА — 65 [62-69] лет, преаестения — 66 [63,5-69] лет, ССА — 66 [63-70] лет (p=0,740). В старческом возрасте все пациенты имели признаки преаестении либо ССА, значимых различий по половозрастным характеристикам выявлено не было — женщины: преаестения — 77 [75-78] лет, ССА — 76,5 [75-78] лет (p=1,000); мужчины: преаестения — 77 [76-77] лет, ССА — 77 [76-78] лет (p=0,545). Необходимо от-

метить, что ССА чаще встречается среди женщин среднего и пожилого возраста, чем среди мужчин соответствующих возрастных групп, в старческом возрасте различий по данным показателям не выявлено, т.е. половозрастные различия в старческом возрасте нивелируются (рисунок 1).

Помимо различий в возрастном и половом составе анализируемых групп, у "хрупких" пациентов прослеживается тенденция к более высокой степени выраженности сердечно-сосудистой коморбидности. При изучении клинико-анамнестических особенностей в различных возрастных группах было обнаружено, что пациенты среднего возраста

Таблица 4

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов со стабильной ИБС в зависимости от наличия преастиении и ССА в возрасте 75-90 лет (n=26, что составляет 6,7%)

Показатель	Группа пациентов с преастиенией, n ₁ =11 (42,3%)	Группа пациентов с ССА, n ₂ =15 (57,7%)	p
Средний возраст, лет (Me [Q ₁ -Q ₃])	77 [75-77]	77 [75-78]	0,671
Мужчины, n (%)	6 (54,5)	9 (60)	1,000 ¹
Стенокардия III-IV ФК, n (%)	3 (27,3)	5 (33,3)	1,000 ¹
ПИКС, n (%)	6 (54,5)	6 (40)	0,462
ЦА, n (%)	8 (72,7)	12 (80)	1,000 ¹
III-IV ФК ХСН, n (%)	1 (9,1)	4 (30,8)	0,327 ¹
ОНМК в анамнезе, n (%)	—	1 (6,7)	1,000 ¹
АГ, n (%)	10 (90,9)	13 (86,7)	1,000 ¹
ФП, n (%)	3 (30)	4 (30,8)	1,000 ¹
СД 2 типа, n (%)	4 (36,4)	3 (20)	0,407 ¹
ЗАНК, n (%)	3 (27,3)	8 (53,3)	0,246 ¹

Примечание: ¹ — точный критерий Фишера. АГ — артериальная гипертензия, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦА — церебральный атеросклероз.

с преастиенией и ССА значимо чаще имели в анамнезе церебральный атеросклероз (ЦА) (p=0,003). Нарушения ритма встречались также только среди "хрупких" пациентов среднего возраста (p=0,034) (таблица 2). Среди "хрупких" пациентов пожилого возраста значимо чаще в анамнезе был установлен диагноз СД 2 типа (p=0,003) (таблица 3). Каких-либо клинико-anamnestических различий у пациентов старческого возраста выявлено не было (таблица 4). В связи с неоднородной структурой выделенных групп с преобладанием пациентов мужского пола во всех возрастных группах мы сочли нецелесообразным анализ различий коморбидности с позиции пола.

При проведении межгруппового анализа был выявлен ряд клинико-anamnestических особенностей "хрупких" пациентов в различных возрастных группах. Так, "хрупкие" пациенты среднего возраста чаще имели в анамнезе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (77,8%), ЦА не менее часто встречался среди пациентов среднего возраста, как с преастиенией (70,2%), так и ССА (55,6%). Фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе "хрупких" пациентов с ИБС среднего возраста (33,3%) встречалась не реже, чем среди пациентов старческого возраста (30,8%), среди пациентов с преастиенией выявлен закономерный рост данного показателя с увеличением возраста. В изучаемой выборке пациентов СД 2 типа наиболее часто встречался среди "хрупких" пациентов пожилого (44%) и "прехрупких" пациентов старческого возраста (36,4%). Число же заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) с возрастом закономерно увеличивалось, как среди пациентов с преастиенией, так и ССА. Таким образом, число хронических за-

болеваний среди "хрупких" пациентов пожилого и старческого возраста увеличивается, тем самым, способствуя развитию и прогрессированию старческой астении в данных возрастных группах. При этом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе "хрупких" пациентов пожилого (12%) и старческого возраста (6,7%) встречается реже, чем у "хрупких" пациентов среднего возраста (22,2%), что могло послужить предпосылкой для развития преастиении и ССА в более молодом возрасте. В конечном итоге все пациенты старческого возраста со стабильной формой ИБС имеют те или иные проявления ССА.

Обсуждение

Повышение уровня распространенности ССЗ за последние несколько лет связано с ростом средней продолжительности жизни населения во всем мире. При этом наиболее часто среди пациентов пожилого и старческого возраста встречается ИБС. По данным ряда исследований ИБС ассоциирована с высоким уровнем коморбидности независимо от возраста пациентов. Распространенность коморбидности среди лиц 65-74 лет может достигать 62%, а среди населения старческого возраста — 82% [16, 17].

Все чаще в клинических исследованиях среди пациентов с ИБС встречается термин "хрупкость" или ССА, который является отражением не только мультиморбидности данной когорты пациентов, но и выступает в качестве независимого предиктора неблагоприятного прогноза [18]. Несмотря на то, что рекомендовано выявлять преастиению и ССА среди пациентов >65 лет, результаты ряда исследований доказали возможность развития "хруп-

кости" в более молодом возрасте [19, 20]. Когорта пациентов настоящего исследования представлена лицами среднего, пожилого и старческого возраста с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла и обладает достаточно тяжелым коморбидным статусом. Этот факт определяет вероятность формирования ССА у пациентов с коронарной болезнью даже в возрасте до 60 лет. Обследованная группа пациентов имеет высокий риск развития неблагоприятных событий, поскольку многососудистое поражение коронарных артерий, коморбидность, в т.ч. проявления ССА являются сами по себе предикторами неблагоприятного прогноза. Кроме того, в нескольких клинических исследованиях риск развития смертельного исхода у "хрупких" пациентов с ИБС был выше в 2 раза по сравнению с пациентами без ССА [21, 22]. Наиболее актуальной становится роль "хрупкости" для пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, подвергающимся КШ, как категории пациентов крайне высокого риска развития осложнений и неблагоприятных исходов. Ряд ученых полагают, что выявление ССА в предоперационном периоде КШ является крайне актуальным направлением в сфере здравоохранения, т.к. "хрупкость" — один из независимых предикторов риска развития послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов [23, 24].

Прежде всего, следует подчеркнуть, что по данным настоящего исследования проявления ССА встречаются среди пациентов со стабильной формой ИБС, как пожилого, так и среднего возраста. Так, у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, нуждающихся в открытой коронарной реваскуляризации, в среднем возрасте всего лишь 25% женщин и 34% мужчин не имеют проявлений преаестии и ССА. В пожилом возрасте лишь 14% женщин и 24% мужчин не являются "хрупкими". Возраст ≥ 75 лет все пациенты характеризуются симптомами преаестии или ССА. При этом "хрупкие" пациенты среднего возраста обладают более высокой степенью коморбидности. Данные клиничко-анамнестические особенности уходят на второй план с учетом возрастных изменений и в старческом возрасте все пациенты имеют различные проявления ССА на одном коморбидном фоне. При разделении изучаемой выборки на группы в зависимости от возраста (по критериям ВОЗ) было выявлено, что ССА чаще встречается

среди женщин среднего и пожилого возраста, чем среди мужчин соответствующих возрастных групп, в старческом возрасте различий по данным показателям выявлено не было, таким образом, гендерные особенности развития ССА в старческом возрасте стираются. Аналогичные данные были получены в ряде других исследований. Так, было обнаружено, что женщины значимо чаще имеют проявления "хрупкости", чем мужчины в любом возрастном диапазоне, при этом мужчины имеют более высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов [25]. В систематическом обзоре Collard RM, et al. [26] было показано, что среди населения ≥ 65 лет, женщины (9,6%) чаще мужчин (5,2%) имели проявления ССА. В исследовании Woods NF, et al. [27] среди населения >65 лет женщины также значимо чаще были "хрупкими", но мужчины при этом имели менее благоприятный прогноз, чем женщины. Единства в отношении более высокой частоты выявления преаестии и ССА среди женщин нет. Наряду с популярным мнением о том, что женщины чаще проявляют симптомы ССА [28], есть противоположные утверждения [29]. А по мнению García-González JJ, et al. [30], частота выявления ССА у мужчин и женщин в соответствующих возрастных группах не различается. Подобные противоречия связаны с отсутствием единства в отношении использования диагностических подходов к выявлению ССА, оценкой различных по социально-экономическому уровню популяций, а также возрастных градаций изучаемых популяций, использованию различных критериев для формирования когорты, а также сроков оценки данного синдрома у пациентов с острыми событиями или хирургическими вмешательствами.

Заключение

Проявления старческой астении могут встречаться среди пациентов со стабильной формой ИБС и многососудистым поражением коронарного русла не только в старческом и пожилом, но и в среднем возрасте. Наиболее пристального внимания требуют женщины среднего и пожилого возраста, обладающие более высоким уровнем коморбидности.

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

Литература/References

- Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res*. 2018;123(7):825-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
- National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US). 2011;Report No:2011-1232.
- Kane AE, Howlett SE. Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:389-411. doi:10.1007/978-3-319-77932-4_25.
- Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991;68(6):1560-8. doi:10.1161/01.res.68.6.1560.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.050.
- Olivetti G, Giordano G, Corradi D, et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4):1068-79. doi:10.1016/0735-1097(95)00282-8.
- Fan Y, Huang J, Zhou Y, et al. Does the Impact of Frailty on All-Cause Mortality in Older Persons Differ between Women and Men? A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(3):606.e1-606.e6. doi:10.1016/j.jamda.2020.05.059.
- Gordon EH, Hubbard RE. Differences in frailty in older men and women. *Med J Aust*. 2020;212(4):183-8. doi:10.5694/mja2.50466.
- Wang HY, Zhang M, Sun X. Sex-Specific Association Between Socioeconomic Status, Lifestyle, and the Risk of Frailty Among the Elderly in China. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:775518. doi:10.3389/fmed.2021.775518.
- Zasadzka E, Trzmiel T, Roszak M, et al. Is the outcome of frailty syndrome gender dependent? *J Women Aging*. 2020;32(3):349-60. doi:10.1080/08952841.2019.1593797.
- Pagidipati NJ, Peterson ED. Acute coronary syndromes in women and men. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(8):471-80. doi:10.1038/nrcardio.2016.89.
- Gaudio M, Di Franco A, Alexander JH, et al. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2021;43(1):18-28. doi:10.1093/eurheartj/ehab504.
- Krivoshapova KE, Vegner EA, Terentyeva NA, et al. Frailty syndrome in patients with coronary artery disease. *Medical alphabet*. 2020;1(19):6-10. (In Russ.) Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А. и др. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020;1(19):6-10. doi:10.33667/2078-5631-2020-19-6-10.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;1:11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Gaifulin RA, Sumin AN, Ivanov SV, et al. Survival after surgical treatment of multifocal atherosclerosis in different age groups. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;2:6-18. (In Russ.) Гайфулин Р.А., Сумин А.Н., Иванов С.В. и др. Выживаемость после хирургического лечения больных с мультифокальным атеросклерозом в различных возрастных группах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;2:6-18. doi:10.17802/2306-1278-2017-2-6-18.
- Alegre O, Formiga F, López-Palop R, et al. LONGEVO-SCA registry investigators. An Easy Assessment of Frailty at Baseline Independently Predicts Prognosis in Very Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):296-303. doi:10.1016/j.jamda.2017.10.007.
- Cook MJ, Oldroyd A, Pye SR, et al. EMAS Study Group. Frailty and bone health in European men. *Age Ageing*. 2017;46(4):635-41. doi:10.1093/ageing/afw205.
- Cook MJ, Verstaappen SMM, Lunt M, et al. Increased frailty in people with osteoarthritis and rheumatoid arthritis and the influence of co-morbidity: an analysis of the UK Biobank cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(12):1989-96. doi:10.1002/acr.24747.
- Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):747-62. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070.
- Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart*. 2015;2(1):e000294. doi:10.1136/openhrt-2015-000294.
- Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, et al. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:b4460. doi:10.1136/bmj.b4460.
- Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, et al. IMAGE-HF Study Investigators. Incremental Value of Gait Speed in Predicting Prognosis of Older Adults with Heart Failure: Insights from the IMAGE-HF Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):289-98. doi:10.1016/j.jchf.2015.12.017.
- Gordon EH, Peel NM, Samanta M, et al. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017;89:30-40. doi:10.1016/j.exger.2016.12.021.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
- Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1321-30. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x.
- Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(6):M627-32. doi:10.1093/gerona/59.6.m627.
- Berges IM, Graham JE, Ostir GV, et al. Sex differences in mortality among older frail Mexican Americans. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(10):1647-51. doi:10.1089/jwh.2008.1083.
- García-González JJ, García-Peña C, Franco-Marina F, et al. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr*. 2009;9:47. doi:10.1186/1471-2318-9-47.

Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления

Гуркина А. А.¹, Стуклов Н. И.^{1,2}, Кислый Н. Д.¹, Гимадиев Р. Р.^{1,3}, Ковальчук М. С.¹

¹ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов" (РУДН). Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России (НМИЦ радиологии). Москва; ³ООО "Евротест". Москва, Россия

Цель. Определить характеристики эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза, маркеры воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией.

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов с диагнозом ХСН для описания характеристики анемии (общая группа). Пациенты общей группы разделены на 3 подгруппы в зависимости от показателей ферритина сыворотки (ФС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ).

Результаты. Анемия при ХСН не всегда связана с дефицитом железа (ДЖ), характеризуется неадекватной продукцией эритропоэтина, повышением уровня С-реактивного белка и гепцидина. Из общей группы пациентов выделены: абсолютный ДЖ (43%), функциональный ДЖ (19%) и анемия без ДЖ (38%).

Заключение. В общей группе больных ХСН анемия является нормохромной, нормоцитарной, характеризуется высокими показателями С-реактивного белка, гепцидина, неадекватной продукцией эритропоэтина. Пациенты с абсолютным ДЖ и функциональным ДЖ не различаются по основным параметрам обмена железа и в совокупности составляют 62%, ($p=0,01$), в этих двух подгруппах необходимо на дальнейших этапах назначение препаратов железа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, железодефицитные синдромы, ферритин, эритропоэтин, гепцидин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/06-2022

Рецензия получена 17/08-2022

Принята к публикации 14/09-2022



Для цитирования: Гуркина А. А., Стуклов Н. И., Кислый Н. Д., Гимадиев Р. Р., Ковальчук М. С. Характеристика анемии при хронической сердечной недостаточности: обмен железа, активность эритропоэза и маркеры воспаления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3332. doi:10.15829/1728-8800-2023-3332. EDN MNRENV

Characteristics of anemia in heart failure: iron metabolism, erythropoietic activity and markers of inflammation

Gurkina A. A.¹, Stuklov N. I.^{1,2}, Kisly N. D.¹, Gimadiev R. R.^{1,3}, Kovalchuk M. S.¹

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²National Medical Research Center of Radiology. Moscow; ³ООО Eurotest. Moscow, Russia

Aim. To determine the characteristics of erythrocyte parameters, iron metabolism, erythropoiesis, inflammation markers in patients with heart failure (CHF) and anemia.

Material and methods. The study included 68 patients with HF to describe the characteristics of anemia (general group). Patients of the general group were divided into 3 subgroups depending on the serum ferritin (SF) and transferrin saturation (TS).

Results. Anemia in HF is not always associated with iron deficiency (ID), characterized by inadequate production of erythropoietin, increased levels of C-reactive protein and hepcidin. From the general group of patients, the following were distinguished: absolute ID (43%), functional ID (19%), and non-ID anemia (38%).

Conclusion. In the general group of patients with HF, anemia is normochromic, normocytic, characterized by high levels of C-reactive

protein, hepcidin, and inadequate production of erythropoietin. Patients with absolute and functional ID do not differ in the main iron metabolism parameters and in general account for 62% ($p=0,01$). In these two subgroups, iron supplements should be prescribed at further stages.

Keywords: heart failure, anemia, iron deficiency syndromes, ferritin, erythropoietin, hepcidin.

Relationships and Activities: none.

Gurkina A. A. ORCID: 0000-0003-4164-0058, Stuklov N. I.* ORCID: 0000-0002-4546-1578, Kisly N. D. ORCID: 0000-0003-2988-2054, Gimadiev R. R. ORCID: 0000-0002-9567-3317, Kovalchuk M. S. ORCID: 0000-0002-3847-504X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stuklovn@gmail.com

[Гуркина А. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4164-0058, Стуклов Н. И.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, руководитель курса гематологии, г.н.с. отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П. А. Герцена, ORCID: 0000-0002-4546-1578, Кислый Н. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-2988-2054, Гимадиев Р. Р. — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-9567-3317, Ковальчук М. С. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3847-504X].

*Corresponding author: stuklovn@gmail.com

Received: 19/06-2022

Revision Received: 17/08-2022

Accepted: 14/09-2022

For citation: Gurkina A. A., Stuklov N. I., Kisly N. D., Gimadiev R. R., Kovalchuk M. S. Characteristics of anemia in heart failure: iron metabolism, erythropoietic activity and markers of inflammation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3332. doi:10.15829/1728-8800-2023-3332. EDN MNRENV

АДЖ — абсолютный дефицит железа, АХБ — анемия хронических болезней, ДЖ — дефицит железа, ЖДА — железодефицитная анемия, ЖДС — железодефицитные синдромы, НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, Ме — медиана, РРТ — растворимые рецепторы трансферрина, СЖ — сывороточное железо, СРБ — С-реактивный белок, ТР — трансферрин, ФДЖ — функциональный дефицит железа, ФК — функциональный класс, ФС — ферритин сыворотки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭПО — эритропоэтин, Hb — гемоглобин, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV — средний объем эритроцитов, RBC — количество эритроцитов, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Детально исследованы эритроцитарные показатели анемии, активность эритропоэза, маркеры воспаления и регуляция обмена железа при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Что добавляют результаты исследования?

- Полученные результаты доказывают, что большинство анемий при ХСН соответствует критериям анемии воспаления в сочетании с железодефицитом. У данной категории больных показателем уровня ферритина сыворотки и коэффициента насыщения трансферрина железом до исследования является важнейшим маркером планируемой эффективности лечения анемии при ХСН, что важно для врачей общей практики.

Key messages

What is already known about the subject?

- Erythrocyte parameters in anemia, erythropoietic activity, markers of inflammation and regulation of iron metabolism in heart failure (CHF) have been studied in detail.

What might this study add?

- The obtained results prove that the majority of anemias in HF meet the criteria for anemia of inflammation in combination with iron deficiency. In this category of patients, ferritin level and transferrin saturation before the study is the most important marker of effectiveness of anemia treatment in HF, which is important for general practitioners.

Введение

Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — частая проблема в кардиологии [1, 2], по данным различных публикаций она составляет 7-79% [3, 4]. Распространенность анемии увеличивается с повышением функционального класса (ФК) ХСН: от 8-33% при I-II ФК, до 19-68% и даже 80% при III-IV ФК [5-7]. Дефицит железа (ДЖ), как основная причина анемии, описан у 21% пациентов с ХСН, 8% составляет дефицит других факторов, 13% — это иные причины; лидирующие позиции занимает анемия хронических болезней (АХБ) — 58% [7, 8]. По другим данным, у 24-40% пациентов анемия расценивалась как железодефицитная (ЖДА), у 4-7% — как витамин В₁₂-дефицитная, у 46-69% она соответствовала критериям АХБ [8, 9]. Из вышеперечисленного ясно, что наибольшее значение в развитии анемии при ХСН отводится воспалению и фактору ДЖ.

Анемия усугубляет тяжесть ХСН, снижает эффективность базисных препаратов, ухудшает прогноз, повышает частоту госпитализаций, увеличивает смертность больных [8]. На фоне анемии у пациентов с ХСН отмечается снижение работо-

способности сердечной мышцы, усугубляется развитие ишемии миокарда [9].

Ведущую роль негативного влияния анемии на течение ХСН многие связывают именно с ДЖ. На фоне ДЖ снижается энергетический обмен, развивается дисфункция митохондрий, нарушается продукция гемосодержащего белка миоглобина, что приводит к снижению работы миокарда [8, 9]. Была доказана связь между анемией, ДЖ и увеличением сердечного выброса, гипертрофией и дилатацией левого желудочка, снижением функции скелетных мышц и миокарда, наоборот нормальный уровень железа был связан с повышением выносливости и аэробных возможностей организма [9, 10]. По другим данным, на неблагоприятный прогноз, связанный с ДЖ, наличие или отсутствие анемии не влияло [11]. ДЖ связан с увеличением смертности среди пациентов с сердечной недостаточностью. Эти данные позволяют предположить, что наличие ДЖ связано с менее благоприятным прогнозом, чем наличие анемии [12]. На сегодняшний момент известно, что анемия в сочетании с ДЖ — это крайне негативное состояние для пациента с ХСН.

В основе патогенеза анемии и ДЖ при ХСН, помимо гемодилюции лежат процессы, которые могут быть обусловлены рядом механизмов:

- абсолютный ДЖ (АДЖ), связанный с лекарственными взаимодействиями, скрытыми кровотечениями, мальабсорбцией;

- функциональный ДЖ (ФДЖ) на фоне хронического воспаления, когда происходит перераспределение железа из крови в депо под воздействием основного железорегуляторного белка гепцидина;

- нарушение эритропоэза из-за снижения продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО) (ингибирующее влияние провоспалительных цитокинов), характерное для АХБ [12, 13].

Для всех железодефицитных синдромов (ЖДС) характерна гипо-, нормохромная/микро-, нормоцитарная анемия, низкий показатель сывороточного железа (СЖ) и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) $<20\%$ [4, 8]. АДЖ характеризуется уровнем ферритина сыворотки (ФС) <100 мкг/л, повышением общей железосвязывающей способности (ОЖСС), уровней трансферрина (ТР), растворимых рецепторов трансферрина (РРТ) и высокими значениями эндогенного ЭПО, причем ФС <30 мкг/л соответствует ЖДА. ФДЖ определяют при уровне ФС 100-300 мкг/л, отмечается повышение показателей воспаления (повышенное содержание С-реактивного белка (СРБ) и гепцидина), нормальные или сниженные показатели ЭПО, низкое содержание ТР. Такие нарушения характерны для АХБ, причем последняя может протекать как изолированное нарушение эритропоэза без ДЖ [4, 8, 13-15].

В настоящее время в практике амбулаторного врача ферротерапия является самой распространенной опцией в коррекции ДЖ и анемии у больных ХСН; как правило используется парентеральное введение препаратов железа [16, 17]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению анемии при ХСН упоминается о возможности использования парентеральных форм железа как при АДЖ, так и при ФДЖ [18-21].

В связи с указанными проблемами представляет большой интерес изучение группы пациентов с ХСН и анемическим синдромом. Для возможности подступить к решению вопроса, каким именно пациентам подойдет метод лечения ферротерапией, мы изучили когорту пациентов, страдающих ХСН в сочетании с анемией [8]. Несмотря на наличие клинических рекомендаций и ряда медицинских исследований, вопрос об оптимальном подходе к лечению анемии у больных с ХСН до сих пор не решен.

Цель работы — изучение эритроцитарных показателей, характеристик обмена железа, эритропоэза, маркеров воспаления у пациентов с ХСН и анемией.

Материал и методы

В исследование включено 68 пациентов (общая группа) с диагнозом ХСН и анемией, находившихся в стационаре по поводу декомпенсации ХСН или обротившихся амбулаторно. Средний возраст (интерквартильный размах) составил 78,5 (67-83) лет, из них 37 (54%) пациентов женского пола и 31 (46%) — мужского пола, большинство представлено больными ПА стадии ХСН — 39 (57%) со II ФК ХСН — 58 (85%).

Исследование проведено на базе городской клинической больницы им. С. С. Юдина г. Москвы в 4-ом кардиологическом (зав. отделением Тарасенко С. Н.), 3-ем терапевтическом (зав. отделением Тихомирова О. А.) и 1-ом поликлиническом отделении (зав. отделением Чуганова А. К.). В ходе исследования проведен ряд анализов в лаборатории ООО "Евротест" (зав. клинико-диагностической лабораторией Гимадиев Р. Р.).

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России от 2020г [18]:

1. Стадии ХСН устанавливали по отечественной классификации Василенко В. Х. и Стражеско Н. Д.

2. ФК ХСН определяли согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association).

3. Для оценки наличия сердечной недостаточности учитывали уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Диагноз анемии устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по уровню гемоглобина у мужчин <130 г/л, у женщин <120 г/л.

Критерии включения:

- пациенты (общая группа) не получающие препараты железа до исследования в течение 3 мес.;

Критерии исключения:

- тяжелая и острая анемия;
- доказанные причины анемии (заболевания желудочно-кишечного тракта, кровотечения, мальабсорбция и т.д.);

- системные воспалительные, онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания;

- заболевания почек, хроническая болезнь почек $\geq$ III стадии;

- заболевания крови;

- пациенты с III стадией ХСН, IV ФК ХСН по NYHA.

Оценку параметров анемии проводили в общей группе больных до начала лечения ХСН. Для получения основных характеристик анемии использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови: гемоглобин (Hb), количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Ht), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), средний объем эритроцитов (MCV), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для оценки нарушения обмена железа изучили биохимические показатели: ФС, СЖ, ТР, растворимые рецепторы трансферрина (РРТ), ОЖСС. Активность эритропоэза оценивали по показателю ЭПО. Степень системного воспаления и его влияние на обмен железа определяли по содержанию СРБ и гепцидина.

С целью выявления различий в характеристиках анемии общую группу разделили на 3 подгруппы: пациенты с АДЖ (ФС <100 мкг/л) (n=29), с ФДЖ (ФС 100-300

Таблица 1

Эритроцитарные показатели
у пациентов общей группы (n=68)

Показатель	Референсные значения	Me (Q1-Q3)
Hb (г/л)	М: 126-174, Ж: 117-161	110 (102-117)
RBC ($10^{12}/л$)	М: 3,9-5,8, Ж: 3,7-5,2	3,7 (3,5-4)
MCH (пг)	27-31	28 (24-30)
MCV (фл)	81-102	86 (80-110)

Примечание: М — мужчины, Ж — женщины.

мкг/л и НТЖ <20%) (n=13) и остальные больные (анемия без ДЖ, n=26).

Для терапии ХСН использовали единые стандарты вне зависимости от возраста и пола. Базисная терапия ХСН в общей группе включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы (с дополнительным назначением ивабрадина по показаниям), нитраты, диуретики, дигоксин, а также амиодарон при наличии желудочковых аритмий, оральные антикоагулянты, гепарин или низкомолекулярные гепарины (при венозных тромбозах), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [21].

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics-20. Гипотеза о нормальности распределения показателей проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении, близком к нормальному, результаты выражали в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а различия оценивали с помощью критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Me (Q1-Q3)], а для оценки различий использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Для установления степени различия между тремя зависимыми выборками использовали критерий Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Эритроцитарные показатели у пациентов общей группы представлены в таблице 1. Значения Hb соответствуют легкой степени анемии, прослеживаются характеристики нормохромной нормоцитарной анемии. Показатели обмена железа, эритропоэза и маркеры воспаления в общей группе представлены в таблице 2. Медиана НТЖ <20% является признаком ДЖ, показатели ФС, СЖ и РРТ соответствуют референсным значениям, а ТР ниже нормы, что нехарактерно для ДЖ. Нормальные показатели ЭПО свидетельствуют о неадекватном эритропоэзе при анемии и ХСН, высокие средние показатели СРБ и гепцидина — о наличии системного воспаления и блокировании циркуляции железа.

При изучении показателей анемии в зависимости от ФК ХСН не выявлено статистических различий ни по одному из исследованных параметров

Таблица 2

Показатели обмена железа, эритропоэза
и воспаления у пациентов общей группы (n=68)

Показатель	Референсные значения	Me (Q1-Q3)
ФС (нг/мл)	М, 20-60 лет: 30-400 Ж, 17-60 лет: 13-150	167 (74-351)
СЖ (мкмоль/л)	5,83-34,5	8 (4-10)
ТР (г/л)	2,0-3,6	1,9 (1,6-2,4)
РРТ (мг/л)	М: 2,2-5,0, Ж: 1,9-4,4	3,8 (2,4-5,2)
НТЖ (%)	20-55	17 (10-29)
ОЖСС (мкмоль/л)	45-76	41 (33-52)
ЭПО (мМЕ/мл)	4,3-29,0	15 (8-23)
СРБ (мг/л)	<5	16 (5-45)
Гепцидин (нг/л)	<(60-85)	172 (75-484)

Примечание: М — мужчины, Ж — женщины, НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, Me — медиана, РРТ — растворимые рецепторы трансферрина, СЖ — сывороточное железо, СРБ — С-реактивный белок, ТР — трансферрин, ФС — ферритин сыворотки, ЭПО — эритропоэтин.

в общей группе больных. Обращает на себя внимание широкий диапазон значений, вероятно из-за небольшой исследуемой общей группы.

Характеристики анемии, показатели обмена железа, эритропоэза и воспаления в зависимости от варианта анемии и ДЖ (АДЖ, ФДЖ и анемия без ДЖ) представлены в таблице 3. Выявлены статистически достоверная разница по ТР, РРТ, НТЖ, ОЖСС, ЭПО и СРБ, что отражает существенные различия в метаболизме железа в указанных подгруппах.

Учитывая тот факт, что статистически значимые различия в таблице 3 представлены только по показателям, имевшим непараметрическое распределение, на втором этапе анализа были проведены апостериорные попарные сравнения этих показателей с использованием критерия Манна-Уитни. Поскольку сравнения проведены в 3 группах с учетом "эффекта множественных сравнений", был определен новый критический уровень значимости " p ": $0,05/3=0,017$ (таблица 4). В подгруппе АДЖ показатели СРБ и гепцидина были минимальными, что свидетельствует о незначительной роли воспаления, в подгруппе ФДЖ — минимальное значение НТЖ, максимальные показатели ТР, РРТ, ОЖСС, ЭПО, что свидетельствует о высокой потребности в железе и активации кроветворения. В подгруппе анемии без ДЖ зафиксирован минимум ЭПО и максимум гепцидина, что характеризует этих пациентов, как группу с типичной АХБ.

Обсуждение

В официальных литературных источниках давно обсуждается тесная взаимосвязь между анемией и ХСН, ее негативное влияние на исходы и течение ХСН. До сих пор остается дискуссионным вопрос

Таблица 3

Характеристики анемии, показатели обмена железа, эритропоэза и воспаления в зависимости от варианта анемии и ДЖ относительно уровня ФС и НТЖ (n=68)

Показатели	АДЖ ФС <100 мкг/л (n=29)	ФДЖ ФС 100-300 мкг/л, НТЖ <20% (n=13)	Анемия без ДЖ ФС >100 мкг/л НТЖ >20% (n=26)	p
Возраст (лет), M±SD	72±14	78±9	74±15	0,5
NT-proBNP (пг/мл), Me (Q1-Q3)	174 (88-1968)	807 (790-1607)	531 (283-657)	0,3
Hb (г/л), Me (Q1-Q3)	111 (100-116)	101 (98-111)	114 (103-116)	0,5
RBC (10 ¹² /л), Me (Q1-Q3)	3,7 (3,5-3,9)	3,5 (3,3-4,1)	3,6 (3,3-3,9)	0,7
MCH (пг), Me (Q1-Q3)	28,4 (28-30,8)	27,8 (25,6-30,5)	28,8 (27,5-31)	0,09
MCV (фл), Me (Q1-Q3)	86,4 (85-91)	81 (77,4-102)	87 (82-92)	0,9
СЖ (мкмоль/л), Me (Q1-Q3)	15 (9-20)	12 (7-16)	12,7 (9-20)	0,4
ТР (г/л), Me (Q1-Q3)	2,7 (2,1-3,1)	2,8 (1,9-3)	2,6 (2,2-2,3)	0,001
РРТ (мг/л), Me (Q1-Q3)	3,8 (2,7-4,6)	6,6 (5-8,2)	2,4 (2-3,8)	0,007
НТЖ (%), Me (Q1-Q3)	19 (13-26)	12 (12-14)	22 (22-24)	0,001
ОЖСС (мкмоль/л), Me (Q1-Q3)	57 (45-65)	64 (37-67)	49 (48-51)	0,003
ЭПО (мМЕ/мл), Me (Q1-Q3)	19 (10-23)	23 (22-24)	10 (9,9-11,2)	0,008
СРБ (мг/л), Me (Q1-Q3)	3,7 (0,8-11,3)	11,1 (1,7-83,5)	4,3 (2,1-14,9)	0,01
Гепцидин (нг/л), Me (Q1-Q3)	172 (139-228)	203 (202-204)	553 (364-641)	0,7

Примечание: данные представлены в виде M±SD или Me (Q1-Q3). АДЖ — абсолютный дефицит железа, ДЖ — дефицит железа, НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, Me — медиана, РРТ — растворимые рецепторы трансферрина, СЖ — сывороточное железо, СРБ — С-реактивный белок, ТР — трансферрин, ФДЖ — функциональный дефицит железа, ФС — ферритин сыворотки, ЭПО — эритропоэтин, Hb — гемоглобин, MCV — средний объем эритроцитов, RBC — количество эритроцитов, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 4

Апостериорные сравнения показателей обмена железа, эритропоэза и воспаления (Me) между подгруппами АДЖ, ФДЖ, анемии без ДЖ

	p		
Показатель	АДЖ-ФДЖ (n=29)	ФДЖ-без ДЖ (n=13)	АДЖ-без ДЖ (n=26)
ТР (г/л)	0,5	0,02	<0,001
РРТ (мг/л)	0,04	0,001	0,1
НТЖ (%)	0,09	<0,001	0,01
ОЖСС (мкмоль/л)	0,9	0,009	0,002
ЭПО (мМЕ/мл)	0,03	0,003	0,1
СРБ (мг/л)	0,07	0,8	0,003

Примечание: критический уровень значимости p<0,017. АДЖ — абсолютный дефицит железа, ДЖ — дефицит железа, НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, РРТ — растворимые рецепторы трансферрина, СРБ — С-реактивный белок, ТР — трансферрин, ФДЖ — функциональный дефицит железа, ЭПО — эритропоэтин.

о первичном этиологическом факторе этой проблемы и методы ее решения [8]. Однако наибольшее значение в настоящее время отводится фактору железодефицита, который, помимо нарушения кровотока, приводит к снижению работоспособности сердечной мышцы [8, 9]. Таким образом, проблема анемии и ДЖ при ХСН требует разработки и проведения диагностических и лечебных мероприятий, тем более что доказан выраженный положительный клинический эффект успешной коррекции анемии в этой категории пациентов [8, 15, 18].

ЖДА является крайней стадией ДЖ, поэтому совершенно неверно трактовать ЖДС как ЖДА. Для примера, многие отечественные публика-

ции говорят о выявлении ЖДА у пациентов с ХСН и анемией [22, 23]; в свою очередь, зарубежные коллеги трактуют подобные изменения как ДЖ — это является правильным решением, что подтверждают и последние принятые клинические рекомендации ХСН [18]. ДЖ — это частая причина развития анемии и факторы, которые приводят к развитию железодефицитного эритропоэза, различны и носят название ЖДС. Выделяют абсолютный ДЖ, ФДЖ и депонирование железа, как проявление АХБ [24]. Для них характерны общие схожие параметры по морфологии эритроцитов и СЖ: гипо-нормохромный, микро-нормоцитарный характер анемии, низкий уровень СЖ, поэтому эти

параметры никогда не должны использоваться для подтверждения того или иного варианта ЖДС [8]. Однако выявлена очевидная разница в показателях обмена железа (ФС, НТЖ, ОЖСС, РРТ), что необходимо для проведения дифференциальной диагностики синдромов и решения вопроса о методах дальнейшего лечения пациентов [18, 22, 23].

У обследованных в настоящей работе больных выявлена нормохромная, нормоцитарная анемия с показателями ЭПО, как фактора адекватности эритропоэза, 15 (8-23) МЕ/л, важнейшего регулятора обмена железа гепцидина — 172 (75-484) нг/л, СРБ — 16 (5-45) мг/л, что характеризует данный вариант анемии как АХБ, причем содержание ФС составило 167 (74-31) мкг/л, а НТЖ — 17 (10-29), что свидетельствует о существенной роли ДЖ в этой группе.

Не получено данных о влиянии ФК ХСН на параметры эритроцитов, обмена железа, эритропоэза и маркеров воспаления.

Количество больных с АДЖ составило 43%, с ФДЖ — 19%, с анемией без ДЖ — 38%. Причем АДЖ и ФДЖ характеризуются значимыми нарушениями обмена железа, а анемии без ДЖ представ-

ляют собой типичную АХБ. Таким образом, около 62% больных анемией и ХСН нуждаются в назначении препаратов железа.

Полученные данные позволяют выделить отдельную группу больных с ФС <30 мкг/л по признакам, наиболее схожим с ЖДА. Другие же формы ЖДС при ФС <30 мкг/л соответствуют критериям АХБ с или без ДЖ (крайне высокие показатели не только гепцидина, но и СРБ, ЭПО).

Заключение

В общей группе больных с ХСН анемия является нормохромной, нормоцитарной, характеризуется высоким содержанием СРБ, гепцидина и неадекватной продукцией ЭПО.

Пациенты с АДЖ и ФДЖ не различаются по основным параметрам обмена железа и в совокупности составляют 62%, ($p=0,01$) от общей группы, этим пациентам необходимо назначение препаратов железа.

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

Литература/References

1. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron deficiency: a new target for patients with heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;908. doi:10.3389/fcvm.2021.709872.
2. Zahidova KK. Selection of Optimal Therapy at Correction of the Anemic Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;1:25-31. (In Russ.) Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;1:25-31. doi:10.18087/cardio.2018.1.10076.
3. Tkachenko EI, Borovkova NY, Buyanova MV. Anemia in chronic heart failure: a look at the pathogenesis and ways of correction. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):31-6. (In Russ.) Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):31-6. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.
4. Anand IS, Gupta P. (Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
5. Vatutin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, et al. Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):4-20. (In Russ.) Вату́тин Н.Т., Тара́дин Г.Г., Кани́шева И.В. и др. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(4S):4-20. doi:10.18087/cardio.2638.
6. Silverberg DS, Dov W, Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):14056-74. doi:10.3390/ijms160614056.
7. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433. doi:10.1016/j.cjca.2017.08.022.
8. Stuklov NI. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Сту́клов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
9. Rukavitsyn OA. Anemia. 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media, 2016. 250 p. (In Russ.) Рукави́цын О.А. Анемии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 250 с. ISBN:978-5-9704-4475-7.
10. Pozzo J, Fournier P, Delmas C, et al. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(2):99-105. doi:10.1016/j.acvd.2016.06.003.
11. Wong CC, Ng AC, Kritharides L, et al. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(3):209-16. doi:10.1016/j.hlc.2015.06.827.
12. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/s0140-6736(20)32339-4.
13. Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Comorbidity in acute heart failure complicating myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3427. (In Russ.) Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3427. doi:10.15829/1560-4071-2020-3427.
14. Akimova AV, Nevskaya AV, Milashchenko AI, et al. Features of anemia of chronic diseases in a therapeutic hospital. *Bulletin of the Ural medical academic science*. 2018;15(1):5-11. (In Russ.) Акимова А.В., Невская А.В., Милащенко А.И. и др. Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре. *Вестник Уральской медицинской ака-*

- демической науки. 2018;15(1):5-11. doi:10.22138/2500-0918-2018-15-1-5-11.
15. Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Gitel EP, et al. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiia*. 2018;58(S2):4-11. (In Russ.) Соломахина Н. И., Находнова Е. С., Гитель Э. П. и др. Гепсидин и его связь с воспалением у пожилых и пожилых пациентов с анемией хронического заболевания, связанного с ХСН. *Кардиология*. 2018;58(S2):4-11. doi:10.18087/cardio.2457.
16. Anker SD, Kirwan BA, Dirk JV, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33. doi:10.1002/ejhf.823.
17. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664-72. doi:10.1002/ejhf.1305.
18. Ageev FT, Arutyunov TG. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Арутюнов Т. Г. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
19. Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
20. Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS. Association of multimorbidity with the risk of developing cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology Bulletin*. 2018;2:59-65. (In Russ.) Зыков М. В., Кашталап В. В., Быкова И. С. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018;2:59-65. doi:10.17116/Cardiobulletin201813259.
21. Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(5):e000345. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345.
22. Shilov AM, Melnik MV, Retiviykh ON, Kim IR. Correction of iron deficiency anemia in chronic heart failure. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2005;19:1254-7. (In Russ.) Шилов А. М., Мельник М. В., Ретивых О. Н., Ким И. Р. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал*. 2005;19:1254-7.
23. Larina VN, Bart BY, Larin VG. Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(3):311-7. (In Russ.) Ларина В. Н., Барт Б. Я., Ларин В. Г. Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010;6(3):311-7. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-3-311-317.
24. Demihov VG, Lebedev VV, Demihova EV, et al. Iron deficiency syndromes as the basis of a personalized approach to the treatment of anemia in pediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;2:80-4. (In Russ.) Демихов В. Г., Лебедев В. В., Демихова Е. В. и др. Железодефицитные синдромы как основа персонализированного подхода к лечению анемий в педиатрической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020;2:80-4. doi:10.26442/26586630.2020.2.200242.

Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска. Когортное исследование

Стрюкова Е. В., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Рымар О. Д., Худякова А. Д., Евдокимова Н. Е., Рагино Ю. И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН" (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). Новосибирск, Россия

Цель. Изучить частоту развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и факторов, повышающих риск их возникновения, в процессе 8-летнего наблюдения когорты мужчин 25-44 лет (г. Новосибирск).

Материал и методы. В когортное исследование включено 1415 человек в возрасте 37,33 [31,83; 41,92] года (Медиана, Ме [интерквартильный размах, Q25; Q75], из них 670 (47,3%) мужчин. Ме периода наблюдения составила 6,9 [5,8; 7,8] лет. Случаи СССР идентифицированы с помощью "Регистра острого инфаркта миокарда", фатальные случаи — из "Медицинских свидетельств о смерти". Программа обследования включала анкетирование, антропометрию, биохимические исследования. Статистическая обработка проведена с использованием SPSS (версия 13.0).

Результаты. Выявлено 13 СССР, из них 6 фатальных. Прогноз дожития был благоприятнее у мужчин без артериальной гипертензии, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <80 уд./мин. Риск СССР повышался на 14% при увеличении уровня глюкозы плазмы крови натощак на 0,5 ммоль/л, в 1,8 раз при увеличении уровня креатинина на 10 мкмоль/л (снижался на 29% при повышении скорости клубочковой фильтрации на 5 мл/мин/1,73 м²); в 2 раза при увеличении ЧСС на 10 уд./мин, независимо от других кардиометаболических факторов риска.

Заключение. Значимыми факторами риска развития фатальных и нефатальных СССР у мужчин 25-44 лет являются наличие арте-

риальной гипертензии, ЧСС >80 уд./мин, повышение содержания глюкозы плазмы крови натощак, уровня креатинина (или снижение скорости клубочковой фильтрации).

Ключевые слова: когортное исследование, сердечно-сосудистые события, артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений, глюкоза крови, креатинин.

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022 (статистическая обработка, сбор конечных точек).

Поступила 24/08-2022

Рецензия получена 04/09-2022

Принята к публикации 28/09-2022



Для цитирования: Стрюкова Е. В., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Рымар О. Д., Худякова А. Д., Евдокимова Н. Е., Рагино Ю. И. Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска. Когортное исследование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3393. doi:10.15829/1728-8800-2023-3393. EDN RSGMAZ

Risk of fatal and non-fatal cardiovascular events in men aged 25-44 in the city of Novosibirsk. Cohort study

Stryukova E. V., Shcherbakova L. V., Gafarov V. V., Rymar O. D., Khudyakova A. D., Evdokimova N. E., Ragino Yu. I.

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

Aim. To study the incidence and risk factors of cardiovascular events (CVEs) during an 8-year follow-up of a cohort of men aged 25-44 years (Novosibirsk).

Material and methods. The cohort study included 1415 people aged 37,33 [31,83; 41,92] years (Median, Me [interquartile range, Q25; Q75], of which 670 (47,3%) were men. Median follow-up period was 6,9 [5,8; 7,8] years. CVEs were identified using the "Registry of Acute Myocardial Infarction", fatal cases — from the "Medical Certificates of

Cause of Death". The examination program included a questionnaire, anthropometry, biochemical studies. Statistical processing was carried out using SPSS (version 13.0).

Results. Thirteen CVEs were identified, of which 6 were fatal. Survival prognosis was more favorable in men without hypertension, with a heart rate (HR) <80 bpm. The risk of CVEs increased by 14% with an increase in fasting plasma glucose by 0,5 mmol/l, by 1,8 times with creatinine increase by 10 μmol/l (decreased by 29% with an increase in

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stryukova.j@mail.ru

[Стрюкова Е. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Щербакова Л. В. — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Гафаров В. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Рымар О. Д. — д.м.н., г.н.с., зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, Худякова А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Евдокимова Н. Е. — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирантка, ORCID: 0000-0003-3772-1058, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

glomerular filtration rate by 5 ml/min /1,73 m²); 2 times with a heart rate increase by 10 bpm, regardless of other cardiometabolic risk factors.

Conclusion. Significant risk factors for fatal and non-fatal CVDs in men aged 25-44 years are hypertension, heart rate >80 bpm, increased fasting plasma glucose, creatinine levels (or decreased glomerular filtration rate).

Keywords: cohort study, cardiovascular events, hypertension, heart rate, blood glucose, creatinine.

Relationships and Activities. The work was supported by the Russian Science Foundation grant № 21-15-00022 (statistical processing, collection of endpoints).

Stryukova E.V.* ORCID: 0000-0001-5316-4664, Shcherbakova L.V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Gafarov V.V. ORCID: 0000-0001-5701-

7856, Rymar O.D. ORCID: 0000-0003-4095-0169, Khudyakova A.D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Evdokimova N.E. ORCID: 0000-0003-3772-1058, Ragino Yu.I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author: stryukova.j@mail.ru

Received: 24/08-2022

Revision Received: 04/09-2022

Accepted: 28/09-2022

For citation: Stryukova E.V., Shcherbakova L.V., Gafarov V.V., Rymar O.D., Khudyakova A.D., Evdokimova N.E., Ragino Yu.I. Risk of fatal and non-fatal cardiovascular events in men aged 25-44 in the city of Novosibirsk. Cohort study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3393. doi:10.15829/1728-8800-2023-3393. EDN RSGMAZ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, Ме — медиана, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССС — сердечно-сосудистое(-ые) событие(-я), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых событий (ССС) требуют дальнейшего изучения у лиц молодого возраста.

Что добавляют результаты исследования?

- В течение 8-летнего наблюдения за популяцией лиц 25-44 лет г. Новосибирска ССС в 4,3 раза чаще имели место у мужчин.
- У мужчин 25-44 лет г. Новосибирска артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений >80 уд./мин, повышение уровней глюкозы плазмы натощак, креатинина (или снижение скорости клубочковой фильтрации) являются значимыми факторами риска ССС.

Key messages

What is already known about the subject?

- Traditional risk factors for cardiovascular events (CVDs) require further study in young adults.

What might this study add?

- During the 8-year follow-up of the population of people aged 25-44 years in Novosibirsk, CVDs occurred 4,3 times more often in men.
- In men aged 25-44 years in Novosibirsk, hypertension, heart rate >80 beats/min, increased fasting plasma glucose, creatinine (or decreased glomerular filtration rate) are significant risk factors for CVDs.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 44% смертей от неинфекционных заболеваний во всем мире¹. У молодых людей в возрасте 18-45 лет за последние 20 лет увеличилась распространенность факторов риска (ФР) ССЗ, включая ожирение, неполноценное питание и недостаточную физическую активность [1]. Среди молодых лиц заболеваемость ССЗ за тот же период либо оставалась стабильной, либо увеличивалась, в отличие от тенденции к снижению у людей >50 лет. Текущие наблюдения прогнозируют новую эпидемию ССЗ в этой активной трудоспособной части населения по мере их старения. Кроме того, данные о ССЗ и их исходах у молодых лиц скудны, а оценки связаны с широкими доверительными ин-

тервалами из-за низкого абсолютного числа людей с ССЗ в этой популяции, что в т.ч. относится и к отечественным исследованиям [2].

Цель исследования — изучить частоту развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) и факторов, повышающих риск их возникновения, в процессе 8-летнего наблюдения когорты молодых мужчин 25-44 лет.

Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН в 2013-2017 гг. проведено популяционное исследование населения г. Новосибирска в возрасте 25-44 лет.

Для формирования популяционной выборки использовалась база Территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25-44 лет по одному из районов г. Новосибирска, типичному по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. С помощью генератора случайных

¹ WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality (2019). https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.

чисел была сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2500 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика, поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в средствах массовой информации. На скрининге было обследовано 1415 человек, из них 670 (47,3%) мужчин. Медиана возраста обследованных мужчин (Медиана, Ме [интерквартильный размах, Q25; Q75]) составила 36,45 [31,42; 41,42] лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам скрининг обследований².

Ме периода наблюдения составила 6,9 [5,8; 7,8] (максимально 8,62) лет. "Комбинированная конечная точка" включала фатальные и нефатальные ССС:

- смерть от ССЗ (I50.1, I63 по МКБ-10 — международной классификации болезней 10 пересмотра),
- ишемическую болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, вероятный инфаркт миокарда, реваскуляризацию (I20-I25 по МКБ-10),
- острое нарушение мозгового кровообращения (I63 по МКБ-10),
- госпитализацию по поводу ССЗ (I11, I20-I25, I50 по МКБ-10).

² В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения, антропометрия, 3-кратное измерение артериального давления (АД). Окружности талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости [3, 4]. АД измеряли трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения 3-х измерений. Артериальную гипертензию (АГ) регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. [5]. Расчет индекса массы тела проводился по формуле: масса тела (кг)/рост (м^2) [4]. Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сут. Однократный забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели в крови липидного профиля, глюкозы и креатинина измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывался по формуле Фридвальда. ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП), рассчитывался по формуле: общий ХС — ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы натощак (ГПН) осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л) [4]. Гипергликемия натощак фиксировалась при значениях $\geq 7,0$ ммоль/л. Измерение креатинина было проведено у 995 (70,3%) человек из 1415. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI с креатинином [5].

Случаи ССС в изучаемой когорте были идентифицированы путем сопоставления "Регистра острого инфаркта миокарда" (Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда" [6] ведется в НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН с 1982г по настоящее время) и базы данных обследованных лиц. Согласно методике внесения пациентов в "Регистр острого инфаркта миокарда", анализируются все случаи обращения в профильные кардиологические отделения по факту ССС. Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем выкопировки данных из "Медицинских свидетельств о смерти" за 5-летний период, полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по г. Новосибирску.

Кардиометаболический профиль мужчин и женщин в молодом возрасте различается, поэтому ФР анализировались у каждого пола отдельно. Учитывая небольшое количество женщин с ССС, сравнение трёх женщин и популяции является нецелесообразным. При дальнейшем наблюдении и увеличении ССС у женщин, эта категория лиц войдет в статистический анализ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что распределение большинства непрерывных переменных отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]; для категориальных показателей — в виде абсолютных и относительных значений — n (%). Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана-Мейера. Для определения независимых прогностических предикторов ССС у лиц молодого возраста использовали многофакторные модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены как отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Результаты

В обследованной популяции мужчин при 8-летнем когортном наблюдении выявлено 13 ССС, из них у 6 — фатальные события.

ССС достоверно чаще регистрировались в более старшей возрастной группе. У мужчин с комбинированной конечной точкой выше были такие кардиометаболические параметры, как: ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС неЛВП, креатинина, ГПН, ниже СКФ, чаще регистрировалась АГ (таблица 1).

Для оценки кумулятивной функции выживания до момента наступления сердечно-сосудистого исхода применялся метод Каплана-Мейера (однофакторный) с графическим изображением кривых выживаемости. Кумулятивная вероятность дожить до момента ССС благоприятнее у мужчин без АГ (Log rank $p=0,041$; Breslow $p=0,031$; Tarone-Ware $p=0,035$) (рисунок 1).

Таблица 1

Исходные характеристики изучаемых групп (25-44 лет)

Параметр	Мужчины с наличием ССС, n=13	Мужчины без ССС, n=657	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	43,50 [38,92; 45,04]	36,50 [31,42; 41,38]	0,002
Физическая активность <3 ч/нед., n (%)	7 (53,8)	396 (60,6)	0,999
Курение, n (%)	3 (23,1)	298 (45,5)	0,242
Женат, n (%)	9 (69,2)	474 (72,4)	0,999
Образование высшее, n (%)	6 (46,2)	363 (55,5)	0,774
Работает, n (%)	10 (76,9)	584 (89,2)	0,631
ОТ, см, Ме [Q25; Q75]	98,00 [89,75; 106,40]	91,60 [84,00; 99,80]	0,091
ОТ >90 см, n (%)	9 (69,2)	289 (44,0)	0,091
САД, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	126,50 [117,50; 142,50]	125,00 [117,00; 134,00]	0,592
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	91,50 [79,50; 95,50]	82,50 [76,00; 90,00]	0,052
Наличие АГ, n (%)	7 (53,8)	181 (27,6)	0,057
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	28,95 [25,15; 31,04]	26,26 [23,32; 29,33]	0,092
ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	10 (76,9)	395 (60,1)	0,264
ГПН, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,15 [5,66; 6,54]	5,83 [5,41; 6,15]	0,096
ГПН ≥7,0 ммоль/л, n (%)	1 (7,7)	24 (3,7)	0,372
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,35 [0,96; 2,63]	1,11 [0,77; 1,68]	0,159
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	4 (30,8)	163 (25,5)	0,515
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,16 [0,95; 1,31]	1,16 [1,03; 1,37]	0,412
ХС ЛВП <1 ммоль/л, n (%)	4 (30,8)	157 (24,1)	0,498
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,00 [3,07; 4,52]	3,23 [2,64; 3,78]	0,050
ХС ЛНП >3 ммоль/л, n (%)	9 (69,2)	386 (60,2)	0,215
ОХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,07 [4,81; 6,80]	5,06 [4,39; 5,68]	0,044
ОХС >5 ммоль/л, n (%)	9 (69,2)	335 (51,5)	0,146
ХС нЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,37 [3,13; 5,22]	3,61 [2,95; 4,30]	0,032
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	82,50 [77,75; 114,25]	80,00 [73,00; 86,00]	0,065
СКФ _{СКД-ЕРП} , мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q25; Q75]	101,17 [68,10; 104,34]	107,48 [99,47; 113,70]	0,018
Альбумин, г/л, Ме [Q25; Q75]	43,45 [38,83; 50,68]	43,40 [42,10; 50,08]	0,588
ЧСС, уд./мин, Ме [Q25; Q75]	84,00 [79,00; 87,00]	72,00 [65,00; 79,00]	<0,001
ЧСС >80 уд./мин, n (%)	10 (76,9)	148 (22,8)	<0,001

Примечание: ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССС — сердечно-сосудистое(-ые) событие(-я), ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Прогноз дожития был неблагоприятнее у обследованных с ЧСС ≥80 уд./мин (рисунок 2), причем кривые начинают расходиться после 2 лет наблюдения (Log rank $p<0,001$; Breslow $p<0,001$; Tarone-Ware $p<0,001$).

Для изучения ассоциаций кардиометаболических параметров с риском развития комбинированной конечной точки были построены модели регрессионного анализа Кокса (многофакторный анализ). В модели включались показатели, по которым различались группы с наличием и отсутствием ССС. Первая модель включала в себя возраст, ДАД, ОТ, ГПН, креатинин, ХС нЛВП, ЧСС. Вторая модель включала в себя ДАД, ОТ, ГПН, ХС нЛВП, ЧСС, СКФ (таблица 2).

Проведенный мультивариантный регрессионный анализ Кокса показал, что риск развития комбинированной конечной точки повышался на

14,1% при увеличении ГПН на 0,5 ммоль/л; в 1,8 раз — при увеличении уровня креатинина на 10 мкмоль/л (снижался на 29% при повышении СКФ на 5 мл/мин/1,73 м²); в 2 раза при увеличении ЧСС на 10 уд./мин, независимо от других кардиометаболических ФР.

Обсуждение

Согласно ранее представленным данным [7, 8], частота ССС выше у мужчин в молодом возрасте по сравнению с женщинами, что большинство авторов связывает с защитным действием эндогенного эстрогена на сердечно-сосудистую систему у женщин [9]. Кроме того, пол также влияет на спектр ФР, клинические симптомы, реакцию на лечение и прогноз развития ССЗ [10].

Большинство научных групп в настоящее время признает ведущую роль АГ в формировании

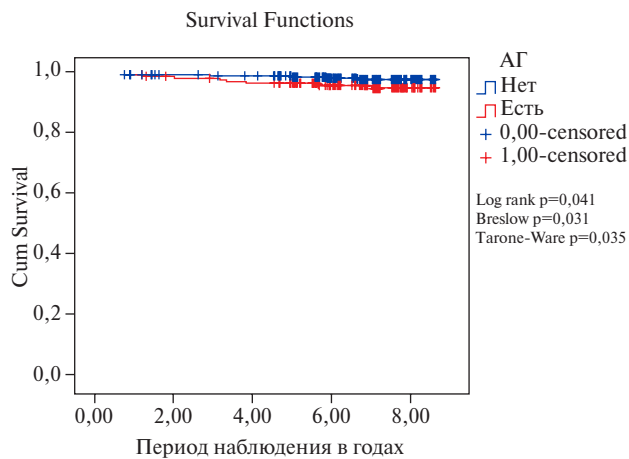


Рис. 1 Кривые выживаемости мужчин с/без АГ в течение наблюдаемого периода.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

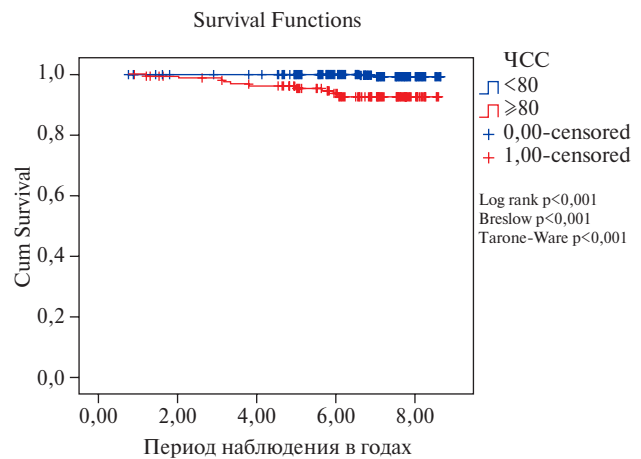


Рис. 2 Кривые выживаемости мужчин с ЧСС ≥80 уд./мин и с ЧСС <80 уд./мин в течение наблюдаемого периода.

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Результаты анализа прогностических предикторов ССС в регрессионных моделях Кокса

Анализируемые факторы	Модель 1		Модель 2	
	ОР (ДИ 95%)	p	ОР (ДИ 95%)	p
Возраст, на 1 год	1,196 (0,974-1,469)	0,088	—	—
ДАД, на 10 мм рт.ст.	0,776 (0,360-1,676)	0,527	0,834 (0,394-1,757)	0,626
ОТ, на 5 см	1,041 (0,770-1,409)	0,800	1,093 (0,820-1,463)	0,543
ГПН, на 0,5 ммоль/л	1,141 (1,022-1,273)	0,019	1,145 (1,027-1,277)	0,015
Креатинин, на 10 мкмоль/л	1,825 (1,127-2,970)	0,014	—	—
ХС неЛВП, на 0,5 ммоль/л	1,001 (0,992-1,009)	0,847	1,001 (0,994-1,009)	0,678
ЧСС, на 10 уд./мин	1,967 (1,227-2,970)	0,028	1,825 (1,030-3,219)	0,040
СКФ, на 5 мл/мин/1,73 м ²	—	—	0,718 (0,565-0,913)	0,007

Примечание: ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

риска смерти [11, 12]. Однако большее количество исследований проводилось у пациентов среднего и пожилого возраста. В настоящем исследовании у мужчин молодого возраста кумулятивная вероятность дожить до момента наступления ССС благоприятнее у пациентов без АГ. В Российской Федерации проводились исследования о влиянии АГ на комбинированные конечные точки, например, МЕРИДИАН-РО (ЭпидеМиологическое исследование состояния здоровья И поведенческих факторов риска у Населения Рязанской Области) [13], где среди лиц с развившейся конечной точкой было 73,0% мужчин, а также 27-летнее когортное исследование, проведенное в г. Томск [14], где увеличение риска смерти от всех причин у пациентов с АГ наблюдалось во всех возрастных группах, как среди мужчин, так и среди женщин, но мужчины имели более высокие показатели общей смертности и смертности от ССЗ. Однако указанные исследования включали лиц и более старшей

возрастной группы (от 25 до 69 лет). В мире также ведутся исследования о связи АД в молодом возрасте и развитием ССЗ в более позднем возрасте, при этом получены данные о вкладе АГ в сердечно-сосудистые исходы как в общей группе, так и отдельно для мужчин [15, 16]. Например, в исследовании CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) [17], включавшем 5115 участников, было выявлено, что молодые люди с повышенным АД в возрасте до 40 лет имели значительно более высокий риск развития последующих ССЗ, при этом чаще пациенты с высоким нормальным АД, 1 и 2 степенью АГ были мужчинами.

Поскольку АГ является модифицируемым ФР, скорректировав ее, можно добиться снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, а, следовательно, и смертности. Россия является страной очень высокого сердечно-сосудистого риска [1], следовательно, большое внимание следует уделять профилактике, начиная с молодого возраста. Не-

обходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной профилактической стратегии и тактики лечения молодых людей с АГ (например, выяснение вопроса, когда следует начинать прием антигипертензивных препаратов, изучение эффективности антигипертензивной терапии в низких дозах и определение оптимальных целевых показателей АД).

В настоящее время имеется достаточное количество подтверждений того факта, что повышенная ЧСС связана с повышенной сердечно-сосудистой смертностью у мужчин [18, 19]. В обзоре Tadic M, et al. (2018) [20] проанализированы крупнейшие исследования и метаанализы, опубликованные в период с 1990 по 2017гг. Взаимосвязь между повышенной ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью в данном обзоре была отмечена в большинстве исследований, причем эта связь была сильнее у мужчин, чем у женщин [20]. Стоит отметить, что имеются лишь единичные исследования по изучению влияния ЧСС на сердечно-сосудистые исходы [21, 22], которые включали мужчин моложе 45 лет. Остается открытым вопрос зависимости риска ССС и повышенной ЧСС от возрастных категорий. В исследуемой нами популяции продемонстрирован более неблагоприятный прогноз дожития у мужчин 25-44 лет с ЧСС ≥ 80 уд./мин.

Повышенную ЧСС связывают с неблагоприятными гемодинамическими последствиями, приводящими к увеличению сосудистого напряжения сдвига потока, механической перегрузки миокарда и силы растяжения сосудистой стенки. Все это способствует неблагоприятному ремоделированию сосудов и миокарда, тем самым, увеличивая вероятность повреждения эндотелия, развития атеросклероз-связанных заболеваний и сердечной недостаточности [21]. Таким образом, стратификация риска в зависимости от ЧСС у молодых мужчин может дать новые подходы к профилактике ССЗ.

Ранее нами было показано, что распространенность СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², (рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ), в популяции 25-44 лет составляет 0,8% для мужчин и 0,4% для женщин [23]. В данном исследовании было 2 пациента с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², по одному в группе с и без ССС, что достигло статистической значимости — 7,7 vs 0,2% ($p=0,034$). Однако было принято решение не включать эти данные в дальнейший анализ в связи с малым количеством наблюдений. Известно, что снижение функции почек ассоциировано с наличием кардиометаболических ФР,

в т.ч. и в молодой популяции [24]. Также показано, что повышение уровня креатинина ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ [11]. В исследовании, проведенном на 216 пациентах, которым была выполнена коронароангиография, показано, что уровень креатинина достоверно выше у пациентов с симптомным коронарным атеросклерозом по сравнению с бессимптомными пациентами со степенью стенозирования коронарных артерий $\leq 50\%$, а также у лиц с периферическим атеросклерозом. Кроме того, повышение уровня креатинина было ассоциировано с шансом наличия атеросклероза любой локализации [25]. У пациентов с сердечной недостаточностью уровень креатинина также значительно повышался по сравнению с условно здоровыми лицами [26]. Нами показано, что ухудшение почечной функции повышает риск развития ССС у мужчин молодого трудоспособного возраста.

В настоящем исследовании у 3,7% обследованных мужчин выявлена ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л, данная оценка особо актуальна в рамках общемировой тенденции увеличения распространенности сахарного диабета у лиц молодого возраста [27]. Клинических данных о связи уровня ГПН с ССЗ у людей молодого возраста недостаточно, особенно для популяции Российской Федерации. Нами показано, что у мужчин 25-44 лет с увеличением ГПН на 0,5 ммоль/л повышался риск развития ССС на 14,1%. Этот факт подтверждается данными зарубежных авторов [28, 29]. В японской популяции у > 1 млн лиц в возрасте 20-49 лет (57,0% мужчин) показана тесная связь уровня ГПН (100-125 мг/дл) с последующим риском ССЗ [29].

Основными преимуществами настоящего исследования являются его дизайн и большое количество участников молодого возраста.

Основным ограничением исследования является короткий период наблюдения, что препятствовало анализу отдельных видов ССС.

Заключение

Значимыми ФР развития фатальных и нефатальных ССС у мужчин 25-44 лет являются наличие АГ, ЧСС > 80 уд./мин, повышение уровней глюкозы плазмы натощак и креатинина (или снижение СКФ).

Отношения и деятельность. Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022 (статистическая обработка, сбор конечных точек).

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. Nature reviews. Cardiology. 2018;15(4):230-40. doi:10.1038/nrcardio.2017.154.
3. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
4. 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.
5. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
6. Gafarov VV, Gafarova AV. WHO programs "Acute Myocardial Infarction Register", MONICA: thirty years (1977-2006) of epidemiological studies of myocardial infarction in a high-risk population. Terapevticheskii arkhiv. 2011;83(1):38-45. (In Russ.) Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программы ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда", "MONICA": треть века (1977-2006 гг.) эпидемиологических исследований инфаркта миокарда в популяции высокого риска. Терапевтический архив. 2011;83(1):38-45.
7. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Attica Greeks Studies Investigators. Gender-specific, lifestyle-related factors and 10-year cardiovascular disease risk; the ATTICA and GREECS Cohort Studies. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(4):401-10. doi:10.2174/1570161116666180608121720.
8. Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. PloS one. 2018;13(5):e0198197-e0198197. doi:10.1371/journal.pone.0198197.
9. Yureneva SV, Mychka VB, Ilyina LM, et al. Cardiovascular risk factors in women and the role of sex hormones. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(4):128-35. (In Russ.) Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М. и др. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(4):128-35. doi:10.15829/1728-8800-2011-4-128-135.
10. Zhang Y, Liu B, Zhao R, et al. The Influence of Sex on Cardiac Physiology and Cardiovascular Diseases. J Cardiovasc Transl Res. 2020;13(1):3-13. doi:10.1007/s12265-019-09898-x.
11. 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.
12. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
13. Filippov EV, Vorobyev AN, Dobrynina NV, et al. Adverse cardiovascular outcomes and their relationship with risk factors according to the prospective study MERIDIAN-RO. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):42-8. (In Russ.) Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В. и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-42-48.
14. Ivanova AYU, Dolgalev IV. Impact of Arterial Hypertension on the Formation of the Risk of Mortality. Results of a 27-Year Prospective Study. Kardiologiya. 2018;58(9):5-11. (In Russ.) Иванова А.Ю., Долгалев И.В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиология. 2018;58(9):5-11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168.
15. Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. J Am Coll Cardiol. 2015;65(4):327-35. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.060.
16. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline with Cardiovascular Events Later in Life. JAMA. 2018;320(17):1774-82. doi:10.1001/jama.2018.13551.
17. Lloyd-Jones DM, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar 8/8. J Am Coll Cardiol. 2021;78(3):260-277. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.022.
18. Chen X, Barywani SB, Hansson PO, et al. Impact of changes in heart rate with age on all-cause death and cardiovascular events in 50-year-old men from the general population. Open Hear. 2019;6(1):e000856. doi:10.1136/openhrt-2018-000856.
19. Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, et al. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Heart. 2013;99(12):882-7. doi:10.1136/heartjnl-2012-303375.
20. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk. Eur J Clin Invest. 2018;48(3):e12892. doi:10.1111/eci.12892.
21. 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(5):e0233898. doi:10.1371/journal.pone.0233898.
22. Shalnova SA, Kutsenko VA, Kapustina AV, et al. Associations of blood pressure and heart rate and their contribution to the development of cardiovascular complications and all-cause mortality in the russian population of 25-64 years. Rational

- Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(5):759-69. (In Russ.) Шальнова С. А., Куценко В. А., Капустина А. В., и др. Ассоциации артериального давления и частоты сердечных сокращений и их вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин в российской популяции 25-64 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):759-69. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-02.
23. Kovalkova NA, Khudyakova AD, Shcherbakova LV, et al. Changes in glomerular filtration rate in young adults: population data. Siberian Scientific Medical Journal. 2020;40(2):91-8. (In Russ.) Ковалькова Н. А., Худякова А. Д., Щербакова Л. В. и др. Скорость клубочковой фильтрации у молодых лиц. Популяционные данные. Сибирский научный медицинский журнал. 2020;40(2):91-8. doi:10.15372/SSMJ20200213.
24. Ruyatkina LA, Yakhontov DA, Akhmerova EV. Factors affecting the vascular reactivity and glomerular filtration rate in young and middle-aged hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. Arterial Hypertension. 2015;21(3):294-300. (In Russ.) Руюткина Л. А., Яхонтов Д. А., Ахмерова Е. В. Факторы, влияющие на сосудистую реактивность и скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией молодого и среднего возраста в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):294-300. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-3-294-300.
25. Metelskaya VA, Zhatkina MV, Gavrilova NE, et al. Associations of circulating biomarkers with the presence and severity of coronary, carotid and femoral arterial atherosclerosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3098. (In Russ.) Метельская В. А., Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е. и др. Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3098. doi:10.15829/1728-8800-2021-3098.
26. Kamilova U, Alikulov IT. Kidney dysfunction evaluation in chronic heart failure patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(2):51-4. (In Russ.) Камилова У. К., Аликулов И. Т. Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(2):51-4. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-51-54.
27. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204-21. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21. doi:10.14341/DM12759.
28. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, et al. Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. JAMA Pediatr. 2020;174(2):e194498. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4498.
29. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, et al. Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: Analysis of a nationwide epidemiological database. Atherosclerosis. 2021;319:35-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.024.

Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца

Ляпина И. Н., Шалева В. А., Теплова Ю. Е., Помешкина С. А., Барбараш О. Л.

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

Цель. Разработать программу ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца (ППС) на стационарном этапе, оценить ее эффективность и безопасность.

Материал и методы. В исследование включены 80 пациентов с ППС после планового кардиохирургического лечения порока в условиях искусственного кровообращения. Пациентам группы контроля (n=47) после операции проводилась стандартная кардиореабилитация; пациентам основной группы (n=33) дополнительно, начиная с 8 сут. после вмешательства, инициировались физические тренировки на тредмиле продолжительностью 14 сут. с подбором программы с учетом результатов спирометрии (СВЭМ). Через неделю после операции и по окончании курса тренировок (медиана 24 сут. после операции) проводилась оценка динамики ремоделирования сердца по данным эхокардиографии и функционального статуса согласно СВЭМ.

Результаты. На 7 сут. после операции пациенты обеих групп были сопоставимы. В течение физических тренировок в основной группе не наблюдалось жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов ишемии, десатурации, как и ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики. На фоне 14-суточного курса тренировок по данным СВЭМ в основной группе отмечено значимое увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) с медианы 50 до 75 Вт (p=0,002), пикового потребления кислорода (VO₂peak) с 11,7 до 13,4 мл/кг/мин (p=0,001). На 24 сут. после операции в контрольной группе наблюдалась тенденция к улучшению ТФН и VO₂peak, однако без значимой динамики (p=0,09/p=0,08).

Заключение. Проведение ранней стационарной реабилитации, включающей физические тренировки умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки, начиная с 8 сут. после хирургической коррекции ППС, показало свою эффективность и безопасность в виде увеличения ТФН и VO₂peak, при этом, не ухудшая параметры гемодинамики.

Ключевые слова: кардиологическая реабилитация, приобретенные пороки клапанов сердца, ранняя послеоперационная реабилитация, аэробные физические тренировки, операция на сердце.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/08-2022

Рецензия получена 19/09-2022

Принята к публикации 17/11-2022



Для цитирования: Ляпина И. Н., Шалева В. А., Теплова Ю. Е., Помешкина С. А., Барбараш О. Л. Эффект ранней послеоперационной реабилитации с аэробными нагрузками на динамику функционального статуса и ремоделирование сердца у пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3381. doi:10.15829/1728-8800-2023-3381. EDN RZWCWH

Effect of early postoperative rehabilitation with aerobic exercise on functional status and cardiac remodeling in patients after heart valve surgery

Lyapina I. N., Shaleva V. A., Teplova Yu. E., Pomeschkina S. A., Barbarash O. L.

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

Aim. To develop a program for early physical rehabilitation of inpatients after heart valve surgery and to evaluate its effectiveness and safety.

Material and methods. The study included 80 patients with valvular heart disease (VHD) after elective on pump valve surgery. Patients in the control group (n=47) underwent standard cardiac rehabilitation after surgery; patients of the main group (n=33) additionally, starting

from the 8th day after the intervention, had 14-day treadmill training with the program selection, taking into account the results of cycle ergometry spirometry (CES). A week after the operation and at the end of the training course (median, 24 days after the operation), cardiac remodeling and functional status was assessed according to echocardiography and CE, respectively.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zaviirina@mail.ru

[Ляпина И. Н. — к.м.н., н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Шалева В. А. — врач-кардиолог, аспирант, ORCID: 0000-0002-3221-659X, Теплова Ю. Е. — аспирант по специальности кардиология, лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-7549-8075, Помешкина С. А. — д.м.н., зав. лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3333-216X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

Results. For 7 days after surgery, patients of both groups were comparable. During physical training in the main group, there were no life-threatening cardiac arrhythmias, episodes of ischemia, desaturation, as well as intracardiac hemodynamics deterioration. With a 14-day training, CES showed a significant increase in exercise tolerance (ET) in the main group from a median of 50 to 75 W ($p=0,002$), peak oxygen uptake ($VO_2\text{peak}$) from 11,7 to 13,4 ml/kg/min ($p=0,001$). For 24 days after surgery in the control group, there was a trend towards improvement in ET and $VO_2\text{peak}$, but without significant changes ($p=0,09/p=0,08$).

Conclusion. Early in-hospital rehabilitation, including physical training of moderate intensity with an individual treadmill speed and incline angle, starting from day 8 after surgery, showed effectiveness and safety in the form of an increase in ET and $VO_2\text{peak}$, while not worsening hemodynamic parameters.

Keywords: cardiac rehabilitation, valvular heart disease, early postoperative rehabilitation, aerobic exercise, heart surgery.

Relationships and Activities: none.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Shaleva V. A. ORCID: 0000-0002-3221-659X, Teplova Yu. E. ORCID: 0000-0001-7549-8075, Pomeshkina S. A. ORCID: 0000-0003-3333-216X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Corresponding author:
zaviirina@mail.ru

Received: 09/08-2022

Revision Received: 19/09-2022

Accepted: 17/11-2022

For citation: Lyapina I. N., Shaleva V. A., Teplova Yu. E., Pomeshkina S. A., Barbarash O. L. Effect of early postoperative rehabilitation with aerobic exercise on functional status and cardiac remodeling in patients after heart valve surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3381. doi:10.15829/1728-8800-2023-3381. EDN RZWCHW

АК — аортальный клапан, КДР — конечно-диастолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ППС — приобретенные пороки сердца, СВЭМ — спирометрия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТК — трикуспидальный клапан, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФТ — физические тренировки, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, $VO_2\text{peak}$ — пиковое потребление кислорода, TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия плоскости кольца ТК).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Доказана эффективность и безопасность ранних послеоперационных аэробных физических нагрузок для пациентов после коронарного шунтирования.
- Отсутствует единая программа реабилитации для пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца с регламентированным сроком начала физических тренировок, их интенсивностью и длительностью.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение разработанной программы ранней послеоперационной реабилитации с физическими тренировками умеренной интенсивности и индивидуальным расчетом скорости беговой дорожки, начиная с 8 сут. для пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца, позволяет значимо увеличить толерантность к физической нагрузке и пиковое потребление кислорода, не ухудшая параметры гемодинамики.

Key messages

What is already known about the subject?

- Efficacy and safety of early postoperative aerobic exercise for patients after coronary artery bypass grafting has been proven.
- There is no unified rehabilitation program for patients after heart valve surgery with a regulated start date for physical training, intensity and duration.

What might this study add?

- Application of the developed program of early postoperative rehabilitation with physical training of moderate intensity and individual treadmill speed, starting from the 8th day for patients after heart valve surgery, can significantly increase exercise tolerance and peak oxygen uptake without worsening hemodynamic parameters.

Введение

Болезни сердца и сосудов остаются лидирующей причиной смерти по всему миру на протяжении 20 лет [1]. Направление вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) активно развивается в России с конца 60-х годов прошлого века, когда Чазовым Е. И. на базе института кардиологии АМН СССР было открыто первое в стране отделение кардиологической реабилитации.

Кардиологическая реабилитация — это всестороннее вмешательство, включающее в себя физические тренировки (ФТ), обучение, психологическую поддержку, программу по модификации образа жизни, медикаментозную терапию, созданная для того, чтобы улучшить физическое состояние и эмоциональный фон, качество жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1, 2]. За последние три года наблюдается прогрессивное

развитие в сфере медицинской реабилитации, обусловленное внедрением телемедицинских технологий для наблюдения и реабилитации пациентов [3]. Однако на территории Российской Федерации отсутствует единообразие в структуре реабилитационных программ, что связано, в т.ч. с особенностями оснащения оборудованием и финансирования учреждений, отсутствием специализированных реабилитационных центров во многих регионах страны, несовершенной подготовкой кадров. Все это способствует ограничению доступности реабилитации для пациентов или, как минимум, ее несвоевременной инициации [4, 5]. Реабилитация не должна быть "труднодоступна" для лиц, в ней нуждающихся, тем более, если речь идет о пациентах высокого риска, особенно о пациентах, перенесших хирургическое или интервенционное вмешательство по поводу ССЗ.

Основные принципы реабилитации пациентов с ССЗ разработаны для больных с ишемической болезнью сердца, в первую очередь, перенесших инфаркт миокарда, а также кардиохирургических пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) [4-7]. Главным принципом реабилитации пациентов после операции на сердце является ранняя активизация больного, инициированная в первые сутки после операции, с постепенным расширением режимов двигательной активности. Послеоперационная реабилитация больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство, имеет общие черты для всех пациентов, подвергнутых стернотомии и искусственному кровообращению. Однако структура программы реабилитации, сроки ее начала зависят от самой патологии сердца и сосудов. В основу реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца (ППС) легли стандарты реабилитации больных, перенесших КШ [6-12].

В работах зарубежных и российских авторов убедительно показана эффективность и безопасность ранних аэробных физических нагрузок для пациентов, перенесших КШ [7-9, 11]. Однако современные рекомендации по реабилитации пациентов с КШ не могут быть в полной мере применены к группе пациентов после хирургической коррекции ППС. Это обусловлено различиями как в возрастных характеристиках пациентов (в зависимости от этиологии ППС), характером сопутствующей патологии, так и различиями внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональными изменениями сердца до коррекции порока и особенностями обратного ремоделирования камер сердца в раннем послеоперационном периоде [13, 14]. Следует отметить, что у пациентов с ППС хирургическое вмешательство более "агрессивно" по объему и наличию инородного материала при имплантации механического протеза клапана по сравнению с пациентами, перенесшими КШ [14-16].

До сих пор не разработана единая программа реабилитации для пациентов после хирургической коррекции ППС. Только в Европейских рекомендациях 2005г для пациентов с ППС после коррекции порока упоминается без детализации о необходимости реабилитации данной когорты пациентов, включающей физические упражнения, необходимость приема антикоагулянтной терапии с адекватным контролем гемостаза, наблюдения врача-кардиолога, динамического проведения трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [17]. Однако остаются спорными вопросы, связанные с обоснованием сроков начала физических тренировок, их интенсивности и длительности [18, 19].

Таким образом, оценка эффективности и безопасности аэробных нагрузок в рамках ранней реабилитации у пациентов после операции по коррекции ППС и разработка персонализированной программы ранней реабилитации для данной когорты пациентов является актуальной проблемой и с научной, и с практической точек зрения.

Цель исследования — разработка программы ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца на стационарном этапе, оценка ее эффективности и безопасности.

Задачи исследования: оценить безопасность разработанной программы ранней стационарной реабилитации с позиции клинического статуса, послеоперационного ремоделирования сердца пациентов с приобретенными пороками митрального клапана; оценить клинико-функциональную эффективность ранней реабилитации с аэробными нагрузками у пациентов с приобретенными пороками митрального клапана.

Материал и методы

В соответствии с критериями включения в исследование в течение 2020-2022гг вошло 100 пациентов после хирургической коррекции ППС, проведенной в условиях искусственного кровообращения. Включенные в исследование пациенты (n=100) после проведенной спирометрии (СВЭМ) методом случайной рандомизации были разделены на две группы: группа контроля (n=50) и основная группа (n=50). В группе контроля два пациента в связи с отказом от прохождения второго этапа стационарной реабилитации, и один пациент в связи с отказом от динамического наблюдения после выписки из стационара ввиду отдаленного от Центра места проживания были исключены из исследования. В основной группе пять пациентов в связи с низкой комплаентностью к ФТ, пять пациентов в связи с отказом от прохождения второго этапа реабилитации, четыре пациента в связи с невозможностью перевода на второй этап реабилитации ввиду выписки из стационара как контактного по COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), три пациента ввиду отказа от динамического наблюдения после выписки из стационара были исключены из исследования. Таким образом, только 80 пациентов были включены в итоговый анализ (медиана возраста 60,8 [47,5; 69,0] лет).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; протокол исследования одобрен ученым советом и локальным этическим комитетом (заседание № 11 от 25.12.2020). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: изолированная коррекция приобретенного порока митрального клапана (МК) или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана (АК)/трикуспидального клапана (ТК) у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца, соединительнотканной дисплазией или дегенеративным поражением; возраст пациента 35-75 лет; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты с ППС на фоне инфекционного эндокардита; гемодинамически значимые стенозы коронарных и периферических артерий, требующие реваскуляризации; хроническая сердечная недостаточность III стадии (Василенко-Стражеско) после операции; выраженная дыхательная недостаточность II-III ст.; аневризма сердца и сосудов; стойкое повышенное артериальное давление (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое >120 мм рт.ст.); гипертермия в послеоперационном периоде; острый тромбофлебит; нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, стойкая синусовая тахикардия (>120 уд./мин), фибрилляция или трепетание предсердий (тахисистолический вариант), атриовентрикулярная блокада II и III ст., блокада левой ножки пучка Гиса; тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие участию в программе тренировок; тромбоэмболия легочной артерии, развившаяся в течение последних 3 мес.; резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения <3 мес. с остаточным неврологическим дефицитом.

Из 80 включенных в исследование пациентов поражение клапанного аппарата у 25 (31,25%) человек представлено в виде стеноза МК, у 24 (30,0%) пациентов выявлена митральная недостаточность, 18 (22,5%) пациентов имели стеноз/недостаточность МК и недостаточность ТК, у 13 пациентов имел место митрально-аортальный ППС (16,25%). Более распространенной этиологией ППС была ревматическая болезнь сердца (n=42; 55,0%), синдром соединительнотканной дисплазии наблюдался у 26 (32,5%) пациентов, частичный отрыв хорд МК явился причиной митральной недостаточности у 5 (6,25%) пациентов, дегенеративные изменения АК и вторичная митральная недостаточность наблюдалась у 7 (8,75%) пациентов.

Изолированная пластика МК была выполнена 4 пациентам с ППС МК по поводу недостаточности МК на фоне синдрома соединительнотканной дисплазии и частичного отрыва хорд МК (n=5), опорное кольцо Неокор установлено 28 пациентам с недостаточностью МК. У 43 пациентов было выполнено протезирование МК: механические протезы МЕДИНЖ-2 и St. Jude в митральную позицию были установлены 29 и 5 пациентам, соответственно, а биологический протез Юнилайн установлен 9 пациентам. Изолированная коррекция порока МК проведена 49 пациентам, двухклапанная коррекция 31 пациенту — коррекция порока МК и пластика ТК (n=18) и коррекция митрально-аортального порока (n=13). У 50% пациентов интраоперационно проведено лигирование ушка левого предсердия, у 36,2% пациентов интраоперационно вы-

полнена радиочастотная абляция легочных вен по поводу имеющейся фибрилляции предсердий, биатриальная процедура MAZE IV проведена у 7,5% пациентов.

После кардиохирургического вмешательства проводилась стандартная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности, реабилитационные мероприятия, такие как ранняя иммобилизация (с первых часов после оперативного вмешательства), занятия дозированной ходьбой и лечебной физкультурой со 2 сут. после операции с постепенным расширением двигательного режима. После стандартного клинико-лабораторно-инструментального обследования, оценки внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ, начиная с 7 сут. после кардиохирургической коррекции ППС, всем включенным в исследование пациентам проводилось нагрузочное тестирование в виде СВЭМ (спирометр-эргометр Schiller, Германия). По результатам СВЭМ оценивался функциональный статус пациента и осуществлялся подбор персонализированной программы ранней реабилитации с аэробными ФТ.

Пациентам группы контроля (n=47) с первых суток после операции начата стандартная программа кардиореабилитации (со 2 сут. лечебная физкультура с элементами дыхательной гимнастики и дозированная ходьба). Больным основной группы (n=33) на фоне стандартной медикаментозной терапии и стандартной кардиологической реабилитации, начиная с 8 сут. после операции инициировались ФТ на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок с учетом результатов СВЭМ.

Характер тренировок на тредмиле подразумевал нагрузку умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок — значение целевого потребления кислорода 60% от пикового потребления кислорода (VO_{2peak}), тренировочный пульс, не >75% от макс. частоты сердечных сокращений (ЧСС) при СВЭМ, воспринимаемое напряжение по шкале Борга, не >13 баллов по 20-балльной шкале. Данная интенсивность нагрузки была выбрана в соответствии с рекомендациями по физическим тренировкам пациентам с хронической сердечной недостаточностью [20], и на основании рекомендаций по реабилитации пациентов после операции КШ [6], собственного опыта ранней реабилитации пациентов после планового КШ, проведенного в условиях искусственного кровообращения [8, 9].

Тренировка включала три этапа: подготовительный (5 мин), основной (5-30 мин) и заключительный (5 мин). В рамках подготовительного и заключительного этапов пациенты ходили по беговой дорожке со скоростью 1,5 км/ч на протяжении 5 мин. На основании результатов СВЭМ с учетом VO_{2peak} персонализированно рассчитывали мощность основного периода тренировки. Интенсивность физической нагрузки во время тренировки составляла 60% от VO_{2peak}. Целевое потребление кислорода рассчитывали, как VO_{2dest} = VO_{2peak} × 0,6 [8].

Расчет скорости тредмила проводили с помощью формулы [8]:

$$U = \frac{0,06 \cdot (VO_{2dest} - 3,5)}{0,1 + 0,018 \cdot \alpha},$$

где U — скорость тредмила, определенная в км/ч; α — угол наклона дорожки в градусах; VO_{2dest} — целевое потребление кислорода в мл/кг/мин.

Таблица 1

Параметры функционального статуса и гемодинамики пациентов после хирургической коррекции ППС на 7 сут. после операции

Параметр	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p
Возраст на момент операции, лет	60,7 [47,5; 69,0]	61,3 [49,0; 67,6]	0,2
Пол, мужчины, n (%)	18 (54,5)	29 (61,7)	0,24
Индекс массы тела на 7 сут. после операции, кг/м ²	26,9 [24,7; 30,5]	27,2 [24,3; 31,6]	0,15
На 7 сут. после операции ФК ХСН, n (%):			
I	0 (0)	0 (0)	
II	21 (63,64)	29 (61,7)	
III	12 (36,36)	18 (38,3)	0,26
IV	0 (0)	0 (0)	0,34
Ритм фибрилляция/трепетание предсердий на 7 сут. после операции, n (%)	17 (51,5)	23 (48,9)	0,3
VO ₂ peak на 7 сут., мл/кг/мин	11,7 [8,8; 12,5]	11,5 [10,0; 12,2]	0,1
ТФН (Вт) на 7 сут.	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,2
Фракция выброса ЛЖ на 7 сут., %	58,6 [48,4; 63,2]	56,9 [46,2; 62,8]	0,27
КДР ЛЖ, 7 сут., см	5,9 [5,2; 6,4]	5,7 [5,0; 6,1]	0,1
Сист. ДЛА на 7 сут., мм рт.ст.	34,7 [31,5; 36,5]	32,3 [29,7; 35,8]	0,36

Примечание: Вт — ватт, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, сист. ДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VO₂peak — пиковое потребление кислорода.

Исходя из полученных значений целевого потребления кислорода определяли угол наклона беговой дорожки [8]. Тренировки на тредмиле проводили в первой половине дня: не ранее чем через 1,5 ч после еды и не ранее чем через час после предыдущих реабилитационных мероприятий. Продолжительность тренировок составила 14 сут.

Медиана пребывания пациента в стационаре после операции составила 10 сут. После выписки из стационара всех пациентов основной и контрольной групп переводили на II этап восстановительного лечения в отделение кардиологии и реабилитации (продолжительность этапа 15-18 сут.). В рамках данного периода больные основной группы продолжали тренировки на тредмиле (минимум 14 тренировок), выполняли лечебную гимнастику с элементами дыхательных упражнений, дозированную ходьбу, кроме того, реабилитация включала массаж, занятия с психологом, посещение школы здоровья. В группе контроля выполнялись вышеописанные манипуляции за исключением тренировок на тредмиле.

Спустя 14 сут. тренировок (медиана 24 сут. после операции) всем пациентам основной группы и спустя 24 сут. после операции в группе контроля повторно проводилась СВЭМ, трансторакальная двумерная ЭхоКГ.

У всех пациентов, включенных в исследование, третий этап реабилитации проходил в амбулаторных условиях; кардиологом были даны рекомендации по домашним тренировкам, диете и образу жизни. Ежемесячно пациенты посещали школы здоровья, проходящие в очном и онлайн формате [21].

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica версия 6.1 для Windows (StatSoft Inc., USA). Распределение данных отличалось от нормального. Данные представлены в виде абсолютных значений и их долей в процентах, а также медианы и интерквартильного размаха. При оценке различий количественных показателей использовали непараметрические критерии Манна-Уитни. Для оценки различий качественных пока-

зателей применяли критерий χ^2 Пирсона. Динамику показателей внутри группы оценивались с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено на базе ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" в рамках фундаментальной темы № 0419-2022-0002 "Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири".

Результаты

За время стационарного лечения у включенных в исследование пациентов с ППС после хирургической коррекции не было зарегистрировано жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов коронарной недостаточности, нестабильности гемодинамики, диастаза грудины, развития синдрома полиорганной недостаточности.

Группа контроля (n=47) и основная группа (n=33) были сопоставимы по структуре поражения клапанного аппарата сердца до операции (стеноз МК у 14 пациентов группы контроля и 11 пациентов основной группы; недостаточность МК n=14/10; порок МК и недостаточность ТК n=11/7; порок МК и АК n=8/5, соответственно), параметрам интраоперационного периода и объема выполненного вмешательства (одноклапанная коррекция у 28 пациентов основной группы и 21 пациента в группе контроля; двухклапанная коррекция (МК+ТК) у 11 и 7 пациентов; двухклапанная кор-

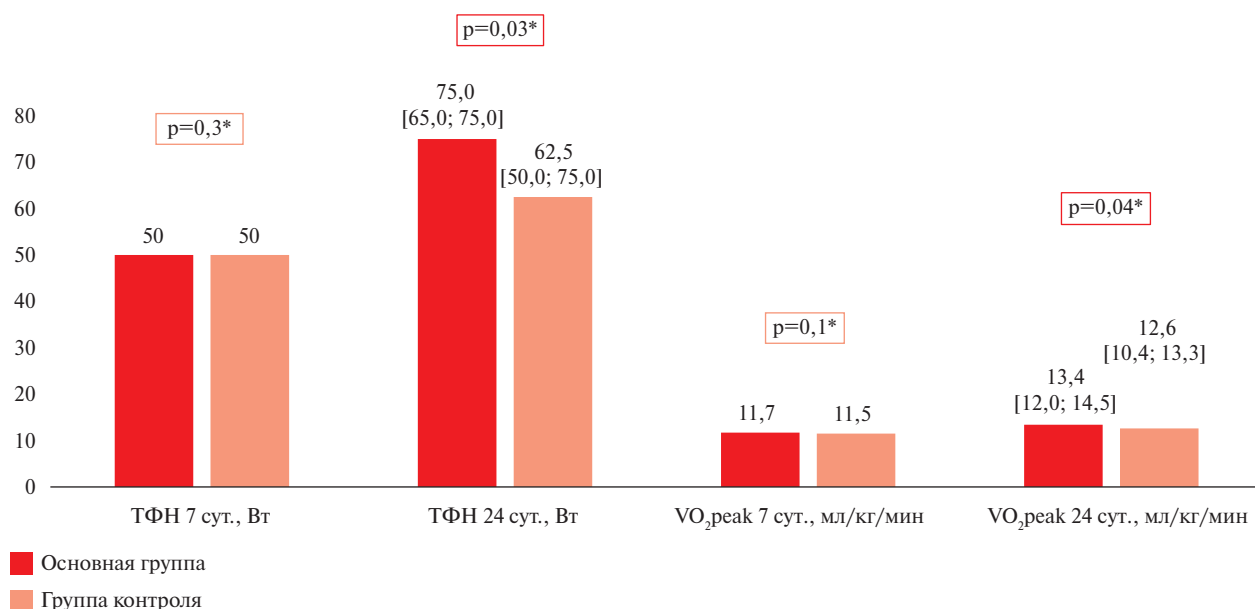


Рис. 1 Динамика параметров СВЭМ в зависимости от включения в программу реабилитации аэробных ФТ в раннем послеоперационном периоде пациентов с ППС (основная группа) или применения стандартных методов послеоперационной кардиореабилитации (группа контроля).

Примечание: * — указанные p отражают различия в ТФН и VO₂peak между группами на 7 сут. и на 24 сут. Вт — ватт, ТФН — толерантность к физической нагрузке, VO₂peak — пиковое потребление кислорода.

рекция (МК+АК) у 8 и 5 пациентов, соответственно ($p < 0,05$), а также сопоставимы по показателям трансторакальной ЭхоКГ и функциональному статусу на 7 сут. после операции (таблица 1).

На 7 сут. по данным СВЭМ в группе контроля ЧСС в покое зафиксирована на уровне 80,0 [75,3; 89,0] уд./мин, ЧСС на максимуме нагрузки составила 92,9 [89,1; 117,5] уд./мин; в основной группе до инициации программы тренировок по данным СВЭМ данные показатели составили 82,5 [76,3; 90,2] уд./мин в покое и 94,3 [87,8; 120,4] уд./мин на максимуме нагрузки, соответственно (без значимых различий между группами; $p > 0,05$).

После 14-дневного курса тренировок проведена оценка безопасности и эффективности программы ранних аэробных ФТ на тредмиле у пациентов после хирургической коррекции ППС. В течение ФТ не наблюдалось смены ритма, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов ишемии, десатурации, не отмечено эпизодов гипотонии. Основным поводом для прекращения тренировок явились слабость и усталость пациентов.

В основной группе в результате тренировок прирост ЧСС на максимуме нагрузки не превышал рекомендуемые границы, что свидетельствовало об адекватной реакции пациента на нагрузку. До тренировки ЧСС в покое составила 85,8 [73,0; 110,0] уд./мин, на максимуме нагрузки во время тренировки на тредмиле ЧСС — 114,2 [89,0; 141,0] уд./мин. Медиана уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) до тренировки — 97,0 [96,0; 99,0]%, после тренировки — 96,8 [96,0; 98,0]%. Дельта при-

роста артериального давления в период тренировки составила не > 30 мм рт.ст.

По данным трансторакальной ЭхоКГ в обеих группах наблюдалось равнозначное обратное ремоделирование левых камер сердца после выполненного хирургического вмешательства. На фоне тренировок в основной группе ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики не отмечено. В этой же группе выявлено уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка (ЛЖ) с 146,0 [123,0; 179,0] и 70,0 [51,0; 95,0] мл (на 7 сут. после операции) до 131,0 [107,0; 140,0] ($p = 0,001$) и 53,5 [41,0; 66,0] мл ($p = 0,001$), соответственно, спустя 14 дней тренировок. В группе контроля наблюдалась сопоставимая с основной группой динамика конечно-диастолического объема ЛЖ, который снижался со 151,0 [128,0; 183,0] до 134,0 [110,0; 147,0] мл ($p = 0,003$), и конечно-систолического объема ЛЖ, снизившегося с 74,0 [55,0; 99,0] до 56,0 [43,0; 65,0] мл ($p = 0,002$).

После хирургического лечения ППС выявлена значимая динамика конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, сопоставимая в обеих группах; так, в основной группе КДР ЛЖ снизился с 5,9 [5,2; 6,4] до 5,5 [4,8; 5,75] см ($p = 0,02$), в группе контроля с 5,7 [5,0; 6,1] до 5,4 [4,8; 5,7] см ($p = 0,03$). Размеры левого предсердия уменьшились в обеих группах, но более значимо в основной группе — основная группа: с 5,3 [5,0; 5,6] до 4,9 [4,5; 5,3] см ($p < 0,001$); группа контроля: с 5,1 [4,8; 5,7] до 4,9 [4,7; 5,2] см ($p = 0,03$).

В обеих группах наблюдалась и равнозначная динамика показателей, характеризующих систолическую функцию правого желудочка по данным двумерной ЭхоКГ. Систолическая экскурсия плоскости кольца ТК (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE) на 7 сут. после операции была снижена как в основной группе — 1,4 [1,2; 1,7] см, так и в группе контроля — 1,5 [1,3; 1,7] см ($p=0,2$) (при нормальных значениях величины TAPSE у здоровых лиц $\geq 2,1$ см), что обусловлено характером обратного ремоделирования сердца, в особенности у пациентов после пластики ТК ввиду его относительной недостаточности. В обеих группах пациентов наблюдалось равнозначное увеличение TAPSE к 24 сут. после операции: в основной группе до 1,55 [1,3; 1,75] см ($p=0,04$), в группе контроля до 1,6 [1,3; 1,8] см ($p=0,04$) см ($p=0,27$ между группами).

На фоне 14 дней тренировок в основной группе снижения фракции выброса ЛЖ не обнаружено (на 7 сут. фракция выброса ЛЖ составила 58,6 [48,4; 63,2]%, через 14 дней тренировок — 59,2 [50,4; 63,0]% ($p=0,28$), не наблюдалось повышения давления в малом круге кровообращения (уровень систолического давления в легочной артерии на 7 сут. составил 34,7 [31,5; 36,5] мм рт.ст., через 14 дней тренировок — 32,5 [30,5; 34,0] мм рт.ст. ($p=0,23$)).

Полученные данные демонстрируют, что раннее начало аэробных тренировок не отражается негативно на параметрах внутрисердечной гемодинамики и особенностях обратного ремоделирования сердца.

При оценке динамики функционального статуса на фоне 14-дневного курса тренировок по данным СВЭМ в основной группе отмечено значимое увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) ($p=0,002$), увеличение $VO_2\text{peak}$ ($p=0,001$). В контрольной группе наблюдалась тенденция к улучшению вышеуказанных параметров СВЭМ, однако без значимой динамики ($p=0,09/p=0,08$). При этом величина $VO_2\text{peak}$ и уровень ТФН у пациентов основной группы были значимо выше, и динамика данных показателей была более выражена, чем в группе контроля (таблица 1, рисунок 1).

Обсуждение

Безопасность физических тренировок, начатых в течение первого месяца после операции, а также их положительное влияние на функциональный статус пациентов продемонстрированы результатами одноцентровых наблюдательных и рандомизированных клинических исследований [10, 22–29] на примере пациентов после хирургической коррекции аортальных [24] и митральных пороков сердца [26, 29]. Однако в представленных публикациях нет единообразия сроков начала реабилитации с ФТ и их интенсивности, характера физических упражнений, а также единообразия ко-

горты пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС.

По результатам отечественного одноцентрового исследования продемонстрирован эффективность и безопасность тренировок различной интенсивности в раннем периоде у пациентов после операции на открытом сердце. Эффект данной программы ранней реабилитации отразился в уменьшении индекса массы тела, КДР ЛЖ, улучшении фракции выброса ЛЖ и функционального статуса тренирующейся группы пациентов [27, 28]. Более того, на основании полученных результатов были разработаны протоколы перехода от аэробных ФТ умеренной интенсивности к интервальным тренировкам высокой интенсивности среди взрослых пациентов после операций на открытом сердце. Однако в данное исследование была включена объединенная когорта пациентов с различной кардиологической патологией: после КШ, после протезирования МК, протезирования АК, реконструкции ТК, а также пациенты после сочетанного кардиохирургического вмешательства. При этом инициация ФТ у данных пациентов приходилась после 16 сут. послеоперационного периода, т.е., начиная уже со второго периода стационарного этапа послеоперационной реабилитации [27, 28].

Одним из первых рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности программы комплексной реабилитации с применением аэробных ФТ уже через месяц после коррекции ППС в дополнение к стандартной кардиореабилитации, явилось исследование CopenHeartVR [26]. Пациентам после хирургического вмешательства на АК (62%), МК (36%) или ТК/легочном клапане (2%) в течение месяца после хирургической коррекции ППС инициировалась программа ФТ интенсивностью от 70 до 85% от уровня макс. ЧСС (65–75% $VO_2\text{peak}$) длительностью от 45 до 60 мин. В рамках данной программы применялись различные виды аэробных нагрузок: тредмил, эллипс, гребля, велосипед. В дни без аэробных ФТ пациентам было рекомендовано заниматься силовыми упражнениями, состоящими из одного подхода по 10 повторений для 6 разных целевых групп мышц. Тренировку верхней части тела начинали не ранее, чем через 3 мес. после операции. С пациентами также проводились занятия с клиническим психологом. Длительность курса тренировок составила 12 нед. Применение вышеописанной программы комплексной кардиореабилитации по сравнению со стандартной реабилитацией (без структурированных ФТ и психологической поддержки) сопровождалось значимым улучшением $VO_2\text{peak}$ через 4 мес. после операции — 24,8 vs 22,5 мл/кг/мин ($p=0,045$), но не повлияло на психологический компонент здоровья пациентов — качество жизни, оцениваемое

по шкале SF-36 (Health status survey — The Short Form-36), — спустя 6 мес. после операции — 53,7 vs 55,2 балла ($p=0,40$). Отмечено, что комплексная кардиологическая реабилитация увеличила частоту несерьезных нежелательных явлений, о которых сообщали сами пациенты ($p=0,02$) [25].

В июне 2022г впервые опубликованы результаты Британского одноцентрового рандомизированного клинического исследования, посвященного ранней реабилитации пациентов после перенесенной стернотомии по поводу КШ и/или хирургической коррекции приобретенного порока МК/АК, с началом ФТ уже через 2 нед. после операции на сердце в дополнение к стандартным методам послеоперационной кардиореабилитации [22]. В рамках цитируемого исследования методом случайной рандомизации пациенты были разделены на две группы: в первой группе пациенты ($n=80$) после стернотомии подвергались стандартным методам кардиореабилитации с подключением аэробных тренировок на велоэргометре или тредмиле умеренной интенсивности (от 40 до 70% от макс. ЧСС) только спустя 6 нед. после операции, в то время как во второй группе пациентов ($n=78$) через 2 нед. после операции были начаты интервальные тренировки умеренной интенсивности в дополнение к стандартным методам кардиореабилитации. Весь курс кардиореабилитации длился 8 нед. с выполнением тренировок 2 раза в нед. длительностью 1 час. Инициация ФТ на раннем послеоперационном этапе спустя 2 нед. после вмешательства была столь же эффективной, как и начало тренировок через 6 нед. после стернотомии. Группа ранней кардиореабилитации достигла такого же улучшения по функциональному статусу (динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы), как и группа пациентов со стандартной послеоперационной кардиореабилитацией, однако на 4 нед. раньше. Безопасность ранней кардиореабилитации однозначно не была доказана, однако разница между двумя группами исследования в вероятности возникновения у участников неблагоприятных или серьезных нежелательных явлений отсутствовала [22].

В настоящем исследовании реабилитация с аэробными ФТ на тредмиле началась уже с 8-х сут. после хирургической коррекции приобретенного порока сердца, что кардинально отличается по срокам от ранее опубликованных работ.

Характер ФТ в рамках разработанной нами персонализированной программы ранней реабилитации пациентов с ППС подразумевал нагрузки умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок (значение целевого потребления кислорода 60% от VO_{2peak} , тренировочный пульс, не $>75\%$ от пикового ЧСС при СВЭМ, воспринимаемое напряжение по шкале Борга, не >13

баллов по 20-балльной шкале). В настоящем исследовании сессии тренировок проводились практически ежедневно на протяжении 14 сут., что также является одним из отличий от программ тренировок, опубликованных ранее, где сессии тренировок проводились 2 раза/нед. [22].

Спустя 14 сут. ФТ полученные результаты свидетельствовали о безопасности и эффективности персонализированной программы ранней реабилитации пациентов с ППС, проявляясь отсутствием ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики, более значимым улучшением функционального статуса пациентов (динамика VO_{2peak} и ТФН по данным СВЭМ), по сравнению с группой пациентов со стандартной послеоперационной кардиореабилитацией.

Данные настоящего исследования согласуются с результатами пилотной работы Ambari A, et al. [29], где у пациентов после хирургической коррекции митральных пороков сердца ревматического генеза продемонстрирован положительный эффект ранней послеоперационной реабилитации на динамику VO_{2peak} и дистанцию теста 6-минутной ходьбы к окончанию II этапа реабилитации. Ранняя реабилитация в данном исследовании была начата через 2 нед. после коррекции митрального порока сердца, состояла минимум из 12 сессий, включающих аэробные ФТ и статические нагрузки.

Как и в представленной работе, результаты исследования Ambari A получены на пациентах с основным митральным пороком сердца, однако исследование данного коллектива авторов носит ретроспективный характер, и срок инициации ФТ обозначен на неделю позже, чем в настоящей работе. Более того, уровень VO_{2peak} в данной работе определялся с использованием формулы Cahallin ($VO_{2peak} = (\text{дистанция в тесте 6-минутной ходьбы} \times 0,06) - (0,104 \times \text{возраст}) + (0,052 \times \text{вес}) + 2,9$), а не при проведении СВЭМ [29].

Для формирования окончательных выводов о сроках и характере ранней реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС необходимы крупные многоцентровые исследования, изучение безопасности реабилитации на ранних сроках у данной когорты больных в зависимости от типа и объема хирургического вмешательства (двух-/трехклапанная коррекция, дополнительные вмешательства в виде радиочастотной абляции легочных вен и ушивания ушка левого предсердия интраоперационно, сочетанная операция КШ и коррекция клапана), характера сопутствующей патологии; необходима оценка отдаленных результатов разработанной программы послеоперационной реабилитации.

Инициация аэробных ФТ на раннем стационарном этапе в рамках неосложненного послеоперационного периода пациентов, перенесших

хирургическую коррекцию приобретенного порока МК, важна с точки зрения более быстрого восстановления физического состояния пациента, возвращения пациента к трудовой деятельности и уменьшения риска инвалидизации пациента. Именно ранние ФТ за счет комплексного механизма способны повлиять на статус кардиологических пациентов, уменьшая потребность миокарда в кислороде, улучшая эндотелиальную функцию, вегетативный тонус, вызывая прокоагулянтный эффект, подавление воспалительного процесса и улучшение кровоснабжения органов и тканей [26, 27].

В настоящем исследовании пациенты двух групп после прохождения второго стационарного этапа реабилитации наблюдались у кардиолога в амбулаторных условиях, выполняя рекомендованные домашние тренировки в рамках третьего этапа реабилитации, и получая рекомендации по образу жизни и диете. В рамках следующего этапа исследования планируется оценить ранний и отдаленный эффекты разработанной программы ранней послеоперационной реабилитации на функциональный статус, качество жизни и эмоциональное состояние, комплаентность к медикаментозной те-

рапии и рекомендациям по образу жизни, прогноз пациентов с ППС.

Ограничения исследования. При оценке эффективности разработанной программы реабилитации не учитывался вклад коморбидной патологии пациента, характер поражения клапанов сердца, тип протеза и объем операции по поводу ППС.

Заключение

Проведение ранней стационарной реабилитации, включающей ФТ умеренной интенсивности с учетом показателей кардиопульмонального теста (ТФН, пиковое потребление кислорода, реакция ЧСС на нагрузку) и с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки, начиная с 8 сут. у пациентов после хирургической коррекции приобретенного порока клапанов сердца, показало свою эффективность и безопасность в виде увеличения ТФН и $VO_2\text{peak}$, не ухудшая при этом параметры гемодинамики.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):460-95. doi:10.1177/2047487320913379.
3. Lyapina IN, Zvereva TN, Pomeschkina SA. Modern methods of remote monitoring and rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1):112-23. (In Russ.) Ляпина И. Н., Зверева Т. Н., Помешкина С. А. Современные способы дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):112-23. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-112-123.
4. Aronov DM, Bubnova MG. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2013;(4):14-22. (In Russ.) Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. Российский кардиологический журнал. 2013;(4):14-22. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
5. Bubnova MG, Aronov DM. Cardiac rehabilitation: stages, principles and international classification of functioning (ICF). Profilakticheskaya Meditsina. 2020;23(5):409. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ). Профилактическая медицина. 2020;23(5):409. doi:10.17116/profmed20202305140.
6. Bokeria LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardiosomatics. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.) Бокерия Л. А., Аронов Д. М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016;7(3-4):5-71.
7. Taran IN, Pomeschkina SA, Argunova YuA, et al. Aerobic exercises are safe and effective in early rehabilitation following cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(3):30-9. (In Russ.) Таран И. Н., Помешкина С. А., Аргунова Ю. А. и др. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(3):30-9. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39.
8. Inozemtseva AA, Argunova YuA, Pomeschkina SA, et al. Efficiency and safety of early physical training during rehabilitation of patients after bypass grafting. Siberian Medical Review. 2018;114(6):33-42. (In Russ.) Иноземцева А. А., Аргунова Ю. А., Помешкина С. А. и др. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2018;114(6):33-42. doi:10.20333/2500136-2018-6-33-42.
9. Taran IN, Argunova YuA, Pomeschkina SA, et al. Influence of an early rehabilitation program with aerobic activity on the postoperative period in patients with coronary artery bypass grafting. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(1):86-92. (In Russ.) Таран И. Н., Аргунова Ю. А., Помешкина С. А. Влияние ранней программы реабилитации с аэробными нагрузками на течение послеоперацион-

- ного периода у пациентов с коронарным шунтированием. Профилактическая медицина. 2021;24(1):86-92. doi:10.17116/profmed20212401186.
10. Barbarash OL, Pomeschkina SA, Artamonova GV. Actual and promising development aspects in rehabilitation of patients after coronary bypass grafting in Russia. Siberian Medical Review. 2019;(4):5-15. (In Russ.) Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Артамонова Г.В. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России. Сибирское медицинское обозрение. 2019;(4):5-15. doi:10.20333/2500136-2019-4-5-15.
11. Doyle MP, Indraratna P, Tardo DT, et al. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:36-45. doi:10.1177/2047487318798924.
12. Savage PD, Rengo JL, Menzies KE, et al. Cardiac Rehabilitation After Heart Valve Surgery: Comparison with Coronary Artery Bypass Graft Patients. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2015;35(4):231-7. doi:10.1097/HCR.000000000000104.
13. Kuzmina OK, Rutkovskaya NV. Myocardial remodeling in patients with heart valves disorders. Siberian Medical Review. 2017;(2):5-14. (In Russ.) Кузьмина О.К., Рутковская Н.В. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(2):5-14. doi:10.20333/2500136-2017-2-5-14.
14. Kazaeva NA. Influence of the features of the valvular damage on reverse myocardial remodeling in patients after surgical correction of acquired rheumatic heart disease. Cardiology in Belarus. 2019;11(6):837-53. (In Russ.) Казаева Н.А. Влияние особенностей поражения клапанного аппарата сердца на обратное ремоделирование миокарда у пациентов после хирургической коррекции приобретенных ревматических пороков сердца. Кардиология в Беларуси. 2019;11(6):837-53.
15. Ashikhmina EA, Schaff HV, Suri RM, et al. Left ventricular remodeling early after surgical correction of mitral regurgitation: stroke volume maintenance. Russian Journal of Cardiology. 2013;(1):43-9. (In Russ.) Ашихмина Е.А., Шафф Х.В., Сури Р.М. и др. Ремоделирование левого желудочка после ранней хирургической коррекции митральной недостаточности: сохранение постоянного ударного объема. Российский кардиологический журнал. 2013;(1):43-9. doi:10.15829/1560-4071-2013-1-43-49.
16. Shaleva VA, Lyapina IN, Teplova YuE, et al. The features of early rehabilitation in patients after surgical repair of valvular heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2S):99-103. (In Russ.) Шалева В.А., Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е. и др. Особенности ранней реабилитации пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2S):99-103. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103.
17. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al. Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J. 2005;26(22):2463-71. doi:10.1093/eurheartj/ehi426.
18. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
19. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143(5):e35-71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
20. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17-96. doi:10.1093/eurheartj/ehaa605.
21. Gorbunova EV, Rozhnev VV, Lyapina IN, et al. Dynamics of adherence to treatment and quality of life in patients with prosthetic heart valves who participated in the educational programs (10-year follow-up). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1):69-77. (In Russ.) Горбунова Е.В., Рожнев В.В., Ляпина И.Н. и др. Динамика приверженности лечению и качества жизни больных с протезами клапанов сердца при участии в образовательных программах (10 лет наблюдения). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):69-77. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-69-77.
22. Ennis S, Loble G, Worrall S, et al. Effectiveness and Safety of Early Initiation of Poststernotomy Cardiac Rehabilitation Exercise Training: The SCAR Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2022:e221651. doi:10.1001/jamacardio.2022.1651.
23. Gach R, Triano S, Ogola GO, et al. "Keep Your Move in the Tube" safely increases discharge home following cardiac surgery. PM&R. 2021;13(12):1321-30. doi:10.1002/pmrj.12562.
24. Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, et al. Early exercise training feasibility after aortic valve repair: A multicentre prospective French survey on behalf of the Aortic Valve repair International Registry (AVIATOR). Arch Cardiovasc Dis. 2020;113(3):168-75. doi:10.1016/j.acvd.2019.11.006.
25. Sibiltz KL, Berg SK, Rasmussen TB, et al. Cardiac rehabilitation increases physical capacity but not mental health after heart valve surgery: a randomised clinical trial. Heart. 2016;102(24):1995-2003. doi:10.1136/heartjnl-2016-309414.
26. Sibiltz KL, Berg SK, Hansen TB, et al. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial. Trials. 2013;14:104. doi:10.1186/1745-6215-14-104.
27. Bockeria LA, Kakuchaya TT, Dzhitava TG, et al. Early physical rehabilitation in adult patients at the stationary phase after open-heart surgery. Bakoulev Journal for Cardiovascular Diseases. 2018;19(4):536-48. (In Russ.) Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Джитав Т.Г. и др. Ранняя физическая реабилитация у взрослых больных на стационарном этапе после операций на открытом сердце. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН. 2018;19(4):536-48. doi:10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548.
28. Bockeria LA, Kakuchaya TT, Dzhitava TG, et al. The effectiveness of modern aerobic interval physical training in rehabilitation of adult patients after open heart surgery. News of cardiovascular surgery. 2019;3(3):161-72. (In Russ.) Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Джитав Т.Г. и др. Эффективность современных аэробных интервальных физических тренировок в реабилитации взрослых больных после операций на открытом сердце. Новости сердечно-сосудистой хирургии. 2019;3(3):161-72. doi:10.24022/2588-0284-2019-3-3-161-172.
29. Ambari A, Setianto B, Santoso A, et al. Improvement of exercise capacity after early phase II cardiac rehabilitation in patients who undergo rheumatic mitral valve surgery. Indonesian J Cardiol. 2020;41(3). doi:10.30701/ijc.1038.

Факторы, влияющие на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда

Тарасов Р. С., Данилович А. И.

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

Цель. Анализ факторов, влияющих на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда посредством одномоментного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и каротидной эндартерэктомии (КЭЭ).

Материал и методы. Исследование построено на ретроспективном анализе выборки из 263 пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных и внутренних сонных артерий, которым за период 2011-2017гг выполнены процедуры реваскуляризации миокарда и головного мозга с помощью ЧКВ и КЭЭ.

Результаты. Выявлено, что к факторам, увеличивающим доступность реваскуляризации, относятся тактика гибридного хирургического вмешательства, успешно выполненное ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием и кровотоком после стентирования TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction), радиальный доступ при выполнении ЧКВ. К факторам, снижающим доступность реваскуляризации, были отнесены мультифокальный атеросклероз с поражением трех сосудистых бассейнов >50% в каждой артерии, ЧКВ в анамнезе, снижение фракции выброса левого желудочка <50%, любое поражение ствола левой коронарной артерии, одинокое проживание пациентов без родственников, тактика поэтапной реваскуляризации, выполнение первым этапом КЭЭ, неуспешное/осложненное ЧКВ с кровотоком после процедуры TIMI 0-1, резидуальный SYNTAX Score >9 баллов, экстренная госпитализация и по-

вторное незапланированное ЧКВ коронарных артерий в отдаленном периоде наблюдения.

Заключение. Важным результатом работы является комплексный анализ клинико-демографических, анатомо-ангиографических и периоперационных факторов, который позволил выявить предикторы, влияющие на доступность реваскуляризации.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, гибридная реваскуляризация, каротидная эндартерэктомия, чрескожное коронарное вмешательство, факторы доступности реваскуляризации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/06-2022

Рецензия получена 07/07-2022

Принята к публикации 22/08-2022



Для цитирования: Тарасов Р. С., Данилович А. И. Факторы, влияющие на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3312. doi:10.15829/1728-8800-2023-3312. EDN LRCDFZ

Factors affecting the availability of hybrid cerebral and myocardial revascularization

Tarasov R. S., Danilovich A. I.

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

Aim. To analyze factors affecting the availability of hybrid cerebral and myocardial revascularization by synchronous percutaneous coronary intervention (PCI) and carotid endarterectomy (CEA).

Material and methods. This retrospective study included 263 patients with coronary and internal carotid artery involvement undergoing PCI and CEA during the period from 2011 to 2017.

Results. The study revealed the following factors increasing the availability of revascularization: hybrid cerebral and myocardial revascularization, successful PCI using drug-eluting stents, post-PCI TIMI flow grade 3, and radial access for PCI. The following factors reduced the availability: polyvascular disease >50% in three beds, prior PCI, left ventricular ejection fraction <50%, left coronary artery involvement, living without a family, staged revascularization, CEA before PCI, unsuccessful/complicated PCI with post-PCI TIMI flow grades of 0-1, residual SYNTAX score >9, emergency hospitalization and multiple emergency PCI of the coronary arteries in the long-term follow-up period.

Conclusion. Comprehensive analysis of clinical, demographic, anatomical, angiographic, and perioperative factors made it possible to identify predictors that affect the availability of hybrid revascularization.

Keywords: multifocal atherosclerosis, hybrid revascularization, carotid endarterectomy, percutaneous coronary intervention, revascularization availability factors.

Relationships and Activities: none.

Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Danilovich A. I.* ORCID: 0000-0002-9894-8224.

*Corresponding author: arishok25@mail.ru

Received: 07/06-2022

Revision Received: 07/07-2022

Accepted: 22/08-2022

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: arishok25@mail.ru

[Тарасов Р. С. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Данилович А. И.* — к.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9894-8224].

For citation: Tarasov R. S., Danilovich A. I. Factors affecting the availability of hybrid cerebral and myocardial revascularization. *Car-*

diovascular Therapy and Prevention. 2023;22(1):3312. doi:10.15829/1728-8800-2023-3312. EDN LRCDZF

ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX — The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В связи с ростом распространенности мультифокального атеросклероза и увеличением частоты выявления этой патологии мультидисциплинарная команда регулярно сталкивается с вопросами по выбору оптимальной тактики инвазивного лечения (эндоваскулярного, хирургического, гибридного). Однако с учетом отсутствия каких-либо клинических рекомендаций и крупных исследований консенсус по этому вопросу до сих пор не найден.

Что добавляют результаты исследования?

- Комплексный анализ факторов позволил выявить факторы, влияющие на доступность реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением нескольких артериальных бассейнов. Такие факторы, как тактика гибридного хирургического вмешательства, успешно выполненное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием и кровотоком после стентирования TIMI 3, радиальный доступ при выполнении ЧКВ увеличивали доступность реваскуляризации.
- Исследование подтвердило преимущество гибридной стратегии реваскуляризации над поэтапной за счет обеспечения большей доступности этапов реваскуляризации.

Key messages

What is already known about the subject?

- Due to the growing prevalence of polyvascular disease, multidisciplinary teams regularly face the choice regarding the optimal treatment strategy (endovascular, invasive, hybrid). However, given the lack of clinical guidelines and large-scale studies, a consensus on this issue has not yet been established.

What might this study add?

- Comprehensive analysis of factors made it possible to identify factors that affect the revascularization availability in patients with concomitant lesions of several arterial beds. Factors such as hybrid surgery tactics, successful percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stents and post-PCI TIMI flow grade 3, as well as radial access for PCI increased the revascularization availability.
- The study confirmed the advantage of a hybrid revascularization strategy over a staged revascularization due to its higher availability.

Введение

Ежегодный рост количества пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных (КА) и внутренних сонных артерий (ВСА) обусловлен ростом распространенности мультифокального атеросклероза (МФА), улучшением качества его диагностики и увеличением продолжительности жизни населения России). В клинической практике мультидисциплинарная команда регулярно сталкивается с неопределенностью выбора оптимальной тактики инвазивного лечения (эндоваскулярного, открытого, гибридного) этой сложной группы пациентов. Отсутствие точного регламента по данному вопросу связано с высокой вариабельностью клинического и анатомо-ангиографического коронарного и прецеребрального статуса и различными вариантами поэтапного и одномоментного лечения данной группы пациентов. На вы-

бор стратегии оказывает влияние опыт хирургов, локальные протоколы учреждения, тяжесть состояния пациента, выраженность сопутствующей патологии, степень и симптомность поражения артериального русла, а также риск развития кардиологических и неврологических осложнений со стороны миокарда и головного мозга [1, 2].

Наибольшее распространение в клинической практике для лечения пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением КА и прецеребральных артерий получила поэтапная хирургическая тактика, представляющая собой выполнение реваскуляризации головного мозга и миокарда в разные периоды госпитализации с неопределенным интервалом времени между этапами [3].

Одномоментная операция подразумевает выполнение реваскуляризации каротидного бассейна головного мозга и миокарда в течение одного нар-

коза. Гибридное вмешательство выполняется с использованием эндоваскулярных и открытых хирургических технологий в рамках одного наркоза, одного дня или одной госпитализации (в условиях специально оборудованной гибридной операционной) [3].

Ключевым недостатком поэтапной стратегии лечения является возможность негативного влияния целого ряда объективных и субъективных факторов на доступность второго этапа реваскуляризации (головного мозга или миокарда). Под доступностью подразумевается выполнение запланированного объема хирургического лечения.

Процесс ожидания пациентами второго этапа лечения может осложниться неблагоприятными ишемическими кардиоваскулярными событиями (фатальными и нефатальными), в т.ч. и со стороны неоперированного артериального сосудистого бассейна. Или же пациент может не явиться на запланированный второй этап хирургической коррекции вследствие низкой комплаентности к назначенному лечению, проживания в отдаленном регионе от федеральных центров, выполняющих высокотехнологичные операции. Проведенное исследование пациентов, которым выполнялась поэтапная и гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда в объеме каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) продемонстрировало, что в группе поэтапного вмешательства 17,7% пациентам не был выполнен тот или иной этап лечения. Основными причинами этого были изменение тактики реваскуляризации в связи с отрицательной динамикой состояния больного (53,5% случаев), неявка пациента на очередной этап лечения вследствие субъективных факторов (25,8%). В то же время в группе гибридной реваскуляризации хирургической коррекции одного из артериальных бассейнов не получили только 7% пациентов. Во всех случаях причиной невыполнения реваскуляризации стали технические сложности при проведении процедур. Таким образом, применение гибридного метода реваскуляризации миокарда и головного мозга явилось превентивным по отношению к субъективным и объективным факторам, затрудняющим получение пациентами полного объема запланированной реваскуляризации [4].

В 2010г в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева академик РАН Бокерия Л. А. с коллегами, проведя анкетирование пациентов, выявили нерешенность многих проблем, которые напрямую снижали доступность высокотехнологичной медицинской помощи¹. Основ-

ными причинами были длительность и сложность в оформлении документов для получения квоты на лечение, а также необходимость прохождения значительного числа медицинских исследований для госпитализации [5].

В другом исследовании академик РАН Бокерия Л. А. и др. выявили прямую зависимость доступности лечения от удаленности клиник, оказывающих специализированную помощь, на примере пациентов с врожденными пороками сердца [6]. Нехватка профильных специалистов, нерентабельность организации кардиологической помощи в малонаселенных пунктах, длительность ожидания приема по записи, проблемы с транспортом снижают мотивацию пациентов для получения полноценного лечения.

В своей работе Белова С. А. и др. отмечают, что повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) благоприятно влияют на выживаемость².

Таким образом, изучение факторов, влияющих на доступность реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением ВСА и КА, имеет важное практическое значение.

Цель исследования — анализ факторов, влияющих на доступность реваскуляризации головного мозга и миокарда посредством одномоментного ЧКВ и КЭЭ.

Материал и методы

Исследование построено на ретроспективном анализе выборки из 263 пациентов с атеросклеротическим поражением КА и ВСА, которым за период 2011-2017гг были выполнены процедуры реваскуляризации миокарда и головного мозга с помощью ЧКВ и КЭЭ. Выбор тактики лечения (гибридная или поэтапная) определялся мультидисциплинарной командой в соотношении 1:1. Первая группа пациентов была представлена поэтапными вмешательствами в различной последовательности (КЭЭ и ЧКВ, n=133). Вторая группа — гибридными вмешательствами (КЭЭ + ЧКВ, n=130). Детальное описание выборки пациентов и результаты их лечения представлены в ранее опубликованной статье [4].

Проведенный ранее анализ факторов неблагоприятного прогноза (развитие у пациента одного или нескольких значимых кардиоваскулярных событий на протяжении периода наблюдения, таких как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная незапланированная реваскуляризация) у пациентов после реваскуляризации головного мозга и миокарда (КЭЭ и ЧКВ) выявил, что такие факторы, как отсутствие хронической обструктивной болезни легких, стенокардии высокого функцио-

¹ Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В. и др. Мнение пациентов о доступности кардиохирургического лечения. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010;11(S3):201.

² Белова С. А., Москвичева М. Г., Лукин О. П. и др. Анализ заболеваемости и уровня доступности оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным ишемической болезнью сердца в Челябинской области. Современные проблемы науки и образования. 2014;(2):306.

Таблица 1

Факторы, влияющие на доступность реваскуляризации миокарда и головного мозга

Клинические факторы	Доступность реваскуляризации		ОШ [95% ДИ]	p
	При наличии фактора, n (%)	Без фактора, n (%)		
Факторы, повышающие доступность реваскуляризации				
Тактика гибридного хирургического вмешательства	121 (93%)	110 (83%)	2,81 [1,24-6,36]	0,0127
Тактика: ЧКВ, затем КЭЭ	228 (97%)	3 (10%)	329,33 [77,04-1407,82]	1,5×10 ⁻⁶
Кровоток после стентирования (TIMI 3), успешное ЧКВ	229 (96%)	2 (8%)	251,90 [51,41 -1234,29]	2,6×10 ⁻⁵
Имплантация коронарного стента с лекарственным покрытием	120 (98%)	111 (79%)	16,22 [3,76-69,92]	0,0002
Радиальный (лучевой) доступ при стентировании	191 (96%)	40 (63%)	12,20 [5,23-28,46]	2,7×10 ⁻⁶
Факторы, снижающие доступность реваскуляризации				
Поражение 3-х артериальных бассейнов со степенью стенозов >50%	57 (80%)	174 (91%)	0,42 [0,20-0,90]	0,0257
ЧКВ в анамнезе	31 (78%)	200 (90%)	0,40 [0,17-0,94]	0,0346
Снижение фракции выброса ЛЖ <50%	11 (73%)	220 (89%)	0,35 [0,12-0,99]	0,0461
Поражение СтЛКА	2 (50%)	229 (88%)	0,13 [0,02-0,98]	0,0462
Одинок проживающие пациенты	102 (82%)	129 (93%)	0,36 [0,16-0,80]	0,0113
Тактика поэтапного хирургического вмешательства	110 (83%)	121 (93%)	0,36 [0,16-0,81]	0,0127
Тактика: КЭЭ затем ЧКВ	36 (68%)	195 (93%)	0,16 [0,07-0,36]	3,4×10 ⁻⁶
Кровоток после стентирования (TIMI 0-1) не успешное/осложненное ЧКВ	1 (8%)	230 (92%)	0,01 [0,00-0,07]	4,2×10 ⁻⁵
Резидуальный (остаточный) SYNTAX Score >9 баллов	41 (76%)	190 (91%)	0,32 [0,17-0,58]	0,0002
Экстренные госпитализации в отдаленном периоде	32 (78%)	165 (90%)	0,39 [0,16-0,94]	0,0360
Повторное незапланированное ЧКВ КА в отдаленном периоде	3 (60%)	192 (88%)	0,20 [0,03-1,24]	0,0814

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КА — коронарная(-ые) артерия(-и), КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, Score — шкала, SYNTAX — The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

нального класса, хронической болезни почек, ОНМК в анамнезе, а также одно- и двустороннее поражение ВСА, низкие показатели хирургического риска по шкале EuroScore II (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) <1,5, комплаентность, использование лучевого доступа при ЧКВ, повышали вероятность благоприятного исхода.

Настоящее исследование проведено с целью выявления факторов, влияющих на доступность реваскуляризации миокарда и головного мозга посредством КЭЭ и ЧКВ у пациентов с сочетанным поражением КА и ВСА. Исследование проведено с соблюдением этических принципов и конфиденциальности.

Для моделирования прогноза доступности реваскуляризации миокарда и головного мозга использовался модуль "Нелинейное оценивание" (Nonlinear estimation) с функцией Quick logit regression пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0. Процедура моделирования проводилась методом пошагового включения предикторов доступности в анализ (forward stepwise). Для анализа факторов доступности и создания прогностической модели для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации головного мозга и миокарда с использованием ЧКВ и КЭЭ была построена модель бинарной логистической регрессии. Далее для каждой модели логистической регрессии был проведен ROC-анализ, на основании которого оценивалось качество модели (площадь под кривой, статистическая значимость) и определялись значения отсечения (cut-off) для факторов. ROC-анализ проведен для таких переменных, как смерть, благоприятный (неблагоприятный) исход и доступность реваскуляризации

в общей выборке пациентов и в зависимости от хирургической стратегии. Значения $p \leq 0,05$, в случае необходимости скорректированные с учетом поправки на множественные сравнения, признавались статистически значимыми. Для пациента полученная вероятность от 0,5 до 1,0 указывает на прогноз доступности реваскуляризации, а от 0,0 до 0,49 — на невыполнение реваскуляризации.

В результате применения данного метода моделирования были получены логистические классификационные модели оценки вероятности доступности реваскуляризации.

Результаты

В обеих группах были зафиксированы случаи неполной реваскуляризации по разным причинам, а также в небольшом количестве пациенты не получили ни одного из предполагаемых вмешательств. Эти пациенты представляли особый интерес для анализа. В группе поэтапного вмешательства без реваскуляризации миокарда остались 16 (12%) из 133 пациентов. В отдаленном периоде у 7 (43,8%) из них было выявлено нарастание функционального класса стенокардии, тогда как у 3 (18,8%) пациентов развился фатальный ИМ. Реваскуляризацию головного мозга не получили 4 (3%) пациента. Ни одну из планированных реваскуляризаций не получили 3 (2,3%) пациента, из которых у одного имел место летальный исход в результате повторного

ОНМК. Таким образом, тот или иной этап реваскуляризации не был выполнен >17% пациентов. Основными причинами этого явились такие объективные и субъективные причины, как изменение тактики реваскуляризации одного из бассейнов в связи с состоянием больного (53,5% случаев); неявка пациента на очередной этап лечения (25,8% случаев); изменение тактики в пользу консервативной; технические трудности и высокий риск выполнения манипуляции (17,7% случаев).

В группе гибридной реваскуляризации также были зафиксированы случаи невыполнения того или иного этапа. Реваскуляризация миокарда не была выполнена у 5 (3,8%) из 130 пациентов. В 1 (0,8%) случае пациент не получил реваскуляризацию головного мозга. В 3 (2,3%) случаях тактика гибридной реваскуляризации не была реализована в целом.

Информация о состоянии здоровья и событий отдаленного периода была получена только у 85,1% (222 человека) пациентов, с остальными пациентами связаться не удалось. Однако клинические характеристики пациентов с неустановленным контактом не отличались от пациентов, вошедших в окончательный анализ.

В таблице 1 приведены клинические, анатомо-ангиографические и периоперационные факторы, оказавшие статистически значимое влияние на доступность реваскуляризации миокарда и головного мозга в исследуемой когорте пациентов при использовании ЧКВ и КЭЭ в поэтапном и гибридном варианте. Из выявленных в ходе ROC-анализа предикторов благоприятного исхода для моделирования его прогноза были отобраны следующие показатели, для которых отношение шансов (ОШ) было статистически значимо: кровоток после стентирования TIMI 3 — норма ($p=2,6 \times 10^{-5}$); радиальный (лучевой) доступ при стентировании ($p=2,7 \times 10^{-6}$); имплантация коронарного стента с лекарственным покрытием ($p=0,0002$); тактика гибридного хирургического вмешательства ($p=0,0127$); МФА (поражение 3 бассейнов >50%) ($p=0,0257$); ЧКВ в анамнезе ($p=0,0346$); функция ЛЖ: умеренно снижена 49-40% ($p=0,0461$); поражение ствола левой КА (СтЛКА) ($p=0,0462$).

С помощью метода обратного пошагового анализа (backward stepwise) была получена наиболее эффективная модель со следующими характеристиками: $\chi^2=155,09$; $p<0,1 \times 10^{-6}$. Она включила в себя следующие переменные: Тактика (0 — поэтапная; 1 — гибридная); СтЛКА + поражение 1 КА (0 — нет; 1 — да); Вид стента (0 — нет; 1 — с покрытием); Кровоток после стентирования (TIMI) (0 — нет; 1 — норма); Двойная антиагрегантная терапия (0 — нет; 1 — да); Более 1 мес. между этапами (0 — нет; 1 — да). Математическое выражение модели имеет следующий вид:

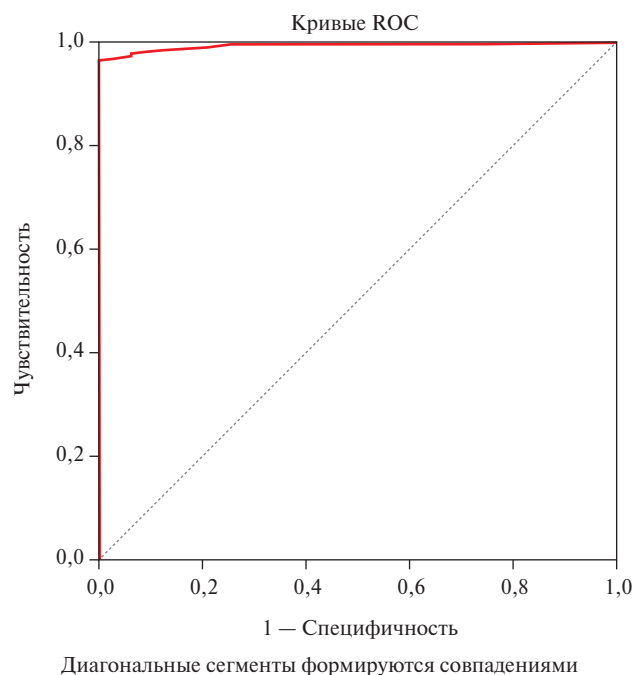


Рис. 1 Результаты проверки качества созданной модели методом ROC-анализа.

$$Y = -6,89943 + 4,767921 \times \text{"Тактика"} - 4,921912 \times \text{"СтЛКА + 1"} + 1,259915 \times \text{"ВидСтента"} + 2,680359 \times \text{"Кровоток после стентирования (TIMI)"} + 3,880674 \times \text{"Двойная антиагрегантная терапия"} + 6,696877 \times \text{"БолееМесМеждуЭтап"}.$$

По результатам проверки модели с помощью ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,994 (95% ДИ: 0,986-1,000), $p=2,1 \times 10^{-5}$ (рисунок 1).

В результате верификации модели на пациентах, получивших реваскуляризацию головного мозга и миокарда, выяснилось, что ее общая информативность составила 97,3%. Классификация случаев по соответствию наблюдаемого и расчетного исхода показала 90,6%-ую специфичность и 98,3%-ую чувствительность для доступности реваскуляризации.

Обсуждение

В ходе статистического анализа выявлено, что к факторам, увеличивающим доступность реваскуляризации, относятся тактика гибридного хирургического вмешательства, успешно выполненное ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием и кровотоком после стентирования TIMI 3, радиальный доступ при выполнении ЧКВ.

Тактика гибридного вмешательства в проведенном исследовании повышала доступность реваскуляризации, т.к. исключала неявку пациента на очередной этап лечения по объективным или субъективным причинам, и позволяла предотвратить неблагоприятные кардиоваскулярные события в течение периода ожидания второго этапа лечения

и, снижая вероятность пересмотра тактики в связи с изменением клинического статуса пациента, избавляла пациента от избыточной документальной волокиты при подготовке к очередной госпитализации. Работы Пузряка П. Д., Базылева В. В., а также результаты наших исследований доказали более высокую доступность и лучшие результаты реваскуляризации при одномоментном подходе к лечению пациентов с сочетанным поражением нескольких артериальных бассейнов [4, 7, 8].

Успешно выполненное ЧКВ с кровотоком после процедуры TIMI 3 увеличивали доступность реваскуляризации головного мозга посредством снижения выраженности коронарного атеросклероза (резидуальный SYNTAX Score) и нивелирования кардиальных рисков при последующей КЭЭ³. В работе Ганюкова В. И. и др. при исследовании группы пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST при многососудистом поражении было отмечено, что одномоментное стентирование пораженных КА повышает доступность следующего этапа реваскуляризации [9].

Имплантация коронарного стента с лекарственным покрытием увеличивала доступность последующей реваскуляризации за счет снижения рисков рестеноза и сохранения просвета сосуда в стентированном сегменте, что, в свою очередь, влияет на выживаемость пациентов, их клинический статус и позволяет провести очередной этап вмешательства на другом артериальном бассейне⁴. Исследование академика Алекина Б. Г. показало, что коронарная ангиопластика со стентированием с использованием стентов с лекарственным покрытием у больных ИБС значительно улучшала функциональное состояние пациентов [10].

Согласно европейским рекомендациям, радиальный (лучевой) доступ при ЧКВ, в отличие от бедренного, является наиболее предпочтительным и безопасным в отношении развития риска ишемических и геморрагических осложнений [11], что, таким образом, повышает доступность выполнения реваскуляризации. Действительно, факт развития кровотечения, часто ассоциированного с бедренным доступом для выполнения ЧКВ, может влиять на исходы и доступность последующих этапов реваскуляризации не только посредством самого факта

кровотечения с соответствующими осложнениями, но и изменениями в схемах медикаментозного сопровождения ЧКВ, досрочной отмены двойной антитромбоцитарной и/или антикоагулянтной терапии [3].

Проведенный статистический анализ позволил выявить и факторы, снижающие доступность реваскуляризации. К ним были отнесены такие, как МФА с поражением трех сосудистых бассейнов >50%, ЧКВ в анамнезе, снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) <50%, любое поражение СтЛКА. Кроме того, показал свою негативную роль в отношении доступности реваскуляризации и факт одинокого проживания пациентов. Из периоперационных факторов доступность снижали такие факторы, как тактика поэтапной реваскуляризации, выполнение первым этапом КЭЭ, неуспешное/осложненное ЧКВ с кровотоком после процедуры TIMI 0-1, резидуальный SYNTAX Score >9 баллов, отражающий выраженность коронарного атеросклероза. Из факторов отдаленного периода наблюдения доступность ухудшали экстренная госпитализация и повторное незапланированное ЧКВ КА.

Поражение трех сосудистых бассейнов со степенью стенозов >50% указывает на повышенный риск неблагоприятных ишемических кардиоваскулярных событий. Такие пациенты в связи с потребностью в многоэтапной хирургической коррекции пораженных артериальных бассейнов имеют и более высокие риски отдельных хирургических этапов. Все это также может явиться причиной отказа, отсрочки или невозможности проведения лечения [1].

ЧКВ в анамнезе, поражение СтЛКА и снижение фракции выброса ЛЖ <50% свидетельствуют о более тяжелом, прогрессивном течении ИБС, наличии постинфарктного кардиосклероза⁵. В таких ситуациях снижение доступности реваскуляризации может быть связано с повышенными хирургическими рисками и осложнениями в ходе реваскуляризации [12].

Что касается одиноко проживающих пациентов, то снижение доступности реваскуляризации в данном случае может быть связано с низкой мотивацией и приверженностью к назначаемому лечению, небрежному отношению к своему здоровью и отсутствием контроля со стороны родственников [4, 13, 14].

К периоперационным факторам, отрицательно влияющим на доступность, отнесены и такие параметры, как неуспешное/осложненное ЧКВ с кро-

³ Голощапов-Аксенов Р. С., Лебедев А. В., Обидин А. В. и др. Одномоментное стентирование правой и крупных ветвей левой коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2009;19:21.

⁴ Мазаев В. П., Комков А. А., Рязанова С. В. Развитие рестенозов в коронарных артериях на поздних сроках после чрескожных коронарных вмешательств при имплантации голометаллических или покрытых лекарством стентов в зависимости от клинических данных и факторов риска. Современные проблемы науки и образования. 2017;(4):51.

⁵ Емельянов А. В., Ширияев А. А., Васильев В. П. и др. Хирургическое лечение ИБС у пациентов, ранее перенесших стентирование коронарных артерий: непосредственные результаты. В книге: Кардиология 2017: лечить не болезнь, а больного. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции, 57 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса. 2017:51-52.

вотоком после процедуры TIMI 0-1 и резидуальный SYNTAX Score >9 баллов. Эти критерии свидетельствуют об исходно выраженном многососудистом поражении коронарного русла и агрессивном течении атеросклероза, которые, в свою очередь, выступают препятствием или повышают риски развития осложнений при проведении реваскуляризации. В своей работе Мухин А. С. и др. подтвердили, что высокий SYNTAX Score является одним из основных предикторов развития осложнений после проведенного ЧКВ [15].

Поэтапная тактика снижала доступность реваскуляризации за счет влияния объективных и субъективных факторов, неявки пациентов на очередной этап лечения, пересмотра тактики лечения или развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий между этапами реваскуляризации [4, 15]. Выполнение первым этапом КЭЭ, снижало доступность реваскуляризации за счет рисков развития ИМ в пери- или послеоперационном периоде, что, в свою очередь, препятствовало проведению второго этапа лечения или повышало его риски. В работе Гаибова А. Д. и др. подтверждено, что выполнение КЭЭ при выраженном поражении коронарного русла увеличивало риски неблагоприятного исхода [16].

В отдаленном периоде необходимость в экстренных госпитализациях или выполнении повторного ЧКВ свидетельствует о концентрации факторов риска ишемических осложнений, неуспешно проведенной первичной процедуры, неполном объеме реваскуляризации миокарда, низкой комплаентности пациентов к медикаментозной терапии, и возможных осложнениях при проведении повторной реваскуляризации. Все это также отрицательно влияло на доступность последующих этапов реваскуляризации [16].

С экономической точки зрения сама процедура гибридной реваскуляризации в объеме ЧКВ КА и КЭЭ является дорогостоящей и доступна крупным центрам, осуществляющим высокотехнологическую медицинскую помощь. Однако превентивный эффект в отношении развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий со стороны измененных артерий, а также сокращения числа госпитализаций и койко-дней в послеоперационном периоде, вероятно, может делать процедуру гибридной реваскуляризации экономически более

выгодным и перспективным методом лечения при сочетанном поражении нескольких артериальных бассейнов. Поэтому требуются дальнейшие исследования для обоснования медико-экономической целесообразности данного способа лечения.

Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе вопросы изучения факторов, влияющих на доступность реваскуляризации при поражении нескольких артериальных бассейнов, не до конца изучены, а проблема оценки влияния и выбора оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда и головного мозга сохраняет свою актуальность и требует дальнейших исследований.

Заключение

Важным результатом настоящей работы является комплексный анализ клинико-демографических, анатомо-ангиографических и периоперационных факторов, который позволил выявить предикторы, в той или иной мере влияющие на доступность реваскуляризации при сочетанном поражении нескольких артериальных бассейнов на примере пациентов со значимыми стенозами КА и каротидных артерий при использовании ЧКВ и КЭЭ.

Полученные данные подтвердили преимущество гибридной стратегии реваскуляризации над поэтапной посредством обеспечения большей доступности этапов реваскуляризации. Факторами, увеличивающими доступность реваскуляризации, оказались и успешно выполненное ЧКВ, имплантация стента с лекарственным покрытием, радиальный доступ при выполнении ЧКВ.

Предикторами, снижающими доступность реваскуляризации, стали такие, как МФА с поражением трех сосудистых бассейнов >50%, ЧКВ в анамнезе, снижение функции ЛЖ, поражение СтЛКА, одинокое проживание пациентов, тактика поэтапной реваскуляризации, выполнение первым этапом КЭЭ, неуспешное/осложненное ЧКВ с кровотоком после процедуры TIMI 0-1, резидуальный SYNTAX Score >9 баллов, экстренная госпитализация и повторное незапланированное ЧКВ в отдаленном периоде.

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

Литература/References

1. Danilovich AI, Tarasov RS. Revascularization of the brain and myocardium in multifocal atherosclerosis: a modern view of the problem. Circulatory pathology and cardiac surgery. 2019;23(4):26-36. (In Russ.) Данилович А. И., Тарасов Р. С. Реваскуляризация головного мозга и миокарда при мультифокальном атеросклерозе: современный взгляд на проблему. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(4):26-36. doi:10.21688/1681-3472-2019-4-26-36.
2. Horev NG, Ermolin PA, Sokolov AV, et al. Surgical treatment of patients with combined atherosclerotic lesions of the carotid and coronary arteries. Scientific and practical medical Journal "Scientist". 2018;9(1):61-7. (In Russ.) Хорев Н. Г., Ермолин П. А., Соколов А. В. и др. Хирургическое лечение больных с сочетанным атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий. Научно-практический медицинский журнал "Scientist". 2018;9(1):61-7. doi:10.31684/2541-8475.2018.1(9).61-67.

3. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Zotikov AE, et al. Results of various treatment strategies for patients with combined lesions of the internal carotid and coronary arteries. *Endovascular surgery*. 2021;8(2):144-53. (In Russ.) Алекян Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е., и др. Результаты различных стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением внутренних сонных и коронарных артерий. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(2):144-53. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-144-153.
4. Danilovich AI, Tarasov RS. Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(1):42-51. (In Russ.) Данилович А.И., Тарасов Р.С. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(1):42-51. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.
5. Morov OV, Chernichenko AV, Khasanov RSh. Availability of radiotherapy in modern conditions of specialized treatment of cancer patients. *Oncology. Journal them. P.A. Herzen*. 2016;5(6):65-70. (In Russ.) Моров О.В., Черниченко А.В., Хасанов Р.Ш. Доступность радиотерапии в современных условиях специализированного лечения онкологических больных. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(6):65-70. doi:10.17116/onkolog20165665-70.
6. Bokeria LA, Milievskaya EB, Krupyanko SM, Manerova OA. Geographic accessibility of cardiac care to patients after surgical treatment of congenital heart defects. *Electronic scientific journal "Social aspects of public health"*. 2014; 2014;38(4):3. (In Russ.) Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Манерова О.А. Географическая доступность кардиологической помощи пациентам после хирургического лечения врожденных пороков сердца. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014;38(4):3.
7. Puzdryak PD, Shlomin VV, Bondarenko PB, et al. Comparison of the results of hybrid and open surgical treatment of multilevel lesions of the arteries of the lower extremities. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(3):227-34. (In Russ.) Пуздряк П.Д., Шломин В.В., Бондаренко П.Б. и др. Сравнение результатов гибридного и открытого хирургического лечения многоуровневого поражения артерий нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(3):227-34. doi:10.17116/kardio201912031227.
8. Bazylev VV, Rosseikin EV, Shmatkov MG, et al. Results of one-stage open and hybrid surgeries for lesions of the coronary and carotid regions. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(4):33-8. (In Russ.) Базылев В.В., Россейкин Е.В., Шматков М.Г. и др. Результаты одномоментных открытых и гибридных операций при поражении коронарного и каротидного бассейнов. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):33-8.
9. Tarasov RS, Ganyukov VI, Popov VA, et al. Influence of the timing of complete revascularization on the results of treatment of patients with myocardial infarction and ST segment elevation in multivessel coronary disease. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(4):14-20. (In Russ.) Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Попов В.А. и др. Влияние сроков полной реваскуляризации на результаты лечения пациентов с инфарктом миокарда и элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(4):14-20.
10. Bokeria LA, Buziashvili Yul, Alekyan BG, et al. Efficiency and immediate postoperative results of coronary artery stenting in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Bulletin of the NCSSH them. A.N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2006;7(5):58-65. (In Russ.) Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Алекян Б.Г. и др. Эффективность и ближайшие послеоперационные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2006;7(5):58-65.
11. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
12. Komarov AL, Ilyushchenko TA, Shakhmatova OO, et al. Comparative effectiveness of conservative and invasive treatment of patients with stable coronary heart disease (according to the results of a five-year prospective follow-up). *Kardiologiya*. 2012;52(8):4-14. (In Russ.) Комаров А.Л., Илющенко Т.А., Шахматова О.О. и др. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;52(8):4-14.
13. Lee YM, Kim RB, Lee HJ, et al. Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health related quality of life in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2018;16(1):100. doi:10.1186/s12955-018-0921-z.
14. Shepeleva EA, Lapteva NM, Mukhorina AK, et al. Socio-demographic factors of adherence to treatment in atrial fibrillation: a psychologist's view. *Modern foreign psychology*. 2019;8(3):78-87. (In Russ.) Шепелева Е.А., Лаптева Н.М., Мухорина А.К. и др. Социально-демографические факторы приверженности к лечению при фибрилляции предсердий: взгляд психолога. *Современная зарубежная психология*. 2019;8(3):78-87. doi:10.17759/jmfp.2019080309.
15. Mukhin AS, Ivanova YaA, Fedorov SA. Predictors of complications in the early and late period in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after endovascular treatment. *Moscow surgical Journal*. 2019;6(70):35-40. (In Russ.) Мухин А.С., Иванова Я.А., Федоров С.А. Предикторы развития осложнений в ранний и отдаленный период у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после проведенного эндоваскулярного лечения. *Московский хирургический журнал*. 2019;6(70):35-40. doi:10.17238/issn2072-3180.2019.6.35-40.
16. Gaibov AD, Sultanov DD, Nematzoda O, et al. Results of the first experiment of simultaneous revascularization of the myocardium and brain. *Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan*. 2021;11(3-39):10-23. (In Russ.) Гаибов А.Д., Султанов Д.Д., Нематзода О. и др. Результаты первого опыта одномоментной реваскуляризации миокарда и головного мозга. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана*. 2021;11(3-39):10-23. EDN: JZTFGN.

Значение стандартной и спекл-трекинговой эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа

Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Изучить наличие и характер взаимосвязей между эхокардиографическими параметрами функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) и показателями углеводного обмена, а также оценить возможность применения метода спекл-трекинговой эхокардиографии (СТЭ) в ранней диагностике субклинической дисфункции миокарда ЛЖ при сахарном диабете (СД) 2 типа у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. В исследование было включено 120 человек обоего пола в возрасте от 45 до 75 лет. Пациенты были разделены на три группы: 1 — с СД 2 типа (n=53), 2 — с предиабетом (n=20), 3 — контрольная, без нарушений углеводного обмена (n=47). Всем участникам была проведена трансторакальная двухмерная эхокардиография с оценкой стандартных показателей систолической и диастолической функции сердца, а также количественных параметров СТЭ. Кроме того, всем участникам проводилась лабораторная диагностика нарушений углеводного обмена, включавшая определение в крови уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулина, С-пептида и расчет индекса инсулинорезистентности.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа в сравнении с контрольной группой статистически значимо отличались показатели диастолической функции миокарда: меньшее значение отношения соотношения скорости трансмитрального потока в раннюю и позднюю диастолу (Е/А), отношение скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к скорости движения митрального кольца (Е/е'), скорости движения митрального кольца (е') и более высокое время изоволюмического расслабления (IVRT), а также время замедления ранне-диастолического потока (DT). По результатам многофакторного анализа, независимым предиктором развития диастолической дисфункции оказался не только СД 2 типа, но и предиабет. Фракция выброса ЛЖ (по Simpson) у всех участников исследования сохранена. У пациентов с СД 2 типа в сравнении с контролем, по данным СТЭ, выявлено снижение глобальной продольной деформации (ГПД), увеличение апикальной ротации, а также скручивания миокарда ЛЖ. В многомерном регрессион-

ном анализе уровень HbA_{1c} имел обратную связь с ГПД и явился независимым предиктором снижения ГПД, а достоверным предиктором изменения скручивания, апикальной и базальной ротации была длительность СД. При этом ГПД и скручивание ЛЖ имели высокую чувствительность в определении снижения Е/А, е'/а', е', повышения IVRT.

Заключение. У пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний выявлены субклинические признаки диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации ЛЖ; систолическая дисфункция при сохраненной фракции выброса ЛЖ проявилась снижением ГПД, а также увеличением апикальной ротации и скручивания миокарда ЛЖ, выявленных с помощью СТЭ. Выраженность бессимптомной систоло-диастолической дисфункции ЛЖ была ассоциирована со степенью тяжести нарушения обмена глюкозы и длительностью СД.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, спекл-трекинговая эхокардиография, глобальная продольная деформация, скручивание и ротация миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/11-2022

Рецензия получена 29/11-2022

Принята к публикации 15/12-2022



Для цитирования: Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Драпкина О. М. Значение стандартной и спекл-трекинговой эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3478. doi:10.15829/1728-8800-2023-3478. EDN ATZOMX

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: utinatat@gmail.com

[Утина Т. Г.* — врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-9210-416X, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Корсунский Д. В. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0306-6139, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes

Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between echocardiographic parameters of left ventricular (LV) function and carbohydrate metabolism indicators, as well as to evaluate value of speckle-tracking echocardiography (STE) in the early diagnosis of subclinical LV dysfunction in type 2 diabetes (T2D) in individuals without clinical manifestations of cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. The study included 120 people of both sexes aged 45 to 75 years. Patients were divided into three following groups: 1 — with T2D (n=53), 2 — with prediabetes (n=20), 3 — control, without carbohydrate metabolism disorders (n=47). All participants underwent transthoracic two-dimensional echocardiography with an assessment of standard systolic and diastolic parameters, as well as quantitative STE indicators. In addition, all participants underwent laboratory diagnostics of carbohydrate metabolism disorders, which included the determination of blood fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), insulin, and C-peptide, as well as insulin resistance index estimation.

Results. In patients with T2D, in comparison with the control group, diastolic function parameters were significantly different as follows: a lower value of early to late diastolic transmitral flow velocity (E/A) ratio, the ratio of early transmitral flow velocity to early diastolic mitral annulus velocity (E/e'), mitral annular velocity (e') and higher isovolumic relaxation time (IVRT), as well as early diastolic flow deceleration time (DT). According to multivariate analysis, not only T2D, but also prediabetes was an independent predictor of diastolic dysfunction. The Simpson's LV ejection fraction was preserved in all study participants. In patients with T2D, in comparison with the control, according to STE, a decrease in global longitudinal strain (GLS), an increase in apical rotation, and also LV twist were revealed. In a multivariate regression analysis, the HbA_{1c} level had an inverse relationship with GLS and was an independent predictor of its decrease, and the T2D duration was a significant predictor of twisting changes, apical and basal rotation.

At the same time, GLS and LV twist had a high sensitivity in determining the decrease in E/A, e'/a', e', as well as the increase in IVRT.

Conclusion. In patients with T2D without CVD manifestations, subclinical signs of diastolic dysfunction were revealed, such as delayed LV relaxation; systolic dysfunction with preserved ejection fraction was manifested by a decrease in GLS, as well as an increase in apical rotation and LV twisting, identified by STE. The severity of asymptomatic LV systolic-diastolic dysfunction was associated with the severity of glucose metabolism disorders and T2D duration.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic cardiomyopathy, heart failure, speckle tracking echocardiography, global longitudinal strain, myocardial twist and rotation.

Relationships and Activities: none.

Utina T. G.* ORCID: 0000-0002-9210-416X, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Korsunsky D. V. ORCID: 0000-0003-0306-6139, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

utinatat@gmail.com

Received: 14/11/2022

Revision Received: 29/11/2022

Accepted: 15/12/2022

For citation: Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Drapkina O. M. Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3478. doi:10.15829/1728-8800-2023-3478. EDN ATZOMX

АГ — артериальная гипертензия, ГПД — глобальная продольная деформация, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, ДФ — диастолическая функция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СТЭ — спекл-трекинг эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, А — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, e' — скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу (средняя между медиальной и латеральной частями), DT — время замедления раннедиастолического потока, IVRT — время изовольмического расслабления, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — индекс ИР (Homeostasis model assessment of insulin resistance), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сахарный диабет приводит к развитию диабетической кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности.

Что добавляют результаты исследования?

- Продемонстрирована связь тяжести и длительности нарушений углеводного обмена со степенью выраженности нарушения функции миокарда.
- Продемонстрирована значимость спекл-трекинг эхокардиографии в ранней диагностике субклинической дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа, что может способствовать предотвращению или задержке развития симптоматической сердечной недостаточности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Diabetes leads to diabetic cardiomyopathy and heart failure.

What might this study add?

- The relationship of the severity and duration of carbohydrate metabolism disorders with myocardial dysfunction severity has been demonstrated.
- The significance of speckle-tracking echocardiography in the early diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction in type 2 diabetes has been demonstrated, which can help prevent or delay the development of symptomatic heart failure.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД). Обсервационные исследования пациентов с СД, преимущественно 2 типа (СД-2), выявили в ~2-4 раза больший риск развития хронической СН по сравнению с лицами без СД [1, 2]. Еще во Фремингемском исследовании было показано, что СД связан с почти 2,4-кратным увеличением риска развития СН у мужчин и 5-кратным у женщин, даже после корректировки на такие факторы, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и дислипидемия [3].

По мнению большинства авторов, для больных СД, независимо от их клинического статуса, типична диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) при сохраненной систолической функции [4, 5]. Стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) обеспечивает точную и воспроизводимую диагностику ДД, в т.ч. на начальной бессимптомной стадии. Возможности общепринятой оценки систолической функции с помощью методики расчета фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону в диагностике ранних субклинических изменений сократимости миокарда представляются недостаточными. Новая методика отслеживания во время сердечного цикла траектории движения (трекинга) акустических маркеров миокарда (спеклов) дает более целостное представление о механике сокращения.

Цель настоящего исследования — оценить возможность применения методики стандартной двухмерной ЭхоКГ и ее опции спекл-трекинга в ранней диагностике субклинической диабетической дисфункции миокарда ЛЖ при СД-2 у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

В одномоментное исследование после скрининга было включено 120 человек обоего пола в возрасте 45-75 лет без клинических проявлений ССЗ. Скрининг включал сбор анамнеза, изучение медицинской документации, объективный осмотр. Лица, имевшие симптомы и/или анамнез тяжелых соматических заболеваний и ССЗ, в т.ч. АГ 2 и 3 ст., прием комбинированной антигипертензивной терапии, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС, заболевания периферических артерий, СН, пороки сердца, клинически значимые нарушения ритма и проводимости, не включались в исследование. На этапе скрининга регистрировались и оценивались электрокардиограмма (ЭКГ), клинический и биохимический анализы крови, проба с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE) с целью исключения признаков ишемии миокарда. Значимые отклонения в анализах крови, нарушения ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ, положительная проба с физической нагрузкой были критериями невключения в исследование. Также оценивались факторы риска

сердечно-сосудистых осложнений (ССО): пол, возраст, наличие дислипидемии, АГ, избыточной массы тела, курение, а также уровень физической активности. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/невключения по итогам проведенного скрининга, были выполнены трансторакальная ЭхоКГ с последующим анализом движения миокарда в различных плоскостях с помощью методики спекл-трекинговой ЭхоКГ (СТЭ). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, и все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторная диагностика. Определение уровня глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), проведение перорального глюкозотолерантного теста с определением ГПН и гликемии через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды для лиц, не имеющих в анамнезе СД и с уровнем ГПН <7,0 ммоль/л. Определение в крови уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида; оценка инсулинорезистентности (ИР) с подсчетом индекса ИР HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: ИРИ (мкЕд/мл) × ГПН (ммоль/л) / 22,5. При индексе HOMA-IR >2,2 диагностировалась ИР.

ЭхоКГ. Трансторакальная 2D ЭхоКГ проводилась по стандартной методике на приборе Philips IE-33 (Нидерланды) с оценкой индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, индекса объема левого предсердия (ИОЛП), ФВ ЛЖ. Определялись показатели диастолической функции (ДФ) ЛЖ: по данным трансмитрального кровотока определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А) и их соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT), а также время замедления ранне-диастолического потока (DT); методом тканевой доплерографии измеряли максимальную скорость диастолических волн, соответствующих раннему (e') и позднему (a') наполнению ЛЖ, а также оценивался кровоток в легочных венах (S и S/D).

Спекл-трекинговая ЭхоКГ. Проводилась оценка деформации миокарда ЛЖ, ротации, скручивания и раскручивания. Для исследования предварительно были записаны ЭхоКГ данные по стандартной методике в В-режиме с увеличением градации серой шкалы при частоте 60-80 кадров/сек. Полученные изображения в последующем обрабатывались на рабочей станции QLAB (Advanced Ultrasound Quantification Software Release 8.1.2, Philips). В каждой проекции регистрировалось по 3 последовательных сердечных цикла в конце выдоха при задержке дыхания. Время закрытия аортального клапана определялось из 3-камерной позиции ЛЖ в момент закрытия створок аортального клапана. Время от пика зубца R на ЭКГ до закрытия клапанов аорты числилось автоматически.

Статистический анализ. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программного обеспечения SPSS Statistics 26. Для проверки распределения на "нормальность" был использован одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики для количественных переменных, распределенных нормально, представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), для количественных переменных, распределение которых отли-

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

Признак	Все пациенты, n=120	СД-2, n=53	Предиабет, n=20	Контроль, n=47	Значение p
Пол мужской, n (%)	78 (65)	38 (72)	14 (70)	26 (55,3)	0,204
Возраст, лет, M±SD	57±7,9				
Факторы риска ССО					
АГ, n (%)	47 (56,4)	16 (34)	8 (40)	23 (43,4)	0,53
Курение, n (%)	29 (24,2)	16 (34)	3 (15)	10 (18,9)	0,123
Отягощенная наследственность, n (%)	91 (75,8)	35 (74,5)	25 (75)	13 (24)	0,231
ИМТ (кг/м ²), M±SD	28 ±5	30±5	30±5	26±4	0,005
САД (мм рт.ст.), M±SD	129±14,9	132±14,4	131±14,1	124,64±14,5	0,017
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	80±10,2	83,6±11,2	80,7±7,7	77,64±9,2	0,654
Лабораторные показатели					
СКФ (по формуле MDRD), M ср±SD	73,84±13,9	64,5±4,9	71,2±10,1	74,29±13,9	0,107
Общий холестерин (ммоль/л), M±SD	5,89±1,4	5,7±1,5	6,31±1,04	5,85±1,35	—
ХС ЛВП (ммоль/л), M±SD	1,21±0,38	1,09±0,2	1,24±0,2	1,3±0,3	0,003
ХС ЛНП (ммоль/л), M±SD	3,9±1,14	3,69±1,06	4,38±0,9	3,94±1,2	0,102
ТГ (ммоль/л), M±SD	1,5±1,06	2,04±1,3	1,5±0,8	1,24±0,7	0,11
NT-proBNP (пг/мл), M±SD	66±43	73±35	65±33	60±24	<0,001
Медикаментозная терапия					
Статины, n (%)	54 (45)	34 (72,3)	8 (40)	12 (22,6)	<0,001
иАПФ, n (%)	54 (4,2)	29 (61,7)	10 (50,0)	15 (28,3)	0,003
Антагонисты кальция, n (%)	10 (8,3)	5 (10,6)	3 (15,0)	2 (3,8)	0,234
β-блокаторы, n (%)	17 (14,2)	9 (19,1)	5 (25,0)	3 (5,7)	0,05
Аспирин, n (%)	23 (19,2)	17 (36,2)	6 (30,0)	—	<0,001
Метформин, n (%)	17 (23)	14 (29,8)	3 (15)	—	<0,001
Вилдаглиптин, n (%)	53 (73)	33 (70)	20 (100)	—	<0,001

Примечание: значение *p* рассчитано для всех трех групп. АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

чалось от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3).

С целью выявления корреляционных зависимостей были использованы критерий ранговой корреляции Спирмена и коэффициент корреляции Пирсона для непараметрических и параметрических выборок соответственно. Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности развития ДД, а также выявления ГПД $<18\%$ выполнялось при помощи метода логистической регрессии. В многофакторный анализ включались все потенциальные факторы риска развития ДД, в отношении которых по результатам однофакторного анализа получены значимые ($p<0,05$) или близкие к значимым ($p<0,1$) различия между группами. При построении модели использовали прямой метод пошагового включения переменных. Результаты многофакторного анализа представлены в виде отношения шансов и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Была построена ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ДД от значения логистической функции Р моделей возраст и СД-2, а также возраст и предиабет. За отрезную точку порогового значения логистической функции Р принималось значение с максимальной суммой чувствительности и специфичности, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена.

Внутри- и межгрупповые различия в исследуемых показателях считались статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Включенные в исследование пациенты были распределены на 3 группы: 1 — пациенты с СД-2 ($n=53$), 2 — с предиабетом ($n=20$), 3 — контрольная, без нарушений углеводного обмена ($n=47$). Проводилась оценка наличия таких факторов риска ССО, как АГ, курение, ожирение, отягощенная наследственность (семейный анамнез СД и ССЗ). Клиническая характеристика и факторы риска

Таблица 2

Показатели нарушений углеводного обмена у пациентов с СД-2 и предиабетом

Признак	СД-2, n=53	Предиабет, n=20	p
HbA _{1c} (%), M±SD	7,26±0,7	5,23±0,6	<0,001
ГПН (ммоль/л), M±SD	8,1±1,5	5,9±0,5	<0,001
Инсулин (мкЕд/мл), M±SD	11,9±6,9	13,0±14,0	0,661
С-пептид (нг/мл), M±SD	2,6±1,07	2,2±1,4	0,02
Индекс HOMA-IR, M±SD	4,48±3,0	3,39±3,7	0,043

Примечание: ГПН — глюкоза плазмы натощак, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — индекс ИР (Homeostasis model assessment of insulin resistance).

Таблица 3

Функциональные параметры миокарда ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ

Показатель	СД-2 (1 группа)	Предиабет (2 группа)	Контроль (3 группа)	p
Индекс объема левого предсердия, мл/м ² , M±SD	27,5±6,00	30,5±10,4	26,2±5,7	0,143
E/A, усл. ед., M±SD	0,84±0,08	0,89±0,02	1,05±0,2	<0,001 (p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,028)
IVRT, мс, Me [Q1-Q3]	87,8 [82,5; 93,5]	87,9 [81,0; 97,0]	79,4 [70,0; 88,0]	0,001 (p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,013)
DT, мс, M±SD	210±33	205±27	190±24	0,003 (p ₁₋₃ =0,002; p ₂ =0,026)
e', см/с, M±SD	8,64±1,6	8,89±1,8	10,8±3,0	0,001 (p ₁ =0,005; p ₂₋₃ =0,011)
E/e', усл. ед., Me [Q1-Q3]	7,44 [6,02; 8,53]	6,74 [6,19; 8,11]	6,47 [5,37; 7,34]	0,017 (p ₁₋₃ =0,005)
S, см/с, Me [Q1-Q3]	8,8 [8,1; 9,55]	8,7 [7,85; 8,9]	9,6 [8,7; 11,3]	<0,001 (p ₁₋₃ <0,002; p ₂₋₃ =0,002)
S/D, усл. ед., Me [Q1-Q3]	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	p=0,287

Примечание: p — значения для всех трех групп, если не указано иное. СД-2 — сахарный диабет 2 типа, A — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, E — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, e' — скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу (средняя между медиальной и латеральной частями), DT — время замедления раннедиастолического потока, IVRT — время изоволюмического расслабления.

участников исследования представлены в таблице 1. Пациенты с нарушениями углеводного обмена (СД-2 и предиабетом) в сравнении с контрольной группой имели большую массу тела, но не выше ожирения 1 ст. у всех участников, а также более высокое систолическое артериальное давление — в пределах целевых значений на фоне одно-, двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Причем пациенты с СД-2 и предиабетом значительно чаще, чем пациенты контрольной группы, принимали не только ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β-адреноблокаторы, но также статины и аспирин. Большая часть пациентов с СД-2 и предиабетом находилась на терапии вилдаглиптином. Средняя длительность СД-2 составила 3,3±2,4 года. Ни у кого из участников на момент проведения исследования не было макрососудистых осложнений заболевания, а также признаков хронической сердечной и почечной недостаточности, уровень NT-proBNP (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида) был в пределах нормальных значений во всех трех группах. В та-

блице 2 представлены показатели углеводных нарушений в группах СД-2 и предиабета. Уровень глюкозы натощак, HbA_{1c}, С-пептида, а также индекса HOMA-IR были достоверно выше при СД-2, чем в группе предиабета.

Оценка связи параметров диастолической функции миокарда ЛЖ с показателями углеводного обмена

При оценке функциональных параметров, по данным стандартной ЭхоКГ, нарушений систолической функции ЛЖ по ФВ (по Simpson) ни у кого из участников выявлено не было. Что касается ДД ЛЖ, то у 53% с СД-2 (n=27) и 62,2% с предиабетом (n=12) были выявлены начальные признаки по типу замедленного расслабления. Выраженных нарушений — 2 и 3 типов ДД ЛЖ — во всех трех группах не отмечено. Статистически значимых различий индекса объема левого предсердия, а также признаков легочной гипертензии выявлено не было; скорость трикуспидальной регургитации у всех пациентов оставалась в пределах нормальных значений. По данным оценки трансмитрального потока максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) была ниже (p=0,017),

Многомерный регрессионный анализ показателей ЭхоКГ

Предиктор	$\beta \pm SE$	p
Модель 1. E/A — зависимая переменная		
Длительность СД	$-0,03 \pm 0,01$	0,047
HbA _{1c}	$-0,07 \pm 0,03$	0,009
Модель 2. DT — зависимая переменная		
Гликемия натощак	$8,91 \pm 2,19$	<0,001
Индекс НОМА-IR	$2,73 \pm 1,26$	0,033
Возраст	$1,07 \pm 0,44$	0,017
Модель 3. IVRT — зависимая переменная		
Длительность СД	$1,92 \pm 0,56$	0,001
Модель 4. E/e' — зависимая переменная		
Гликемия натощак	$0,25 \pm 0,11$	0,028
Инсулин в крови	$0,1 \pm 0,02$	<0,001

Примечание: СД — сахарный диабет, А — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, IVRT — время изоволюмического расслабления, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс ИР (Homeostasis model assessment of insulin resistance).

Таблица 4

а максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А) выше ($p=0,002$), что отражалось в отношении Е/А: показатель был статистически значимо ниже в группе СД-2 и предиабета в сравнении с контролем ($p<0,001$). Время изоволюмического расслабления (IVRT), а также время замедления ранне-диастолического потока (DT) было статистически значимо выше в группе СД-2 в сравнении с контролем ($p=0,001$ и $p=0,03$, соответственно). При оценке кровотока в легочных венах более низкое значение антеградной систолической волны S было в группе СД-2 и предиабета в сравнении с контролем ($p<0,001$). При этом отношение систолической волны к диастолической (S/D) было >1 у всех участников исследования; статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p=0,287$). По данным тканевой доплерографии, скорость движения митрального кольца e' была ниже, а отношение E/e' выше в группе диабета и предиабета ($p<0,001$) в сравнении со здоровыми лицами (таблица 3).

Таблица 5

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя отклонений показателей ДФ

Предикторы	Некорректированный		Скорректированный	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Снижение E/A				
Возраст	1,102; 0,998-1,218	0,055	1,096; 1,034-1,162	0,002
Гипергликемия натощак	5,575; 0,596-52,144	0,132	3,407; 1,449-8,004	0,005
Повышения IVRT				
Возраст	1,104; 1,039-1,174	0,001	1,119; 1,036-1,209	0,004
Гипергликемия натощак	3,405; 1,411-8,215	0,006	16,464; 1,486-182,546	0,022
Индекс НОМА-IR	0,935; 0,403-2,171	0,877	0,106; 0,015-0,722	0,022
Повышение DT				
Мужской пол	2,381; 0,930-6,098	0,071	8,227; 1,146-59,086	0,036
Возраст	1,107; 1,038-1,182	0,002	1,168; 1,035-1,318	0,012
Наличие АГ	4,608; 1,433-14,806	0,010	27,855; 2,162-358,884	0,011
HbA _{1c}	1,842; 1,225-2,768	0,003	5,960; 1,467-24,216	0,013
Индекс НОМА-IR	1,161; 0,219-6,160	0,061	0,022; 0,001-0,881	0,043
Снижение E/A				
Наличие СД-2	2,245; 0,918-5,496	0,076	0,000; 0,000-0,564	0,034
Возраст	1,129; 1,059-1,203	<0,001	1,149; 1,046-1,261	0,004
Гипергликемия натощак	3,542; 1,470-8,534	0,005	6,846; 0,432-108,527	0,173

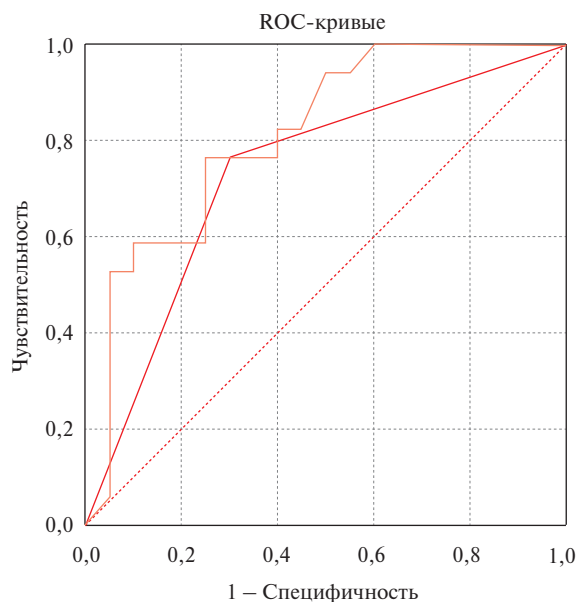
Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, А — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, DT — время замедления раннедиастолического потока, IVRT — время изоволюмического расслабления, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс ИР (Homeostasis model assessment of insulin resistance).

Таблица 6

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ДД

Предикторы	Скорректированный	
	ОШ; 95% ДИ	p
Наличие СД-2	4,374; 1,610-11,894	0,004
Наличие предиабета	3,429; 1,008-11,658	0,048
Возраст	1,117; 1,049-1,189	0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа.



Источник кривой

- Опорная линия
- Возраст + Предиабет (Модель 1)
- Возраст + СД-2 (Модель 2)

Рис. 1 ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ДД от значения логистической функции Р моделей 1 и 2. Примечание: СД-2 — сахарный диабет 2 типа.

На показатели диастолической и систолической функции миокарда могли влиять и такие факторы сердечно-сосудистого риска, как ожирение, АГ, курение, возраст и пол. Для установления независимого характера корреляционных связей был выполнен многофакторный линейный и логистический регрессионный анализ, проведенный с поправкой на возраст, пол и клинические факторы риска. На основании коэффициентов регрессии выявлена обратная связь Е/А с длительностью СД-2 ($p=0,047$) и уровнем HbA_{1c} ($p=0,009$) (таблица 4). Кроме того, выявлена прямая связь уровня гликемии натощак с DT ($p<0,001$) и Е/е' ($p=0,028$), индекса НОМА-IR с DT ($p=0,033$), а также уровня инсулина с Е/е' ($p<0,001$).

По данным бинарной логистической регрессии нарушения углеводного обмена оказались независимыми статистически значимыми предикторами

Таблица 7

Многомерный регрессионный анализ показателей СТЭ

Предиктор	$\beta \pm SE$	p
Модель 1. ГПД — зависимая переменная		
Возраст	$0,12 \pm 0,01$	0,005
HbA_{1c}	$0,61 \pm 0,1$	0,001
Длительность СД-2	$0,51 \pm 0,09$	0,018
Модель 2. Скручивание — зависимая переменная		
Длительность СД-2	$0,27 \pm 0,11$	0,015
ИМТ	$0,18 \pm 0,06$	0,005
Индекс НОМА-IR	$0,4 \pm 0,1$	0,005
Модель 3. Апикальная ротация ЛЖ — зависимая переменная		
Длительность СД-2	$0,14 \pm 0,08$	0,076
Модель 4. Базальная ротация ЛЖ — зависимая переменная		
Индекс НОМА-IR	$-0,17 \pm 0,20$	0,002
Длительность СД-2	$-0,78 \pm 0,40$	0,056

Примечание: ГПД — глобальная продольная деформация, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — индекс ИР (Homeostasis model assessment of insulin resistance).

изменения показателей диастолической функции: гликемия натощак — для снижения соотношения Е/А и повышения IVRT ($p=0,022$ и $p=0,002$, соответственно); индекс НОМА-IR — для повышения IVRT и DT ($p=0,022$ и $p=0,043$, соответственно); уровень HbA_{1c} для повышения DT ($p=0,013$) (таблица 5).

С учетом выявленных связей между параметрами ДФ и показателями углеводного обмена, а также факторами сердечно-сосудистого риска с помощью логистической регрессии были построены прогностические модели, для определения вероятности развития ДД, включавшие наличие предиабета и возраста (модель 1) и наличие СД-2 и возраста (модель 2). Отношение шансов развития ДД, рассчитанное с поправкой на пол, возраст и клинические факторы риска, представлено в таблице 6. Для оценки чувствительности и специфичности моделей были построены ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития ДД от значения логистической функции Р постоянных моделей (рисунок 1). Площади под ROC-кривой для модели 1 и 2 составили $0,688 \pm 0,049$ (95% ДИ: $0,592-0,785$) и $0,706 \pm 0,049$ (95% ДИ: $0,609-0,803$), соответственно. Полученные модели были статистически значимы ($p<0,001$). Чувствительность и специфичность модели 1 составили 77 и 62%, соответственно, модели 2 — 88 и 81%, соответственно.

Оценка связи параметров спекл-трекинга ЭхоКГ с показателями углеводного обмена

Выявлены статистически значимые различия показателей СТЭ в группах СД-2 и предиабета в сравнении с контролем: более низкие значения глобальной продольной деформации (ГПД) ($p=0,001$)

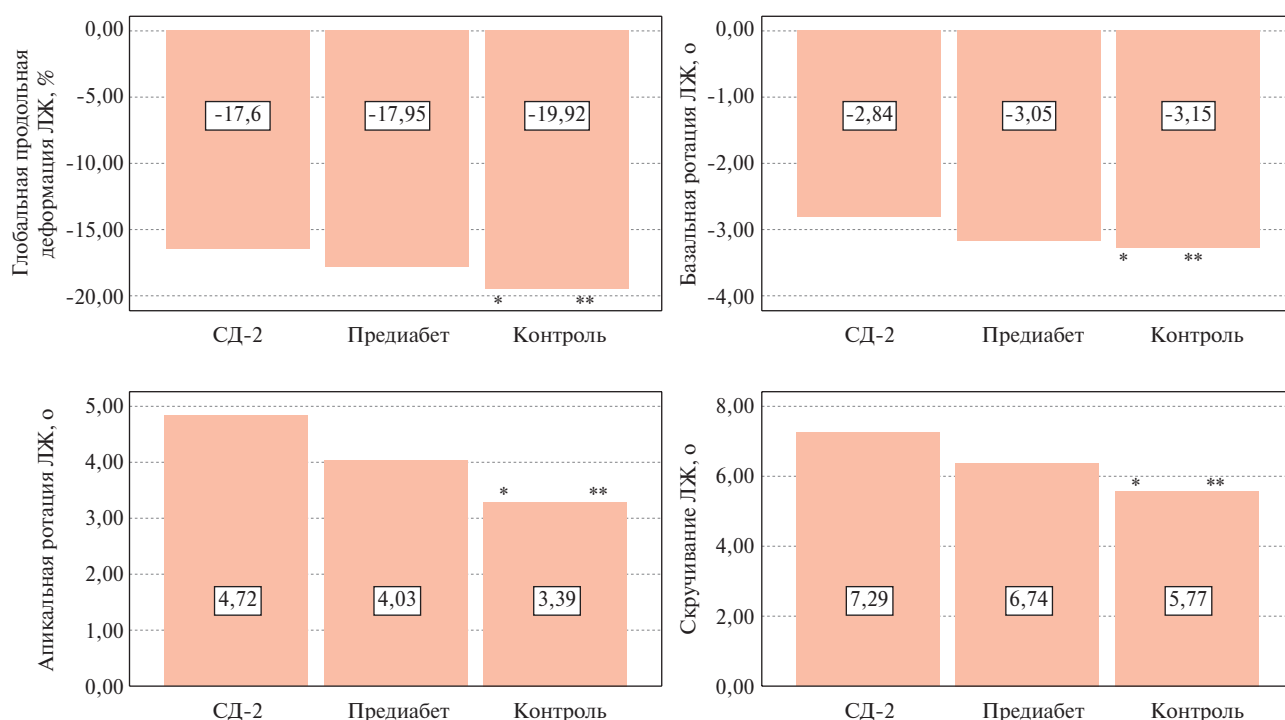


Рис. 2 Параметры СТЭ.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении группы пациентов с СД-2 и контрольной, ** — $p < 0,05$ при сравнении группы пациентов с предиабетом и контрольной. СД-2 — сахарный диабет 2 типа.

и базальной ротации ($p=0,003$), а также более высокие показатели апикальной ротации ($p=0,017$) и скручивания ($p=0,035$), соответственно (рисунок 2).

Для оценки характера связей СТЭ и нарушений углеводного обмена был проведен многомерный регрессионный анализ, по данным которого возраст, уровень HbA_{1c} и длительность СД имели достоверную обратную связь с ГПД ($p=0,05$; $p=0,001$ и $p=0,018$, соответственно). Длительность СД и индекс НОМА-IR также имели статистически значимую прямую связь со скручиванием ($p=0,015$ и $0,005$, соответственно). В то же время связь индекса НОМА-IR с базальной ротацией имела обратный характер ($p=0,002$). Таким образом, исходя из коэффициента регрессии, повышение уровня HbA_{1c} на 1% сопровождалось снижением ГПД на $0,61 \pm 0,1\%$ ($p=0,001$). Повышение индекса НОМА-IR было связано со снижением базальной ротации на $0,17 \pm 0,2^\circ$ ($p=0,002$) и повышением скручивания на $0,4 \pm 0,1^\circ$ ($p=0,005$), а увеличение длительности СД-2 на 1 год соответствовало снижению ГПД на $0,51 \pm 0,09\%$ ($p=0,008$) и увеличению скручивания на $0,27 \pm 0,11^\circ$ ($p=0,015$) (таблица 7).

При построении прогностической модели выявления ГПД $< -18\%$ с поправкой на возраст, пол и клинические факторы риска, независимыми предикторами были наличие СД-2 ($p=0,02$), уровень HbA_{1c} ($p=0,02$) и длительность СД ($p=0,03$). При

этом, исходя из значений регрессионных коэффициентов, наиболее сильное влияние на вероятность снижения ГПД оказывал именно уровень HbA_{1c} (при повышении на 1% шансы снижения ГПД увеличивались в 2,96 раз ($p=0,02$), при этом увеличение длительности СД-2 на 1 год увеличивало шансы снижения ГПД в 1,13 раз ($p=0,03$) (с учетом того, что возраст увеличивал шансы снижения ГПД в 2 раза ($p=0,05$)) (таблица 8).

При оценке связи ДД с параметрами спекл-трекинга ЭхоКГ, исходя из значений регрессионных коэффициентов, была получена прямая связь параметров нарушения ДФ ЛЖ для ГПД и скручивания ЛЖ. В таблице 9 представлены данные чувствительности и специфичности скручивания и ГПД в определении параметров нарушения ДФ.

Обсуждение

Сравнительно недавно наше представление о хронической сердечной недостаточности (ХСН) ассоциировалось, в основном, со снижением ФВ ЛЖ ишемической этиологии. Однако для ХСН с неишемическими причинами, такими как АГ, СД и ожирение, критерий ФВ, в силу отсутствия его нарушения, оказался неактуальным. Согласно современным рекомендациям, ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) диагностируется с помощью определения в крови уровня натрийуретического гормона и оценки ДФ [6].

Таблица 8

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ГПД <18%

Предикторы	Некорректированный		Скорректированный	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Возраст, лет	2,79; 0,197-15,01	0,004	1,99; 1,04-5,19	0,05
Наличие СД-2	8,02; 2,66-24,15	0,001	5,39; 1,33-21,86	0,02
HbA _{1c} , %	4,36; 2,12-8,96	0,001	2,96; 1,20-7,31	0,02
Длительность СД-2, лет	1,36; 1,02-8,96	0,002	1,13; 1,00-5,07	0,03

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 9

Диагностическая значимость параметров ГПД
и скручивания при изменении параметров ДФ (%)

	Чувствительность		Специфичность		Общая предсказательная способность	
	ГПД	Скручивание	ГПД	Скручивание	ГПД	Скручивание
Снижение E/A	78,2	73,1	64,9	88,4	60,9	86,6
Снижение e'/a'	75,0	78,2	89,1	92,3	63,7	83,6
Снижение e'	80,0	80,5	60,0	72,6	67,0	76,1
Повышение IVRT	98,3	70,0	70,0	8,0	63,0	70,1

Примечание: ГПД — глобальная продольная деформация, A — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, E — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, e' — скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу (средняя между медиальной и латеральной частями), IVRT — время изоволюмического расслабления.

Бессимптомная ДД ЛЖ определяется наличием диастолических нарушений и нормальной ФВ при отсутствии симптомов СН. Она может перейти в симптоматическую СН, создавая общее бремя ХСНсФВ [7-9].

Включенные в исследование пациенты продемонстрировали начальные признаки ДД по типу замедленной релаксации. Более тяжелых типов нарушений ДФ — псевдонормализации или рестрикции — ни у кого из участников выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что в исследование включались пациенты с неосложненным течением СД-2, без клинических ССЗ, ожирения II-III ст., а также без манифестированной ХСН (уровень NT-proBNP у них не превышал верхней границы нормы).

Полученные нами результаты оказались сопоставимыми с данными литературы. У 40-75% бессимптомных больных СД с помощью обычной ЭхоКГ и тканевой доплерографии выявляется нарушение ДФ ЛЖ [9]. По данным крупного систематического обзора с метаанализом Bouthorn S, et al., совокупная распространенность ДД ЛЖ в госпитальной и общей популяции составила 48% (95% ДИ: 38-59%) и 35% (95% ДИ: 24-46%), соответственно. Неоднородность результатов была высокой в обеих популяциях с оценками от 19 до 81% в больничной и от 23 до 54% в общей [4].

Большой разброс данных по распространенности ДД ЛЖ при СД связан с различными подходами к ее определению. Так, Grigorescu ED, et al. сравнили работы, в которых ДД ЛЖ оценивалась в соот-

ветствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016г [6] и их предыдущими версиями. Они обнаружили, что обновленный алгоритм определения ДД оказался более полезным и эффективным не только для отбора "нераспознанных" случаев ДД среди пациентов с СД-2, но и для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (с помощью соотношения E/e' >14) у пациентов с установленной ДД [5]. Для оценки ДФ ЛЖ в настоящем исследовании применялся алгоритм 2016г [6], основанный на параметрах тканевого доплера в сочетании с индексированным объемом левого предсердия и пиком скорости трикуспидальной регургитации: у 53% пациентов с СД-2 и предиабетом была выявлена ДД ЛЖ 1 типа.

В ходе проведенного нами анализа продемонстрирована достоверная разница показателей ДФ миокарда ЛЖ между пациентами с нарушением углеводного обмена (СД-2 и предиабетом) и без него. При этом начальные изменения ДД отмечались у пациентов уже на стадии предиабета. Так, наличие СД-2 увеличило шансы развития ДД в 4,4 раза, а предиабета — в 3,4 раза. Повышенный риск развития СН у пациентов с ИР (ожирение и предиабет) был обнаружен и в других исследованиях [10-12].

Кроме того, нами выявлена корреляционная связь ДД с тяжестью и длительностью СД. Чем выше был у участников исследования уровень гликемии, HbA_{1c} и тяжести ИР, тем более выраженными оказались у них нарушения ДФ. Эти данные сходны с результатами предыдущих исследований: каждое повышение уровня HbA_{1c} на 1% было связано

с увеличением на 8% риска СН у пациентов с СД-2 независимо от АГ, ожирения, возраста и ИБС [13].

Таким образом, полученные нами результаты подтвердили взаимосвязь тяжести и длительности СД с ДД ЛЖ. Более того, они подтвердили основной постулат не до конца ясного на сегодня патогенеза диабетической кардиомиопатии (ДКМ): главными триггерами развития ДКМ являются гипергликемия и ИР.

Основным методом оценки систолической функции миокарда по-прежнему является стандартный расчет ФВ ЛЖ по Симпсону, несмотря на его технические (квалификация исследователя и качество аппаратуры) и патофизиологические (ФВ не является эквивалентом сократительной способности миокарда) ограничения. ФВ ЛЖ у всех участников нашего исследования была сохранена.

В отличие от стандартного объем-зависимого определения ФВ ЛЖ новая методика спекл-трекинга дает возможность получить более целостное представление о механике сокращения и расслабления различных участков сердца [14]. Она представляется более точной в современную эпоху прецизионной медицины, а также особенно востребованной, учитывая, что нынешнее время отмечено преобладанием ХСНсФВ, при которой ФВ не имеет прогностического значения [7].

Долгое время считалось, что причина ХСНсФВ кроется в нарушении ДФ. Однако недавно проведенные исследования с использованием СТЭ показали, что при ХСНсФВ нарушена и систолическая функция миокарда по типу снижения продольной деформации миокарда. Метаанализ 22 исследований с 2284 пациентами с ХСНсФВ и контролем из 2302 здоровых лиц подтвердил, что продольная систолическая функция ЛЖ значительно изменена у большей части пациентов с ХСНсФВ в сравнении с контролем. Кроме того, результаты двух крупных многоцентровых исследований показали, что аномальная ГПД ЛЖ (у этих пациентов в значительной степени связана с сердечно-сосудистой смертностью и госпитализацией по поводу СН [15].

Эра доминирования фенотипа ХСНсФВ обуславливает растущий интерес к ее диагностике, представляющей непростую задачу, особенно на начальной стадии развития. Действительно, уровень натрийуретического гормона в крови зачастую остается нормальным, а нарушение диастолы и одышка не проявляются в покое, а только на нагрузке, при которой оценить ДФ ЛЖ довольно сложно. В связи с этим более простым методом диагностики ХСНсФВ Marwick ТН, et al. считают измерение ГПД в покое [16].

ГПД отражает продольное укорочение длины волокна миокарда как процент ее изменения к исходной длине (со знаком "минус", учитывая фазу систолы). Как любой параметр фазы выброса, он

зависит от возраста, пола и условий нагрузки на ЛЖ, поэтому определить границы его нормы не просто. Считается, что у взрослых значение ГПД $>18\%$ является нормальным, $<16\%$ — ненормальным, а от 16 до 18% — пограничным, "серой зоной" (напоминаем, что ГПД выражается в виде отрицательного числа) [17]. Согласно новому диагностическому алгоритму, снижение ГПД $<-16\%$ является функциональным критерием ХСНсФВ [18].

ГПД служит надежным параметром оценки систолической функции миокарда ЛЖ при ХСНсФВ [19], в т.ч. у пациентов с СД-2 [20], у последних — прогностически значимым [21]. Мы также продемонстрировали, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена (СД-2 и предиабетом) выявляется достоверное снижение ГПД в сравнении с контролем ($-17,6$; $-17,95$ и $-19,92\%$). При этом увеличение HbA_{1c} на 1% повышает шансы уменьшения ГПД почти в 3 раза. Кроме того, по нашим данным, ГПД является высокочувствительным, но среднеспецифичным параметром СТЭ для диагностики начальной ДД миокарда ЛЖ при СД-2.

Что касается других параметров СТЭ, то нами также была получена достоверная разница между пациентами с нарушениями углеводного обмена (СД-2 и предиабетом) и здоровыми лицами для апикальной ротации и скручивания. Их клиническое значение в отличие от ГПД, признанного современными рекомендациями предиктором развития ХСНсФВ, продолжает изучаться. Так, в китайской когорте, включавшей 3950 бессимптомных пациентов с СД и предиабетом, было продемонстрировано статистически значимое увеличение ротации и скручивания в сравнении с контрольной группой [22]. Параметры ротации и скручивания в настоящем исследовании оказались статистически значимо связанными с показателями трансмитальной и тканевой доплерографии. При этом скручивание ЛЖ имело высокую чувствительность в определении нарушения ДФ ЛЖ, что могло свидетельствовать о ценности показателей СТЭ для диагностики субклинической дисфункции миокарда у пациентов с нарушением углеводного обмена.

У участников настоящего исследования клинические симптомы СН отсутствовали. Но при этом у них были выявлены признаки систолической дисфункции, что позволило отнести их к классу В ХСН (Рекомендации ACCF/АНА, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2013г). К классу А, согласно этой классификации, относятся пациенты без симптомов и признаков дисфункции миокарда, имеющие только риск развития ХСН, в т.ч. и СД [23]. Данное исследование еще раз напоминает нам, как важно диагностировать ХСН на преклинических стадиях (А и В), чтобы предотвратить их переход в симптоматическую ХСН (С и D классы).

Итак, для ранней диагностики субклинических нарушений функции миокарда с целью выявления лиц, склонных к развитию ХСН, проведения стандартной ЭхоКГ, особенно у пациентов с СД-2, недостаточно. Представляется разумным внедрение в протокол ЭхоКГ скрининга, наряду с диастолическими параметрами включить измерение ГПД как наиболее клинически доказанного и стандартизированного показателя [24]. Проведение ЭхоКГ с использованием методики СТЭ у бессимптомных пациентов с СД-2 может способствовать раннему выявлению риска развития ХСН и предотвращению прогрессирования субклинической дисфункции миокарда в явную ХСН, улучшив, в конечном итоге, их прогноз.

Ограничение настоящего исследования заключается, прежде всего, в небольшом количестве участников. Другим существенным ограничением является его одномоментный характер, не позволяющий утверждать, что выявленная связь функциональных изменений миокарда с СД причинно-следственная, наличие которой можно установить только при проведении проспективного исследования. И третье ограничение связано с отсутствием полной стандартизации метода. Необходима дальнейшая работа в этом направлении, чтобы и остальные параметры СТЭ, кроме ГПД, смогли перейти из разряда исследовательских в одобренные рекомендациями клинические предикторы возникновения СН.

Литература/References

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
2. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019;62:1550. doi:10.1007/s00125-019-4926-x.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6. doi:10.2337/diacare.2.2.120.
4. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:477-93. doi:10.1177/1479164118787415.
5. Grigorescu ED, Lacatusu CM, Floria M, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives. *Diagnostics*. 2019;9:121. doi:10.3390/diagnostics9030121.
6. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975. doi:10.5603/KP.2016.0141.
7. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction. Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;13:215-27. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.039.
8. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Front Med*. 2021;8:695792. doi:10.3389/fmed.2021.695792.
9. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853-72. doi:10.1002/ehfj.1170.
10. Tsvetkov VA, Krutikov ES, Chistyakova SI. Subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):56-63. (In Russ.) Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):56-63. doi:10.14341/probl12359.
11. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, et al. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:339. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.019.
12. Mahamat IK, Medvedev DA, Efimova VP, et al. Morphofunctional features of the left ventricle and left ventricular-arterial interaction in young people with type 1 diabetes. *Trudny'j pacient*. 2017;4-5(15):12-7. (In Russ.) Махамет И.К., Медведев Д.А., Ефимова В.П. и др. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа. *Трудный пациент*. 2017;4-5(15):12-7.
13. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668-73. doi:10.1161/01.CIR.103.22.2668.
14. Stepanova AI, Alekhin MN. Capabilities and Limitations of Speckle Tracking Stress Echocardiography. *The Siberian Medical J*. 2019;34(1):10-7. (In Russ.) Степанова А.И., Але-

Заключение

У пациентов с СД-2 без клинических проявлений ССЗ, в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена, вероятность выявления ДД миокарда ЛЖ выше в 4,4 раза, а у пациентов с предиабетом в 3,4 раза.

У бессимптомных пациентов с СД-2 с сохраненной ФВ ЛЖ с помощью методики спекл-трекинговой ЭхоКГ выявлена систолическая дисфункция миокарда ЛЖ по типу снижения ГПД, а также увеличения апикальной ротации и скручивания.

Выраженность субклинической систолодиастолической дисфункции миокарда ЛЖ прямо пропорциональна степени тяжести нарушения обмена глюкозы (уровню гликемии и HbA_{1c}), а также ИР и длительности СД.

ДКМ в начале своего развития, как правило, бессимптомна. Ранняя диагностика тонких нарушений функции миокарда до появления симптомов с помощью стандартной и спекл-трекинговой ЭхоКГ может способствовать предотвращению или задержке развития симптоматической СН и стать современным стандартом оптимального ведения пациентов с СД.

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

- хин М. Н. Возможности и ограничения спекл-трекинг стресс-эхокардиографии. Сибирский медицинский журнал. 2019; 34(1):10-7. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17.
15. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4(2):e000630. doi:10.1136/openhrt-2017000630.
16. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):287-94. doi:10.1001/jamacardio.2019.0052.
17. Yang H, Wright L, Negishi T, et al. Research to Practice. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1196-201. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.005.
18. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
19. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко И. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная фармакология в кардиологии* 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
20. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1704-16. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.792.
21. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015;101(13):1061-6. doi:10.1136/heartjnl-2014-307391.
22. Lin JL, Sung KT, Su CH, et al. Cardiac Structural Remodeling, Longitudinal Systolic Strain, and Torsional Mechanics in Lean and Nonlean Dysglycemic Chinese Adults. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007047.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
24. Kukhareno SS, Yadrinhinskaya MN, Shatskaya OA, et al. Isolated left ventricular diastolic dysfunction in diabetes mellitus: opinions change. *Problems of endocrinology* 2016;62(6):10-9. (In Russ.) Кухаренко С. С., Ядрихинская М. Н., Шацкая О. А. и др. "Изолированная" диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):10-9. doi:10.14341/probl201662610-19.

Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

Цель. Выполнить комплексную оценку параметров качества и приверженности фармакотерапии (ФТ) на основании разработанного индекса в когорте амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СН).

Материал и методы. При использовании метода экспертной оценки основных параметров качества и приверженности ФТ была разработана формула расчета индекса рациональной ФТ (ИРФТ). ИРФТ измеряется в процентах, при значении <50% определяемые им параметры расцениваются как неудовлетворительные. В когорте пациентов со СН (n=590) 55,8% мужчин, средний возраст 65,1±9,6 лет, был рассчитан ИРФТ. Для оценки параметров качества ФТ использовались данные регистрационных карт пациентов, приверженность определялась по 4-вопросной валидированной шкале. Через 21 мес. наблюдения было определено достижение первичной комбинированной конечной точки: смерть от любой причины, сердечно-сосудистые осложнения; выполнен анализ неблагоприятных исходов в зависимости от значений ИРФТ.

Результаты. У большинства пациентов со СН (399 (82,4%) человек) ИРФТ составил <50%. В подгруппах пациентов со значениями ИРФТ <50% и ≥50% выявлено значимое расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера согласно лог-ранк критерию (p=0,006). Согласно регрессионной модели Кокса у пациентов с ИРФТ <50%

риск неблагоприятных исходов в 3 раза выше: отношение рисков =3,0, 95% доверительный интервал: 1,14-7,92 (p=0,026).

Заключение. ИРФТ позволяет выполнить комплексную оценку качества и приверженности ФТ. При значениях ИРФТ <50% отмечено 3-кратное повышение риска неблагоприятных исходов у больных СН.

Ключевые слова: интегрированный показатель, качество фармакотерапии, приверженность к лечению, анализ выживаемости.

Отношения и деятельность: нет

Поступила 20/01-2023

Рецензия получена 22/01-2023

Принята к публикации 23/01-2023



Для цитирования: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3522. doi:10.15829/1728-8800-2023-3522. EDN KWFHAO

Novel approaches to the comprehensive assessment of the quality and adherence to pharmacotherapy and its use in cardiovascular patients

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess quality and adherence to pharmacotherapy (PT) based on the developed integrated indicators in a cohort of outpatients with stable exertional angina.

Material and methods. Using the expert evaluation method for main parameters of quality and compliance to PT, formulas were developed for calculating integrated indicators — the quality factor of PT (QFPT) and the rational PT index (RPTI). QFPT and RPTI are measured as a percentage; if the value is less than 50%, the parameters determined by them are considered unsatisfactory. In a cohort of 590 patients with stable exertional angina (men, 55,8%; mean age, 65,1±9,6 years), QFPT and RPTI were calculated. To assess the quality parameters of PT, data from patient registration forms were used, while adherence was determined using a 4-question validated score. After 21-month follow-up, primary composite endpoint was assessed: all-cause death,

cardiovascular events; an analysis of adverse outcomes was performed depending on QFPT and RPTI values.

Results. In patients with exertional angina, QFPT of 0% was determined in 8 (1,4%) people, while every sixth patient (16,4%) received unsatisfactory PT (QFPT <50%). In the majority of patients (419 (82,4%) people), RPTI was less than 50%. In subgroups of patients with RPTI <50% and ≥50%, there was a significant difference in the Kaplan-Meier survival curves, according to the log-rank test (p=0,006). The hazard ratio (RR) in the Cox regression model showed a threefold significant increase in the risk of adverse outcomes with RPTI <50%: HR=3,0, 95% confidence interval (1,14; 7,92), p=0,026.

Conclusion. The developed QFPT and RPTI make it possible to assess the quality of PT and performing a comprehensive assessment of the quality and adherence to PT, respectively. A relationship between

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

low RPTI and a threefold increase in the risk of adverse outcomes in patients with stable exertional angina was revealed.

Keywords: integrated indicators, quality of pharmacotherapy, adherence to treatment, survival analysis.

Relationships and Activities: none.

Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 20/01-2023

Revision Received: 22/01-2023

Accepted: 23/01-2023

For citation: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Novel approaches to the comprehensive assessment of the quality and adherence to pharmacotherapy and its use in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3522. doi:10.15829/1728-8800-2023-3522. EDN KWFHAO

АД — артериальное давление, ИРФТ — индекс рациональной фармакотерапии, КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФТ — фармакотерапия, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- При оценке рациональной фармакотерапии (ФТ), наряду с показателями качества лекарственного лечения, предлагается учитывать приверженность пациентов к этому лечению. Такая концепция представляется весьма оправданной, однако до настоящего времени не предложено инструмента, позволяющего реализовать комплексную оценку параметров качества и приверженности ФТ.

Что добавляют результаты исследования?

- Предложенный интегрированный показатель — индекс рациональной ФТ — позволяет выполнить комплексную оценку качества и приверженности ФТ.
- Выявлено, что у пациентов со стабильной стенокардией напряжения при значениях индекса рациональной ФТ <50% риск неблагоприятных исходов выше в 3 раза.

Key messages

What is already known about the subject?

- When evaluating pharmacotherapy (PT), along with quality indicators of treatment, adherence of patients is proposed to be assessed. This concept seems to be justified, but so far no tool has been proposed allowing a comprehensive assessment of quality and adherence to PT.

What might this study add?

- The proposed integrated indicators (quality factor of PT and rational PT index) make it possible to analyze the quality of treatment and perform a comprehensive assessment of the quality and adherence to PT, respectively.
- It was found that rational PT index <50% is associated with an increased risk of adverse outcomes in patients with stable exertional angina.

Введение

Фармакотерапия (ФТ) на сегодняшний день занимает лидирующие позиции среди всех применяемых видов лечения. Вопросы, связанные с определением основных параметров рационального лекарственного лечения, являются одной из значимых проблем современной медицины¹.

В имеющихся документах по вопросам рациональной ФТ нередко, наряду с параметрами, относящимися к качеству лечения (назначение лекарственных препаратов (ЛП), их эффективность и безопасность), рекомендуется включать и по-

казатели приверженности больных назначенному лечению^{2,3,4}.

Подробное и всестороннее изучение разнообразных вопросов, связанных с приверженностью, в регистрах и наблюдательных исследо-

¹ World Health Organization. Promoting rational use of medicines: core components. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf.

² van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. PCNE working group on drug-related problems. Classification for Drug related problems. Final report. 2020. https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf.

³ Government of Australian. Guiding Principles for Medication Management in the Community. National quality use of medicines. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2022-11/guiding-principles-for-medication-management-in-the-community.pdf>.

⁴ The rational use of drugs: report of the Conference of Experts, Nairobi, 25-29 November 1985. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37174>.

ваниях, включающих в общей сложности >3 тыс. пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1-4], а также анализ назначенной этим пациентам ФТ [5-7], подтверждают, что концепция комплексного подхода в оценке параметров качества и приверженности лекарственной терапии является оправданной, однако до сих пор отсутствует инструмент, позволяющий реализовать данный подход в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования стала разработка интегрированного показателя — индекса рациональной ФТ (ИРФТ), объединяющего аспекты качества лекарственного лечения и приверженности к нему; оценка ИРФТ в когорте амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

При создании ИРФТ был использован метод экспертной оценки значимости показателей приверженности назначенному лечению и качества ФТ, выполнен анализ конкордантности мнений экспертов [8], при разработке формулы использован алгебраический подход, начисление баллов осуществлялось согласно результатам анализа значимости (рангов) экспертных оценок.

ИРФТ был рассчитан у пациентов со стабильной стенокардией напряжения наблюдательного исследования НИКЕЯ (Изучение дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую ФТ). Дизайн, протокол, документация исследования соответствовали всем этическим принципам, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, были одобрены Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, описаны ранее [9].

Приверженность терапии определялась с помощью 4-вопросной валидированной шкалы [6]. Отсутствие положительных ответов на вопросы шкалы оценивалось как приверженность лечению, наличие 1 отрицательного ответа — как частичная приверженность, >2 отрицательных ответов — как неприверженность. Показатели качества ФТ определялись по индивидуальным регистрационным картам пациентов.

Включено 590 больных, из них 329 (55,8%) мужчин, средний возраст больных — $65,1 \pm 9,6$ лет. У 484 пациентов были собраны данные, необходимые для расчета ИРФТ. Компонентами первичной комбинированной конечной точки (ПККТ) исследования были смерть от любой причины, новые случаи острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, внеплановые операции по реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу декомпенсации ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, пароксизмов фибрилляции предсердий [9, 10]. ПККТ оценивалась через 21 мес. наблюдения при телефонном контакте.

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics, IBM, v.23.0. Используются критерии описательной статистики (среднее, среднеквадратичное отклонение, медиана и интерквартильный размах, доли в процентах). С помощью методов анализа выживаемости (построения кривых вы-

живаемости Каплана-Мейера, лог-ранк теста, регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса) оценивалась ассоциация значений ИРФТ с неблагоприятными исходами (компоненты ПККТ). Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

Результаты

ИРФТ — это отношение реализованной ФТ к необходимой ФТ:

$$\text{ИРФТ} = (\text{реализованная ФТ} / \text{необходимая ФТ}) \times 100\%,$$

где "необходимая ФТ" — показатель, отражающий все необходимые, согласно клиническим рекомендациям (КР), виды ФТ для данного пациента с учетом индивидуальной переносимости лечения. Является суммой множителей 1) видов лечения, показанных пациенту по КР класса I или IIa в отношении данного вида терапии (антигипертензивной, сахароснижающей, гиполипидемической, антитромботической и т.д.). Если данный вид лечения показан больному (по КР), то данный множитель =1, во всех остальных случаях данный множитель не вводится; 2) коэффициентов безопасности этих видов лечения у конкретного пациента: при наличии абсолютных противопоказаний или индивидуальной непереносимости =0, при их отсутствии =1; "реализованная ФТ" состоит из суммы множителей: назначенного лечения, его эффективности и приверженности к нему, где множитель "назначенного лечения": для каждого вида лечения, назначенного по показаниям, =1; а неназначение терапии, присутствующей в "необходимой ФТ", или назначение какого-либо лечения без показаний (отсутствие такого вида терапии среди необходимых данному пациенту) =0;

множитель "эффективности" определяется по достижению целевых уровней показателей артериального давления (АД), уровня холестерина (ХС), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), международного нормализованного отношения при лечении варфарином: =1 при достижении этих уровней, при отсутствии таких показателей для данного вида лечения (в таком случае эффективность определяется только фактом назначения терапии), =0,5 при недостижении целевых уровней;

множитель "приверженности" или коэффициент приверженности к лечению. При использовании дихотомической градации (привержен/не привержен) =1 или 0, соответственно. При выделении трех степеней приверженности (привержен/частично привержен/не привержен) коэффициент приверженности =1, 0,5 или 0 баллов, соответственно.

При наличии других заболеваний и доказанных эффективных видов лечения для них, согласно современным КР, в формулу ИРФТ по аналогии возможно введение дополнительных множителей.

Значение отношения реализованной ФТ к необходимой ФТ варьирует от 0 до 1,0. ИРФТ измеря-

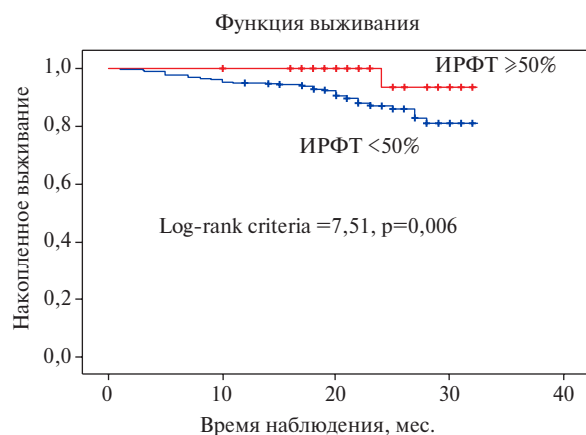


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера для групп пациентов со стенокардией напряжения и значениями ИРФТ $\geq$ и $< 50\%$.

ется в процентах. За отрезную точку взята медиана показателя. Значения ИРФТ $< 50\%$ расцениваются как неудовлетворительные.

Всего у пациентов в исследовании было зарегистрировано 54 случая сердечно-сосудистых осложнений: 15 летальных исходов, 8 острых инфарктов миокарда, 7 острых нарушений мозгового кровообращения, 3 экстренных инвазивных коронарных вмешательств, 21 внеплановая госпитализация в связи с декомпенсацией ССЗ [10]. Все необходимые для вычисления ИРФТ данные были собраны у 484 больных, которые наблюдались в течение 21 (21; 24) мес. По результатам вычисления было выявлено, что у большинства пациентов (399 (82,4%) человек) ИРФТ составил $< 50\%$, а ИРФТ $\geq 50\%$ был определен у 85 (17,6%) больных стенокардией напряжения.

По результатам лог-ранк теста расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера для групп с ИРФТ $< 50\%$ и $\geq 50\%$ было статистически значимым (рисунок 1).

Анализ выживаемости с расчетом отношения рисков в регрессионной модели Кокса (с поправкой на пол, возраст) подтвердил ассоциацию значения ИРФТ и прогноза заболевания и жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения: отношение рисков = 3,0, 95% доверительного интервала: 1,14–7,92 ($p=0,026$): при значениях ИРФТ $< 50\%$ риск неблагоприятных исходов у таких больных трехкратно возрастает.

Обсуждение

Необходимость комплексной оценки качества назначаемого пациентам лечения и приверженности больных этому лечению назрела давно. В ряде исследований была подтверждена тесная взаимосвязь и взаимовлияние данных аспектов [4, 11]. С одной стороны, у пациентов с ССЗ при неудовлетворительной приверженности к лечению,

склонности самостоятельно изменять или прекращать прием назначенных ЛП, резко снижалось и качество проводимой терапии как за счет параметров эффективности, так и безопасности. С другой стороны, эффективное лечение, при отсутствии нежелательных явлений терапии, способствует повышению приверженности больных к выполнению врачебных рекомендаций. Возникновение побочных эффектов ЛП и неудовлетворенность пациента результатами ФТ являются одними из ведущих факторов неприверженности лечению [4, 11]. Это еще раз подчеркивает обоснованность одновременной оценки как параметров качества ФТ, так и приверженности лечению.

Исходя из наиболее известного определения приверженности, данного американским детским хирургом Ч. Э. Купом ("Лекарства не работают у пациентов, не принимающих их"), четко обоснован постулат, что ФТ самого высокого качества не будет эффективна у пациентов, которые не принимают рекомендованные ЛП.

В то же время высокая приверженность больных лечению низкого качества, сочетающего отсутствие доказано эффективных ЛП, недостижение целевых уровней ряда показателей (уровней АД, ХС, HbA_{1c} и др.), рекомендацию лишних ЛП, повышающих риск неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и нежелательных явлений терапии, закономерно не обеспечит соответствие этой ФТ принципам рационального лечения. В целом ряде исследований были продемонстрированы неназначение врачами показанных, согласно КР, ЛП; клиническая инертность в достижении целевых уровней АД, ХС, HbA_{1c} и даже назначение ЛП при наличии абсолютных противопоказаний (например, препаратов групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину беременным) [12–14].

Следовательно, реализация принципов рациональной ФТ и достижение ее ведущих целей — улучшения прогноза заболевания и жизни пациентов с ССЗ, возможны только при сочетании высокой приверженности врачей КР и назначении ФТ надлежащего качества, с полной приверженностью пациентов к выполнению врачебных рекомендаций по лекарственному лечению, что и позволяет оценить предложенный новый инструмент — ИРФТ.

Расчет ИРФТ способен помочь как практическим врачам, так и контролирующим органам в сфере здравоохранения осуществить проверку полноты и корректности назначенных видов ФТ, их соответствия современным КР ("необходимая ФТ"), с учетом степени приверженности больных к приему рекомендованных ЛП, эффективности и безопасности назначенного лечения в рамках

персонифицированного подхода, а также риск неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ и другими коморбидными состояниями.

Заключение

ИРФТ позволяет выполнить комплексную оценку качества и приверженности ФТ. При значении ИРФТ <50% отмечено 3-кратное повышение риска неблагоприятных исходов у больных ССН.

Литература/References

1. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al., on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):891-900. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):891-900. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
2. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Treatment adherence and quality of life of patients with stable ischemic heart disease in treatment with nicorandil: interrelation and interaction (according to the results of the observational study NIKEA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):408-17. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):408-17. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-408-417.
3. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP. Primary Non-adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants: The Results of a Prospective Observational Study "ANTEY". Open Cardiovasc Med J. 2021;15:56-61. doi:10.2174/1874192402115010056.
4. Lukina YuV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):72-8. (In Russ.) Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
5. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Efficacy, safety and long-term outcomes of nicorandil use in patients with stable ischemic heart disease according to the results of randomized and observational studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):641-8. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
6. Ginzburg ML, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. The capabilities of a register as a quality control of the pharmacotherapy in outpatients at high risk of cardiovascular complications (the "LIS-1" register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(3):288-92. (In Russ.) Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр "ЛИС-1"). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(3):288-92. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-288-292.
7. Lukina YuV, Dmitrieva NA, Zakharova AV, et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the profile outpatient register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(3):306-13. (In Russ.) Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):306-13. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313.
8. Lipatova O.M. Analysis of expert assessments using nonparametric methods. Sociologos. 2004;4:283-304. (In Russ.) Липатова О.М. Анализ экспертных оценок с применением непараметрических методов. Sociologos. 2004;4:283-304.
9. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):75-82. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):75-82. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
10. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(3):335-42. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):335-42. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.

Это подтверждает важность комплексного подхода в оценке показателей качества и приверженности ФТ, отражающего вероятность достижения основных целей, соответствия ведущим принципам рациональной ФТ больных ССЗ.

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

11. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication — a study in ambulatory patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2107-17. doi:10.1111/bcp.13312.
12. Povetkin SV, Gikavy VI, Bachinsky NG, et al. Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Administration Structure in Pregnant Women in Routine Practice in Kursk and Chisinau. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):571-7. (In Russ.) Поветкин С.В., Гикавый В.И., Бачински Н.Г. и др. Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка структуры назначения антигипертензивных лекарственных средств беременным женщинам в рутинной практике медицинских организаций городов Курска и Кишинева. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5):571-7. doi:10.20996/1819-6446-2022-10-02.
13. Perepech NB, Mikhailova IE, Tregubov AV. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):706-12. (In Russ.) Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):706-12. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-15.
14. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Lipid-lowering therapy in outpatients of different ages with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2654. (In Russ.) Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В. и др. Гиполипидемическая терапия у пациентов разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2654. doi:10.15829/1728-8800-2020-2654.

Эмболический инфаркт миокарда, ассоциированный с открытым овальным окном: два клинических случая

Пивцова А. М.¹, Щекочихин Д. Ю.¹, Огнерубов Д. В.², Агаджанян А. А.¹,
Богданова А. А.³, Макеев М. И.², Певзнер Д. В.², Меркулов Е. В.², Андреев Д. А.¹,
Гиляров М. Ю.³

¹ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Открытое овальное окно (ООО) — довольно распространенная малая аномалия сердца, обуславливающая возникновение шунта в области межпредсердной перегородки. Также ООО является известным фактором риска криптогенного инсульта. Гораздо реже ООО связано с нецеребральными системными эмболическими событиями. В статье описана серия случаев развития парадоксальной эмболии коронарных артерий (КА), вызвавшей развитие инфаркта миокарда (ИМ). Наличие ООО было подтверждено визуализирующими методиками. Впоследствии пациентам была проведена успешная эндоваскулярная окклюзия ООО. Таким образом, парадоксальная эмболия КА является редкой и недостаточно диагностируемой причиной острого ИМ. Ее следует рассматривать у пациентов с ИМ и низким риском развития атеросклеротического поражения КА. При этом в большинстве случаев верифицировать источник эмболии не удастся. Значение имплантации окклюдера как одной из лечебных тактик требует дальнейшего уточнения.
Ключевые слова: парадоксальная эмболия, инфаркт миокарда, открытое овальное окно, эндоваскулярное вмешательство, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/07-2022

Рецензия получена 22/08-2022

Принята к публикации 20/09-2022



Для цитирования: Пивцова А. М., Щекочихин Д. Ю., Огнерубов Д. В., Агаджанян А. А., Богданова А. А., Макеев М. И., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Андреев Д. А., Гиляров М. Ю. Эмболический инфаркт миокарда, ассоциированный с открытым овальным окном: два клинических случая. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3352. doi:10.15829/1728-8800-2023-3352. EDN PAKYXO

Emboolic myocardial infarction associated with patent foramen ovale: a case series

Pivtsova A. M.¹, Shchekochikhin D. Yu.¹, Ognerubov D. V.², Agadzhanian A. A.¹, Bogdanova A. A.³, Makeev M. I.², Pevzner D. V.², Merkulov E. V.², Andreev D. A.¹, Gilyarov M. Yu.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

A patent *foramen ovale* (PFO) is a fairly common mild cardiac defect that causes a shunting across the atrial septum. PFO is also a known risk factor for cryptogenic stroke. Much less frequently, PFO is associated with non-cerebral systemic embolic events. The article describes a case series of paradoxical embolism of the coronary arteries (CA), which caused myocardial infarction (MI). The presence of PFO was confirmed by imaging techniques. Subsequently, the patients underwent successful endovascular closure of the PFO. Thus, paradoxical CA embolism is a rare and underdiagnosed cause of acute MI. It should be considered in patients with MI and a low risk of atherosclerotic coronary artery disease. However, in most cases, it is not possible to verify the source of the embolism. The significance of

occluder implantation as one of the treatment tactics requires further clarification.

Keywords: paradoxical embolism, myocardial infarction, patent *foramen ovale*, endovascular intervention, case report.

Relationships and Activities: none.

Pivtsova A. M.* ORCID: 0000-0001-7010-8939, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Ognerubov D. V. ORCID: 0000-0002-4781-2773, Agadzhanian A. A. ORCID: 0000-0002-4324-9143, Bogdanova A. A. ORCID: 0000-0002-7034-8382, Makeev M. I. ORCID: 0000-0002-4779-5088, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pivtsova95@gmail.com

[Пивцова А. М.* — ординатор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-7010-8939, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Огнерубов Д. В. — к.м.н., врач отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4781-2773, Агаджанян А. А. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-4324-9143, Богданова А. А. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-7034-8382, Макеев М. И. — врач отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-4779-5088, Певзнер Д. В. — к.м.н., зав. блока интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Меркулов Е. В. — д.м.н., с.н.с., зав. 1-ым отделением рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, директор клиники кардиологии УЗБ № 1, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Гиляров М. Ю. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по терапевтической помощи, ORCID: 0000-0002-2870-3301].

Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Gilyarov M. Yu. ORCID: 0000-0002-2870-3301.

*Corresponding author: pivtsova95@gmail.com

Received: 03/07-2022

Revision Received: 22/08-2022

Accepted: 20/09-2022

For citation: Pivtsova A. M., Shchekochikhin D. Yu., Ognerubov D. V., Agadzhanyan A. A., Bogdanova A. A., Makeev M. I., Pevzner D. V., Merkulov E. V., Andreev D. A., Gilyarov M. Yu. Embolic myocardial infarction associated with patent *foramen ovale*: a case series. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3352. doi:10.15829/1728-8800-2023-3352. EDN PAKYXO

АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, ИТАП-1 — ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа, КА — коронарная(-ые) артерия(-и), КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ООО — открытое овальное окно, ПКА — правая КА, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТКД — транскраниальная доплерография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Ключевые моменты

- Открытое овальное окно, как анатомическая аномалия, позволяет шунтированию крови справа налево происходить при повышении давления в правом предсердии (в конце диастолы, начале систолы, кашле, смехе, чихании и применении пробы Вальсальвы).
- Парадоксальная эмболия коронарных артерий является редкой, недостаточно диагностируемой и недооцененной причиной острого инфаркта миокарда. Ее вероятность следует рассматривать, прежде всего, у пациентов молодого или среднего возраста с инфарктом миокарда (чаще с подъемом сегмента ST), без предшествующего коронарного анамнеза, с низким сердечно-сосудистым риском и отсутствием значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий. При этом в большинстве случаев верифицировать источник эмболии не удается.

Key messages

- Patent *foramen ovale*, as an anatomical defect, allows right-to-left shunting to occur when right atrial pressure increases (late diastole, early systole, coughing, laughing, sneezing, and Valsalva maneuver).
- Paradoxical coronary artery embolism is a rare, underdiagnosed, and underestimated cause of acute myocardial infarction. Its probability should be considered primarily in young or middle-aged patients with myocardial infarction (more often with ST-segment elevation), without a previous coronary history, with a low cardiovascular risk and no significant coronary atherosclerosis. However, in most cases, verifying the embolism source is not possible.

Введение

Открытое овальное окно (ООО) во время внутриутробного периода обеспечивает приток насыщенной кислородом крови из правого в левое предсердие. После рождения у большинства людей в возрасте 5–7 мес. вторичная и первичная предсердные перегородки начинают срастаться, образуя постоянную межпредсердную перегородку. При нарушении данного процесса шунтирующий кровотоков между предсердиями сохраняется через незаращенное ООО. На сегодняшний день распространенность этого типа малой аномалии сердца в популяции составляет ~25% (на основании результатов чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ)), а также секционных исследований [1, 2]. По данным патологоанатомических наблюдений, размер овального окна варьирует от 1 до 19 мм (в среднем 4,9 мм), что не может приводить к значимым нарушениям гемодинамики. Однако ООО, как анатомическая аномалия, позволяет шунтированию крови справа налево происходить при повышении давления в правом предсердии (в конце диастолы, начале систолы, кашле, смехе, чихании и применении пробы Вальсальвы) [3].

Ишемические события, связанные с движением тромбов из системы правых отделов сердца в левые, получили названия "парадоксальная эмболия" и впервые были описаны Cohnheim J [4]. В настоящее время обсуждаются три механизма ассоциации ООО и ишемических событий: парадоксальная эмболизация за счет мелких тромбов из дистальной венозной системы нижних конечностей (однако у подавляющего большинства пациентов источник венозного тромбоза выявить невозможно), образование тромбов *in situ* и развитие атриопатии левого предсердия.

В настоящее время единых научно-обоснованных рекомендаций для диагностики и лечения эмболического инфаркта миокарда (ИМ) не разработано, что связано с низкой частотой выявления этого события и недостаточным количеством исследований, посвященных этой теме. Наиболее крупный ретроспективный анализ Национального церебрального и кардиоваскулярного центра (NCVC, Япония) предлагает диагностические критерии эмболического ИМ.

Большие критерии:

1. Ангиографические признаки эмболического ИМ без признаков атеросклероза.

- Множественная эмболия коронарного русла.
- Сопутствующие системные эмболии без тромбоза левого желудочка (ЛЖ), обусловленного острым ИМ.

Малые критерии:

- Атеросклеротический стеноз коронарной артерии (КА) не более чем на 25%.
- Выявление возможного источника эмболии по данным эхокардиографии, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ).
- Наличие факторов риска эмболии: фибрилляции предсердий, кардиомиопатии, ревматического поражения клапанов сердца, протезированных клапанов сердца, ООО и дефекта межпредсердной перегородки, инфекционного эндокардита, гиперкоагуляционного синдрома, операции на сердце в анамнезе.

В соответствии с этими критериями эмболический ИМ считается определенным в случае, если есть ≥ 2 больших критериев, или один большой в сочетании с ≥ 2 малыми критериями, или трех малых критериев. О вероятном эмболическом ИМ можно сказать в случае наличия одного большого критерия в сочетании с одним малым критерием или двух малых критериев [5].

ООО и парадоксальная эмболизация являются значимой причиной эмболических событий в большом круге кровообращения. Парадоксальная эмболизация через ООО является признанной причиной криптогенных инсультов по разным источникам в 40-56% случаев [6]. Более того, в рандомизированных клинических исследованиях продемонстрирована эффективность проведения эндоваскулярной коррекции в рамках вторичной профилактики инсультов у данной категории пациентов [7].

Исключение ООО при помощи пузырькового теста является общепризнанной и необходимой частью алгоритма обследования пациентов с криптогенными инсультами [8]. Однако в настоящее время имеется ограниченное количество данных о роли ООО в генезе эмболических событий в других бассейнах: периферические и КА. Ниже представлены наблюдения больных ИМ, ассоциированным с данной патологией.

Случай 1

Информация о пациенте

Мужчина 50 лет, некурящий, считал себя здоровым. Семейный анамнез не отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям. Летом 2019г во время остановки после 3-часового велопробега отметил впервые в жизни сжимающие волнообразные интенсивные боли за грудиной. Самостоятельно обратился в ближайшее медицинское учреждение, на электрокардиограмме выявлена элевация сегмента

ST в отведениях II, III, aVF и реципрокные депрессии в левых грудных отведениях. Выполнена экстренная коронароангиография (КАГ) — тромбоз дистального сегмента правой КА (ПКА), суживающий просвет на 80%, другие КА интактны. Одновременно проведена ангиопластика со стентированием ПКА. При пересмотре ангиограмм выявлены признаки, указывающие на эмболию в КА, было заподозрено наличие ООО (парадоксальная эмболия).

Таким образом, пациент соответствует одному большому (ангиографические признаки эмболического ИМ без признаков атеросклероза) и двум малым (атеросклеротический стеноз КА не более чем на 25%; наличие факторов риска эмболии: ООО) и двум малым критериям эмболического ИМ (рисунк 1).

Результаты физикального осмотра: клинический статус без особенностей.

Предварительный диагноз: неприменимо — диагноз выставлен до данным плановой госпитализации.

Диагностическая оценка: проведена транскраниальная доплерография (ТКД) с эмболодетекцией, по данным которой получено большое количество микроэмболических сигналов в покое, а также при пробе Вальсальвы.

При проведении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей признаков тромбоза на момент осмотра не выявлено.

Клинический диагноз: ООО со сбросом крови слева направо. Эндоваскулярное закрытие овального окна окклюдером FigullaFlex II UNI 17 мм от 05.03.2020г.

Дифференциальная диагностика: неприменимо — диагноз выставлен по данным плановой госпитализации (для проведения вмешательства).

Медицинские вмешательства: после проведения КАГ со стентированием ПКА пациент получал двойную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в комбинации с клопидогрелем. С целью профилактики повторных тромбозов эмболических осложнений выполнена операция



Рис. 1 Временная шкала: клинический случай № 1.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ООО — открытое овальное окно, ПКА — правая коронарная артерия, ТКД — транскраниальная доплерография.



Рис. 2 Временная шкала: клинический случай № 2.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ООО — открытое овальное окно, ПКА — правая коронарная артерия.

эндоваскулярного закрытия ООО. После проведения вмешательства продолжена комбинированная терапия — тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., АСК 100 мг 1 раз/сут. на 12 мес.

Динамика и исходы: за время наблюдения повторных ишемических событий не наблюдалось. Значение имплантации окклюдера ООО, как и иных терапевтических стратегий требует дальнейшего уточнения.

Случай 2

Информация о пациенте

Женщина, 41 год. В 2011г без предшествующего коронарного анамнеза развился острый ИМ. Со слов пациентки, была выполнена тромбэкстракция (медицинская документация не предоставлена) (рисунок 2). В августе 2014г — эпизод нарушения речи, онемения правой руки в течение 2 ч. Тогда же проведена компьютерная томография головного мозга, на которой выявлена глиозно-кистозная трансформация в правой лобной доле. Брахиоцефальные сосуды без гемодинамически значимых стенозов. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечался гипокинез в области верхушки ЛЖ. В июне 2017г перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в левой средней мозговой артерии, проведено МРТ головного мозга — выявлен очаг ишемии в левой теменной области, кистозно-глиозная трансформация в правой теменной области. В последующем находилась на терапии дезагрегантами (АСК, клопидогрел), на фоне которой 14.11.2017г развился острый ИМ передней локализации. При КАГ (рисунки 3, 4) выявлена тромботическая окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) в отсутствии значимого атеросклеротического поражения. Выполнено стентирование ПНА. Интервенция осложнилась диссекцией ПКА (про-

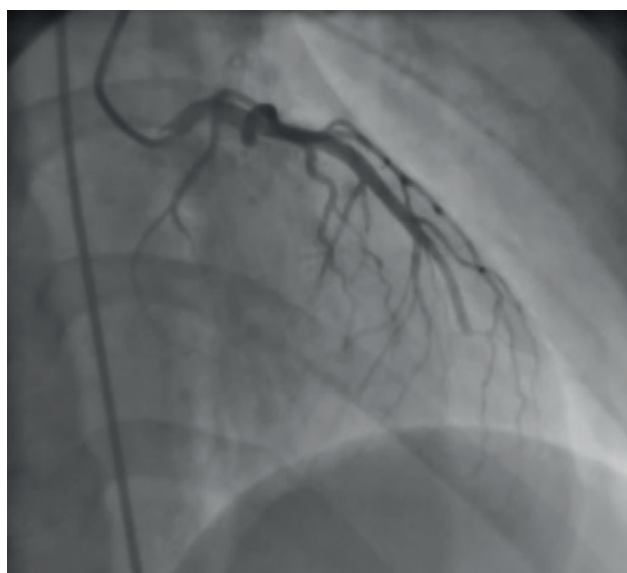


Рис. 3 КАГ до проведения тромбаспирации. В ПКА выявлен дефект контрастирования в дистальном сегменте. Левая косая ангиографическая проекция.



Рис. 4 КАГ после проведения тромбаспирации. В ПКА небольшой остаточный дефект контрастирования, кровотока восстановлен. Стеноз артерии <25%. Левая косая проекция с краниальным отклонением.

ведена ангиопластика со стентированием), что вызвало развитие острого ИМ нижней локализации с вовлечением правых отделов. Были исключены значимые генетические тромбофилии. Классические маркеры антифосфолипидного синдрома (антитела к кардиолипинам, β_2 -гликопротеины) отрицательные. При дальнейшем обследовании выявлены полиморфизмы генов, вовлеченных в функционирование свертывающей системы, без клинической значимости: гомозиготный полиморфизм

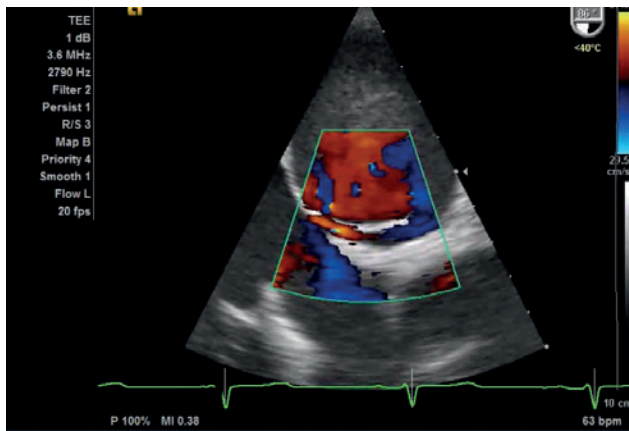


Рис. 5 Выявление ООО при проведении ЧПЭхоКГ.

генов, кодирующих фибриноген и ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа (ИТАП-1); гетерозиготные полиморфизмы генов, кодирующих ИТАП-1, гликопротеин Gr3a, ангиотензинпревращающий фермент. Дефицит фактора XII.

При обследовании по данным ЧПЭхоКГ обнаружено ООО размером 0,1-0,2 см со сбросом крови слева-направо (рисунок 5).

Таким образом, пациент соответствует двум большим (ангиографические признаки эмболического ИМ без признаков атеросклероза, сопутствующие системные эмболии без тромбоза ЛЖ, обусловленного острым ИМ) и двум малым (атеросклеротический стеноз КА не более чем на 25%; наличие факторов риска эмболии: ООО) критериям эмболического ИМ.

Результаты физикального осмотра: клинический статус без особенностей.

Предварительный диагноз: неприменимо — диагноз выставлен до данным плановой госпитализации.

Диагностическая оценка: При контрастировании правых отделов сердца ажитированным физиологическим раствором и проведении пробы Вальсальвы отмечается поступление пузырьков воздуха в полость левого предсердия. При выполнении дуплексного сканирования интракраниальных артерий также было отмечено появление эхосигналов на фоне пузырьковой пробы.

При проведении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей признаков тромбоза на момент осмотра не выявлено.

Клинический диагноз: Врожденный порок сердца: ООО. ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии неизвестной давности. Транзиторная ишемическая атака в левой средней мозговой артерии. Эндоваскулярное закрытие ООО окклюдером Figulla Flex PFO (диаметр 23/25 мм) от 31.07.2018г. Тромбофилия. Гомозиготный полиморфизм генов,

кодирующих фибриноген и ИТАП-1; гетерозиготные полиморфизмы генов, кодирующих ИТАП-1, гликопротеин Gr3a, ангиотензинпревращающий фермент. Дефицит фактора XII. ИБС: постинфарктный кардиосклероз (неизвестной локализации от 2011г, передней локализации от 14.11.2017, нижней локализации с переходом на правый желудочек от 15.11.2017г). Транслюминарная баллонная ангиопластика со стентированием ПНА стентом Калипсо (3,5×22 мм). Диссекция проксимального сегмента ПКА. Транслюминарная баллонная ангиопластика со стентированием ПКА стентом Resolute Integrity (2,5×15 мм) от 15.11.2017. Аневризма верхушки ЛЖ.

Дифференциальная диагностика: неприменимо — диагноз выставлен по данной плановой госпитализации (для проведения вмешательства).

Медицинские вмешательства: после проведения КАГ со стентированием ПКА пациент получал двойную антитромбоцитарную терапию АСК в комбинации с клопидогрелем. С целью профилактики повторных тромбоэмболических осложнений выполнена операция эндоваскулярного закрытия ООО. После проведения вмешательства продолжена тройная терапия: ривароксабан 15 мг 1 раз/сут., клопидогрел 75 мг на 3 мес., АСК 100 мг 1 раз/сут. на 1 мес.

Динамика и исходы: К моменту публикации имеется 4-летний катамнез, эмболические события не рецидивировали.

Значение имплантации окклюдера ООО, как и иных терапевтических стратегий требует дальнейшего уточнения.

Обсуждение

В представленных наблюдениях наиболее вероятной причиной острого ИМ являлось наличие ООО и явление парадоксальной эмболизации.

Ввиду редкой темы и малого количества публикаций для литературного анализа использованы зарубежные литературные источники.

Встречаемость ИМ, ассоциированного с ООО, недостаточно изучена. В единственной крупной работе, представленной Franz X Kleber, et al. на основе ретроспективного анализа 4848 случаев ИМ за 13 лет было выявлено 22 (0,45%) случая предполагаемой парадоксальной эмболии КА и 11 (0,67%) случаев среди 1654 пациентов с острым ИМ в проспективном наблюдении. В общем объеме данных ИМ передней локализации были выявлены у 13 (39,39%) пациентов, нижний/задний ИМ — в 18% случаев. ИМ без подъема сегмента ST неуточненной локализации наблюдался у 2 (6,06%) пациентов [9].

В серии случаев, описанных Neisius U, et al., пациенты имели несколько общих признаков: острый ИМ, ИМ с подъемом сегмента ST при интактных КА, доказанный анатомический дефект —

Таблица 1

Суммарные данные по клиническим случаям

Возраст, лет	50	41
Пол	Мужской	Женский
Эмболические события	ИМ с ST нижней локализации	Парадоксальная тромбоэмболия ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии неизвестной давности ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии в 2017г ИМ неизвестной локализации в 2011г ИМ передней локализации 2017г ИМ нижней локализации с переходом на правый желудочек от 2017г
Тип инфаркта	Острый ИМ с подъемом сегмента ST	Острый ИМ с подъемом сегмента ST
Инфаркт-зависимая артерия	ПКА	ПНА, ПКА
Метод верификации анатомического дефекта	ТКД с эмболодетекцией, ЧПЭхоКГ (ООО размером 0,2 см)	ЧПЭхоКГ (ООО размером 0,1-0,2 см), ТКД с эмболодетекцией
Срок от дебюта заболевания до диагноза	6 мес.	9 мес.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ООО — открытое овальное окно, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТКД — транскраниальная доплерография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

ООО с шунтированием справа налево в покое или во время пробы Вальсальвы, а также молодой возраст. У двух из трех пациентов были дополнительные тромботические осложнения, включая тромбоз глубоких вен или инсульт [10]. Также в клинике Мэйо описан случай парадоксальной эмболии, возникшей во время удаления центрального венозного катетера у пациента 64 лет. При этом развитие ИМ сопровождалось элевацией сегмента ST в отведениях II, III, aVF, при КАГ выявлена полная окклюзия задней нисходящей артерии и заднебоковой ветви ПКА. ЧПЭхоКГ с применением контрастирования пузырьковой взвеси выявила ООО с шунтированием справа налево [11]. Mridha N, et al. представили клиническое наблюдение за пациентом 42 лет, госпитализированным в связи с возникновением приступа ангинозных болей, сопровождавшихся инверсией зубцов Т по передней стенке ЛЖ на электрокардиограмме, а также динамикой уровня кардиоспецифических ферментов. По данным КАГ — сосуды без обструктивных поражений, на ЭхоКГ — гипокинез в средних отделах перегородки, верхушки ЛЖ; на МРТ — локализованный гипокинез перегородки и верхушки ЛЖ с поздним субэндокардиальным накоплением гадолиния. При ультразвуковом исследовании выявлено ООО с шунтированием крови справа налево. Также диагностирован тромбоз поверхностных вен нижних конечностей [12].

В таблице 1 суммированы данные по случаям.

Таким образом, при наличии признаков эмболии КА при проведении КАГ у пациентов с низкими рисками атеросклеротического поражения необходимо исключение ООО как причины ИМ. При этом алгоритм выявления включает в себя проведение ЭхоКГ с пузырьковым контрастированием.

Заключение

Описана серия случаев эмболического ИМ с различной клинической презентацией.

Визуализирующие методы исследования имеют ключевое значение при верификации диагноза парадоксальной эмболии КА. При проведении ангиографии могут быть выявлены косвенные признаки эмболии, однако не меньшее значение имеет ЭхоКГ-визуализация и, в частности, ЧПЭхоКГ с контрастированием правых камер сердца.

Проблемным вопросом остается тактика ведения данной группы пациентов, поскольку выбор оптимального варианта медикаментозного (антикоагулянтного) и хирургического (эндоваскулярного) подходов в существующих клинических рекомендациях не прописан. Выбор медикаментозной, хирургической или комбинированной стратегии, вероятно, может определяться не только верификацией ООО и доказанного сброса крови справа налево, но и такими факторами, как наличие тромбоза вен нижних конечностей, коагулопатии, атеросклеротического поражения коронарного русла, фибрилляции предсердий, диастолической дисфункции ЛЖ, клапанных пороков сердца и рядом других. Каждый из представленных факторов или их совокупность может иметь самостоятельное значение, определяющее вероятность эмболических событий, а значит и соотношение пользы и вреда различных терапевтических подходов.

Последние исследования по эффективности медикаментозной и хирургической коррекции ООО при инсультах головного мозга теоретически можно экстраполировать и на пациентов с ИМ, однако требуются дальнейшие клинические наблюдения за

пациентами этой категории с целью уточнения влияния эндоваскулярной коррекции на отдаленный прогноз.

Таким образом, парадоксальная эмболия КА является редкой, недостаточно диагностируемой и недооцененной причиной острого ИМ. Ее вероятность следует рассматривать, прежде всего, у пациентов с ИМ (чаще с подъемом сегмента ST) молодого или среднего возраста, без предшествующего коронарного анамнеза, с низким сердечно-сосудистым риском и отсутствием значимого ате-

росклеротического поражения КА. Своевременная верификация данного патогенетического варианта ИМ позволяет выбрать оптимальную тактику вторичной профилактики коронарных событий. Значение имплантации окклюдера ООО, а также иных терапевтических стратегий, требует дальнейшего уточнения.

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

Литература/References

1. Fauveau E, Cohen A, Bonnet N, et al. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101(10):637-44. doi:10.1016/j.acvd.2008.08.011.
2. Koutroulou I, Tsigoulis G, Tsalikakis D, et al. Epidemiology of patent foramen ovale in general population and in stroke patients: a narrative review. *Front Neurol.* 2020;28;11:281. doi:10.3389/fneur.2020.0028.
3. Hagen P, Scholz D, Edwards W. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(1):17-20. doi:10.1016/s0025-6196(12)60336-x.
4. Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: *Vorlesungen Über Allgemeine Pathologie.* Berlin: Hirschwald; 1877. p. 134.
5. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation.* 2015;132(4):241-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
6. Ioannidis S, Mitsias P. Patent foramen ovale in cryptogenic ischemic stroke: direct cause, risk factor, or incidental finding? *Front Neurol.* 2020;11:567. doi:10.3389/fneur.2020.00567.
7. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(4):403-15. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.063.
8. Choi J, Kang M, Jun J, et al. Characteristics and prognosis of patients with cryptogenic stroke and suggestive of patent foramen ovale. *Cardiovasc Ultrasound.* 2021;19(1):20. doi:10.1186/s12947-021-00255.
9. Kleber F, Hauschild T, Schulz A, et al. Epidemiology of myocardial infarction caused by presumed paradoxical embolism via a patent foramen ovale. *Circulation.* 2017;81(10):1484-9. doi:10.1253/circj.CJ-16-0995.
10. Neisius U, Northridge D, Cruden N, et al. Myocardial infarction associated with patent foramen ovale and paradoxical embolism: a case series. *Int J Cardiol.* 2015;180:34-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.146.
11. Hakim F, Kransdorf E, Abudiab M, et al. Paradoxical coronary artery embolism — a rare cause of myocardial infarction. *Heart Views.* 2014;15(4):124-6. doi:10.4103/1995-705X.151089.
12. Mridha N, Ward E, Hayman S, et al. Paradoxical embolism through patent foramen ovale as a cause of myocardial infarction. *Med J Aust.* 2021;215(2):68-9.e1. doi:10.5694/mja2.51140.

Повышенная чувствительность к варфарину в практике терапевта. Клинический случай

Левицкая Е. С., Кастанаян А. А., Леонова Г. Н., Яковлев А. А., Затонский С. А., Ганенко Л. А.

ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Антикоагулянты широко используются в клинической практике для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако имеются ассоциированные клинические состояния, требующие мониторинга за системой коагуляции в связи с повышенным риском развития кровотечений. В клинической практике известны случаи повышенной чувствительности к варфарину, обусловленные полиморфизмами ряда генов. Прием варфарина в такой ситуации часто проявляется массивными кровотечениями, угрожающими жизни пациента. Пациентка Л., 67 лет, поступила в терапевтическое отделение клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России в марте 2022г. Накануне она отметила появление выраженных болей в животе, появление неоформленного стула с примесью неизменной крови. При амбулаторном обследовании установлено повышение уровня международного нормализованного отношения до 9,42, тромбинового времени >30 сек. Признаков первичной патологии желудочно-кишечного тракта не выявлено. Из анамнеза известно, что 21.01.2022г пациентке выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом, в связи с чем был назначен варфарин в дозе 2,5 мг/сут. После установления гипокоагуляции варфарин был отменен. Выполнен фармакогенетический анализ, который установил носительство полиморфизмов генов системы цитохрома P450, гомозиготную мутацию 1075A>C (CYP2C9 (*3/*3)) и гетерозиготную мутацию гена витамин К-редуктазы VKORC1 G(-1639)A (VKORC1 GA). Рассчитана индивидуальная дозировка варфарина согласно рекомендациям международного консорциума фармакогенетики варфарина, которая составила 9 мг/нед. После корректировки дозы варфарина уровень международного нормализованно-

го отношения снизился до 3,61, тромбинового времени до 13 сек. Пациентка выписана с рекомендациями соблюдать индивидуальную схему приема варфарина и контролировать показатели коагулограммы. Наличие повышенной чувствительности к варфарину не является причиной для его полной отмены в ситуациях, требующих длительного приема антикоагулянтов. В связи с этим необходима настороженность врача при назначении пациенту варфарина, понимание причин и методов диагностики повышенной чувствительности к варфарину и своевременная коррекция его дозировки.

Ключевые слова: повышенная чувствительность к варфарину, система цитохрома P450, ген субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К, VKORC1, кровотечения, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/08-2022

Рецензия получена 27/09-2022

Принята к публикации 03/10-2022



Для цитирования: Левицкая Е. С., Кастанаян А. А., Леонова Г. Н., Яковлев А. А., Затонский С. А., Ганенко Л. А. Повышенная чувствительность к варфарину в практике терапевта. Клинический случай. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3392. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3392. EDN LGTFUK

Warfarin hypersensitivity in the internist's practice: a case report

Levitskaya E. S., Kastanayan A. A., Leonova G. N., Yakovlev A. A., Zatonsky S. A., Ganenko L. A.
Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia

Anticoagulants are widely used in clinical practice to reduce the risk of cardiovascular events. However, there are associated clinical conditions that require coagulation system monitoring due to an increased risk of bleeding. In clinical practice, cases of warfarin hypersensitivity due to gene polymorphisms are known. Taking warfarin in such a situation is often manifested by massive bleeding that threatens the patient's life. Sixty seven-years-old female patient was admitted to the internal medicine department of Rostov State Medical University clinic in March 2022. The day before, she noted severe abdominal pain, loose bloody stool. An outpatient examination revealed an increase in international normalized ratio to 9,42, thrombin time >30 sec. There were no signs

of primary gastrointestinal pathology. According to anamnesis, on January 21, 2022, the patient underwent mechanical aortic valve replacement, in connection with which warfarin was prescribed at a dose of 2,5 mg/day. After establishing hypocoagulation, warfarin was discontinued. A pharmacogenetic analysis was performed, which established the carriage of polymorphisms of cytochrome P450 system genes, the homozygous mutation 1075A>C (CYP2C9 (*3/*3)), and the heterozygous mutation of the vitamin K reductase gene VKORC1 G(-1639)A (VKORC1 GA). The individual dosage of warfarin was calculated according to International Warfarin Pharmacogenetics Consortium guidelines, which was 9 mg/week. After adjusting the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: es.med@mail.ru

[Левицкая Е. С. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Кастанаян А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, зав. терапевтическим отделением № 2 клиники, ORCID: 0000-0002-1170-8691, Леонова Г. Н. — врач-гастроэнтеролог терапевтического отделения № 2 клиники, ORCID: 0000-0002-4983-0262, Яковлев А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии, ORCID: 0000-0003-1697-8989, Затонский С. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-3339-5873, Ганенко Л. А. — врач терапевтического отделения № 2 клиники, ORCID: 0000-0002-3381-9894].

dose of warfarin, the level of international normalized ratio decreased to 3,61, thrombin time to 13 sec. The patient was discharged with recommendations to follow an individual warfarin regimen and monitor coagulation parameters. The presence of hypersensitivity to warfarin is not a reason for its complete withdrawal in situations requiring long-term anticoagulation. In this regard, it is necessary for the doctor to be vigilant when prescribing warfarin to a patient, understanding the causes and methods for diagnosing hypersensitivity to warfarin, and timely correction of its dosage.

Keywords: warfarin hypersensitivity, cytochrome P450 system, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene, *VKORC1*, bleeding, case report.

Relationships and Activities: none.

Levitskaya E.S.* ORCID: 0000-0001-6165-3943, Kastanayan A.A. ORCID: 0000-0002-1170-8691, Leonova G.N. ORCID: 0000-0002-4983-

0262, Yakovlev A.A. ORCID: 0000-0003-1697-8989, Zatonsky S.A. ORCID: 0000-0003-3339-5873, Ganenko L.A. ORCID: 0000-0002-3381-9894.

*Corresponding author:
es.med@mail.ru

Received: 23/08-2022

Revision Received: 27/09-2022

Accepted: 03/10-2022

For citation: Levitskaya E. S., Kastanayan A. A., Leonova G. N., Yakovlev A. A., Zatonsky S. A., Ganenko L. A. Warfarin hypersensitivity in the internist's practice: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3392. doi:10.15829/1728-8800-2023-3392. EDN LGTFUK

АГ — артериальная гипертензия, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — общий анализ крови, CYP2C9 — цитохром P 450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9, CYP4F2 — цитохром P 450, семейство 4, субсемейство F, полипептид 2, VKORC1 — ген субъединицы 1 комплекса эпиксид-редуктазы витамина K, IWPC — International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (Международный фармакогенетический консорциум варфарина).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В настоящее время известны методы диагностики повышенной чувствительности к варфарину, однако их использование в клинической практике не имеет широкого применения.
- Отсутствие рутинных методов диагностики, определяющих вероятность наличия повышенной чувствительности к варфарину, повышает риск жизнеугрожающих кровотечений.

Что добавляют результаты исследования?

- В представленном клиническом случае демонстрируется ранняя верификация повышенной чувствительности к варфарину с помощью фармакогенетического анализа на наличие мутаций по трем генетическим маркерам — *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, на основании которого определяется индивидуальная эффективная дозировка варфарина, позволяющая предотвратить развитие жизнеугрожающих кровотечений.

Key messages

What is already known about the subject?

- Methods for diagnosing warfarin hypersensitivity are currently known, but their use in clinical practice is not widely used.
- The lack of routine diagnostic methods that determine the likelihood of warfarin hypersensitivity increases the risk of life-threatening bleeding.

What might this study add?

- The presented case report demonstrates early verification of warfarin hypersensitivity using pharmacogenetic analysis for mutations in three genetic markers — *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, on the basis of which an individual effective dose of warfarin is determined to prevent life-threatening bleeding.

Введение

В современной клинической практике применение антикоагулянтов широко востребовано и необходимо для улучшения краткосрочного и отдаленного прогнозов. История открытия антикоагулянтов кумаринового ряда начинается с 1921г, а опыт клинического применения — с 1954г [1]. В 1921г было установлено, что у животных, питающихся сеном донника, развивались обширные гематомы, и они погибали из-за множественных кровотечений. Оказалось, что в составе сена донника имелся дикумарол, предотвращавший свертывание крови, т.е. являвшийся антикоагулянтом. В дальнейшем дикумарол был использован как

родентицид для крыс, и был назван "Варфарин" — аббревиатура научно-исследовательской организации, занимавшейся испытанием производных дикумарола (Warfarin — Wisconsin Alumni Research Foundation и "arin" — производное дикумарола). После открытия антидота к неуправляемой гипоккоагуляции, которым являлся витамин К, варфарин, под названием кумадин, в 1954г был одобрен к применению в клинической практике. Варфарин является непрямым антикоагулянтом, подавляющим синтез витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени [2]. С изучением фармакологических особенностей варфарин стал применяться для про-

филактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, тромбозов глубоких вен голени, патологии клапанного аппарата сердца. Однако применение варфарина сочетается с некоторыми трудностями — необходимостью контроля международного нормализованного отношения (МНО) 1 раз в 4–6 нед., лабильностью цифр МНО, зависящей от изменения диеты, перекрестного действия некоторых лекарственных средств, узким целевым диапазоном МНО, генетической предрасположенностью к резистентности к варфарину. Данные явления приводят к нестабильности коагуляции, т.е. риску развития кровотечений или тромбоэмболических осложнений.

В клинической практике известны случаи повышенной чувствительности к варфарину, обусловленные наличием полиморфизмов ряда генов. Прием среднетерапевтической дозировки варфарина в такой ситуации часто проявляется массивными кровотечениями, угрожающими жизни пациента. Известно, что гипокоагуляцию вызывают полиморфизмы ~30 генов [3], главным образом, генов в системе цитохрома P450 и гена субъединицы 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К (*VKORC1*) [4]. По результатам проведенных исследований установлено, что наибольшую значимость в определении чувствительности к варфарину имеют одиночные нуклеотидные полиморфизмы в генах *CYP2C9*, *CYP4F2* и *VKORC1* [5–7]. Два специфических генетических полиморфизма в генах *CYP2C9* и *VKORC1* объясняют ~30–40% вариаций ответа на варфарин и могут передаваться будущим поколениям по аутосомно-доминантному типу.

По результатам российского исследований ВАРФАГЕН (Открытое рандомизированное, проспективное исследование по сравнению фармакогенетического и стандартного подходов к подбору дозы варфарина с целью оптимизации периода достижения терапевтических значений, стабильности МНО и частоты кровотечений в российской популяции пациентов, нуждающихся в терапии антагонистом витамина К) были даны рекомендации по эффективному использованию варфарина в клинической практике [6], а именно, применение фармакогенетического тестирования на определение индивидуальной эффективной дозировки варфарина с использованием анализа мутации в генах *VKORC1* и *CYP2C9*. Показано, что генетические модификации *VKORC1* A/A, *CYP2C9* *2/*2, *2/*3, *3/*3 и отсутствие *VKORC1* GG и *CYP2C9* 1*1, являются показателями повышенной чувствительности к варфарину [6].

В когорте Международного фармакогенетического консорциума варфарина IWPC (International Warfarin Pharmacogenetics Consortium) было выявлено 44,8% пациентов, чувствительных к варфарину. В группе с отсутствием чувствительности наиболее часто определялись два генотипа — *VKORC1*

G/G; *CYP2C9* *1/*1 (24,6%) и *VKORC1* A/G; *CYP2C9* *1/*1 (25,4%), в то время как в группе с повышенной чувствительностью и очень высокой чувствительностью двумя наиболее распространенными генотипами были *VKORC1* G/A; *CYP2C9* *1/*2 (6,6%) и *VKORC1* A/A; *CYP2C9* *1/*1 (25,5%) и *VKORC1* G/A; *CYP2C9* *2/*3 (0,5%) и *VKORC1* A/A; *CYP2C9* *1/*3 (2,4%), соответственно [5].

При наличии повышенной чувствительности к варфарину необходим подбор индивидуальной дозировки, позволяющей соблюдать целевой диапазон МНО. К применению в клинической практике предложена формула для расчета дозы варфарина в нед., основанная на вариантах полиморфизма генов, ответственных за чувствительность к варфарину, согласно данным международного консорциума фармакогенетики варфарина (IWPC Warfarin dose calculator, <http://www.warfarindosing.org>) [8, 9].

Представление данного клинического случая необходимо для повышения настороженности врача при назначении пациенту варфарина, понимания причин и методов диагностики повышенной чувствительности к варфарину и своевременной коррекции его дозировки.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациентка Л., 67 лет, европеоидной расы, поступила в терапевтическое отделение клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России 17.03.2022г. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на периодически возникающие боли ноющего характера по всей поверхности живота, больше в околопупочной области, продолжительностью до 1,0–1,5 ч, не имеющие связи с приемом пищи, ощущение вздутия и урчания в животе, стул жидкой консистенции до 3 раз/сут. с примесью неизменной крови, общую слабость.

Из расспроса пациентки установлено, что в ночь с 14 на 15 марта 2022г она отметила появление выраженных болей по всей поверхности живота, ощущение вздутия в кишечнике, появление неоформленного стула до 3 раз/сут. с примесью неизменной крови. Данные симптомы послужили поводом обратиться в поликлинику по месту жительства. Из представленной первичной медицинской документации установлено, что при осмотре острой хирургической патологии не обнаружено. В тот же день, 15.03.2022г, выполнено обследование пациентки в амбулаторно-поликлинических условиях. Лабораторные данные: гемоглобин — 116 г/л, лейкоциты — $8,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 189×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 40 мм/ч, уровни билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы, креатинина, мочевины — в пределах референсных значений. Регистрировалось повышение уровня МНО до 9,42, тромбиновое время >30 сек., фибриноген — 4,4 г/л.

Из анамнеза также было известно, что 21.01.2022г пациентке выполнено протезирование аортально-го клапана механическим протезом Medtronic № 21 по поводу критического стеноза и недостаточности аортального клапана. С конца января 2022г был назначен варфарин в начальной дозе 2,5 мг/сут., которую в дальнейшем пациентка не увеличивала, т.к., со слов пациентки, значения МНО сохранялись в пределах 2,6-3,0 при регулярном самостоятельном контроле на портативном анализаторе.

После получения коагулограммы от 15.03.2022г варфарин был отменен. Врачом поликлиники по месту жительства назначено симптоматическое лечение — дюспаталин, альмагель, хилак форте. Самочувствие пациентки Л. оставалось неудовлетворительным — сохранялись боли в животе, неоформленный стул до 3 раз/сут. с примесью крови.

17.03.2022г пациентка была направлена на консультацию к гастроэнтерологу клиники РостГМУ. На догоспитальном этапе проведено лабораторно-инструментальное обследование пациентки. Общий анализ крови (ОАК) от 17.03.2022г — гемоглобин 94,7 г/л, лейкоциты $8,16 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,37 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $190,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 46 мм/ч. Коагулограмма (17.03.2022г) — активированное парциальное тромбопластиновое время >1 мин, протромбиновое время 65 сек., МНО — 5,83, тромбиновое время >30 сек., фибриноген — сгусток крови не образуется. При выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены признаки выраженного метеоризма, деформации желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы, жидкости в межпечерном

пространстве правой подвздошной области, утолщения стенок тонкого кишечника. Пациентка осмотрена хирургом с последующим заключением об отсутствии данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии. Пациентка госпитализирована в терапевтическое отделение клиники с целью осуществления диагностического поиска патологического процесса и определения тактики медикаментозного лечения.

Из хронических заболеваний у пациентки имеется наружный геморрой и хронический колит, установленные в апреле 2021г, гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая артериальная гипертензия (АГ), риск 2 (умеренный), аутоиммунный тиреоидит, установленный 3 года назад, по поводу которого получает L-тироксин 50 мкг с формированием эутиреоидного состояния.

Анализ фармакологического анамнеза не выявил прием препаратов, способных увеличить риск кровотечения на фоне приема варфарина.

Со слов пациентки вредных привычек, в частности курения, не имеет.

Результаты физикального осмотра. Физикальное обследование пациентки Л. позволило установить состояние средней степени тяжести, температура тела = $36,7^\circ \text{C}$, индекс массы тела = $27 \text{ кг}/\text{м}^2$, частота дыхательных движений = 16/мин, частота сердечных сокращений = пульс = 86 уд./мин, артериальное давление на обеих руках = 120/75 мм рт.ст., смещение границ относительной тупости сердца влево, болезненность кишечника в правой и левой подвздошных областях (в проекции сигмовидной, нисходящей и восходящей ветви ободочной, попе-



Рис. 1 Пациентка Л.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз.

Показатели		Значение		мг/сут.		мг/нед.		Максимально допустимая доза		Минимально эффективная доза		Максимально допустимая доза	
Генотип CYP2C9*2 (C430T)		C/C											
Генотип CYP2C9*3 (A1075C)		C/C (*3/*3)											
Генотип VKORC1 (G-1639A)		G/A											
Возраст, лет		67											
Значение МНО до начала приема антикоагулянтов		1,1											
Площадь поверхности тела, м ²		1,73											
Рост, см		158											
Вес, кг		68											
Случай инсульта		нет											
Сахарный диабет		нет											
Прием амиодарона/кордарона		нет											
Прием флувастатина		нет											
Требуемое значение МНО		1		1,56		0,94		2,19		10,94		15,31	
		1,5		1,79		1,07		2,50		12,50		17,50	
		2		2,04		1,22		2,86		14,29		20,01	
		2,5		2,33		1,40		3,27		16,33		22,87	
		3		2,67		1,60		3,73		18,67		26,14	
		3,5		3,05		1,83		4,27		21,34		29,88	
		4		3,48		2,09		4,88		24,39		34,15	

В соответствии с данными международного консорциума фармакогенетики варфарина (IWPC Warfarin dose calculator) рекомендуемая доза составляет **9** мг/нед.

Рис. 2 Расчет индивидуальной дозировки варфарина для пациентки Л. согласно рекомендациям IWPC [9].

речно-ободочной кишок) при поверхностной и глубокой пальпации. Обследование других органов и систем патологических изменений не выявило.

С учетом наличия жалоб на боли в животе и неизменной крови в кале, признаков выраженной гипокоагуляции, анемии, необходимым являлся диагностический поиск источника желудочно-кишечного кровотечения и установление его причины.

По результатам копрологического исследования, выполненного 22.03.2022г, установлено отсутствие эритроцитов, признаков воспаления и патологических примесей. На спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости (18.03.2022г) признаков скопления крови в брюшной полости не выявлено. Эзофагогастродуоденоскопия (22.03.2022г) установила хронический гастрит, дуоденит. После выполнения видеокOLONоскопии с биопсией кишечника (22.03.2022г) обнаружены наружный геморрой, хронический поверхностный умеренно выраженный колит, отек стромы, дивертикулез толстой кишки, признаки спаечного процесса брюшной полости.

Несмотря на то, что признаков явного или скрытого кровотечения в период госпитализации не отмечалось, наличие гипохромной анемии, выраженной гипокоагуляции, обнаружение хронического колита и дивертикулеза кишечника при видеокOLONоскопии позволяли предполагать предшествующее госпитализации кровотечение из желудочно-кишечного тракта, источник которого не был установлен.

Предварительный диагноз. Кровотечение из желудочно-кишечного тракта неуточненное на фоне терапии варфарином. Критический аортальный стеноз и недостаточность аортального клапана. Протезирование аортального клапана механическим протезом (Medtronic 21) 21.01.2022г. Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая АГ, риск 2 (умеренный).

Временная шкала. На рисунке 1 представлена хронология течения болезни, ключевые события и прогноз пациентки Л.

Диагностическая оценка. Было предположено, что вероятной причиной гипокоагуляции и вызванного ею желудочно-кишечного кровотечения являлась генетически обусловленная повышенная чувствительность к варфарину. 20.03.2022г был выполнен фармакогенетический анализ на наличие мутаций по трем генетическим маркерам, связанным с повышенной чувствительностью к варфарину — *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*.

Установлено носительство полиморфизмов генов системы цитохрома P450, гомозиготная мутация 1075A>C (*CYP2C9* (*3/*3)) и гетерозиготная мутация гена витамин К-редуктазы *VKORC1* G(-1639)A (*VKORC1* GA). На рисунке 2 представлен расчет индивидуальной дозировки варфарина для Л., соглас-

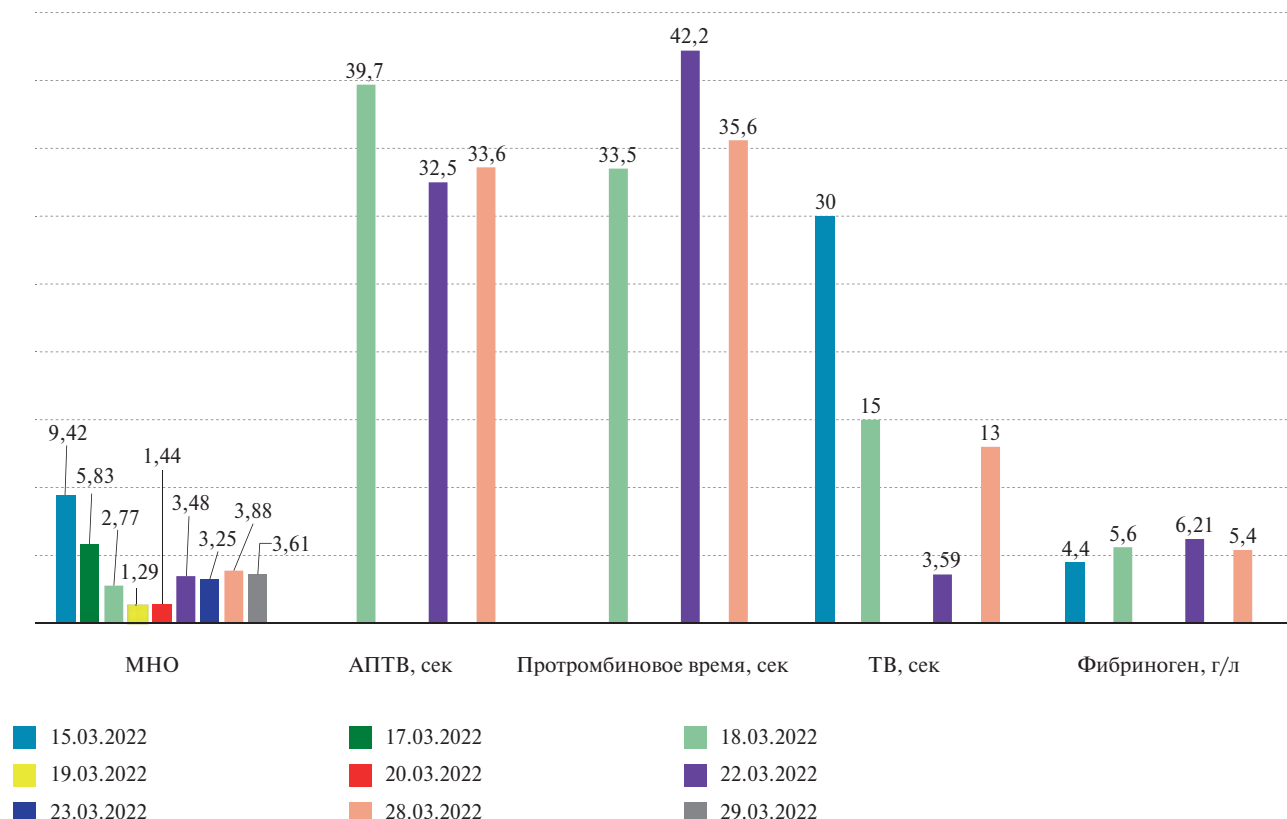


Рис. 3 Динамика показателей коагулограммы на догоспитальном этапе и в период госпитализации пациентки.

Примечание: АПТВ — активированное парциальное тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ТВ — тромбиновое время. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

но рекомендациям IWPC с учетом выявленных полиморфизмов генов и других показателей [9]. Индивидуальная расчетная доза варфарина составила 9 мг/нед.

Проведены консультации клинического фармаколога и гематолога.

На основании полученного анализа генетического полиморфизма клиническим фармакологом подобрана индивидуальная дозировка варфарина по 1,25 мг (1/2 таблетки) каждый день. Суммарная дозировка варфарина в нед. составила 8,75 мг. Увеличение до расчетной дозировки варфарина 9 мг/нед. было невозможно, т.к. потребовалось бы деление таблетки варфарина на 0,25 мг, что невыполнимо. Превышение расчетной дозы варфарина сочетается с высоким риском кровотечений.

Заключение врача гематолога — вторичная гипокоагуляция на фоне терапии варфарином; постгеморрагическая (железодефицитная) анемия легкой степени; носительство генетических полиморфизмов генов системы цитохрома P450 (гомозиготная мутация 1075A>C) (*CYP2C9* (*3/*3)) и гетерозиготная мутация гена витамин К-редуктазы *VKORC1* G(-1639)A (*VKORC1* GA). Рекомендован прием препаратов железа и возобновление приема варфарина после достижения МНО 3,0–3,5 в дозировках, рекомендуемых клиническим фармакологом.

На рисунках 3, 4 представлена динамика основных показателей ОАК и коагулограммы на догоспитальном этапе и в период госпитализации пациентки в терапевтическом отделении.

Изменения показателей коагулограммы и ОАК свидетельствуют о начале положительной динамики под влиянием назначения индивидуальной схемы дозирования варфарина и лечения анемии препаратами железа.

Важно отметить, что в биохимическом анализе крови, в общем анализе мочи отклонений от референсных значений нормы установлено не было. Уровень С-реактивного белка при поступлении составлял 12 мг/л, а при выписке снизился до 6 мг/л.

Клинический диагноз. На основании полученных данных пациентке Л. был выставлен клинический диагноз.

Основной диагноз: Хронический энтероколит, обострение. Дивертикулярная болезнь толстой кишки с преимущественным поражением сигмовидной кишки без явлений дивертикулита. Хронический геморрой.

Осложнения: желудочно-кишечное кровотечение неуточненное на фоне приема варфарина, обусловленное повышенной чувствительностью (носительство генетических полиморфизмов генов системы цитохрома P450, гомозиготная мутация

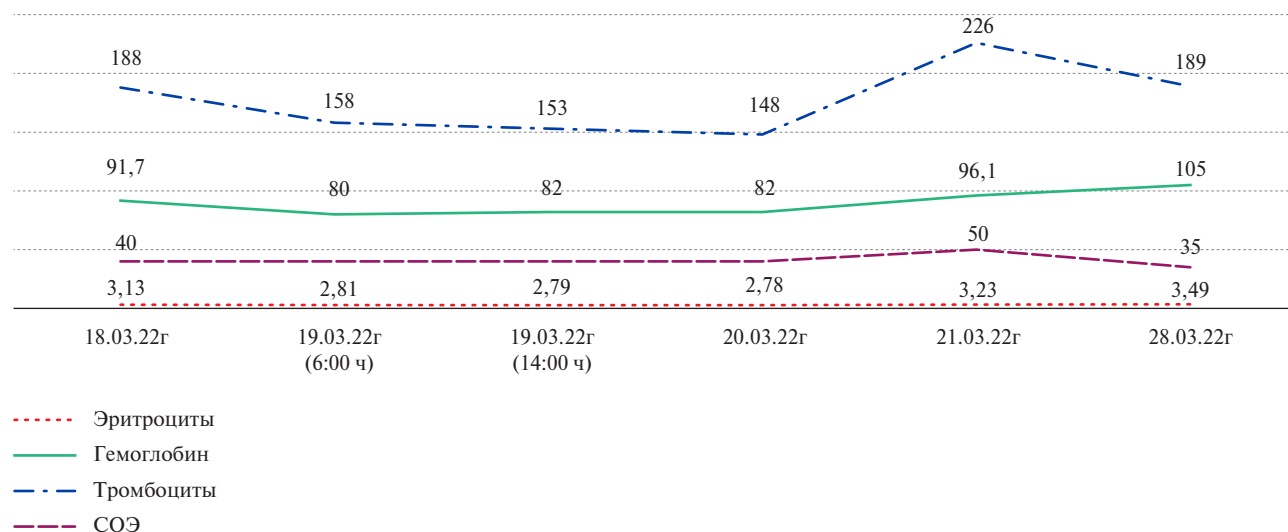


Рис. 4 Динамика основных показателей ОАК в период госпитализации пациентки.
Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

1075A>C (*CYP2C9* (*3/*3)) и гетерозиготная мутация гена витамин К-редуктазы *VKORC1* G(-1639)A (*VKORC1* GA). Хроническая железодефицитная анемия лёгкой степени.

Сопутствующий диагноз: Критический аортальный стеноз и недостаточность аортального клапана. Протезирование аортального клапана механическим протезом (Medtronic 21) 21.01.2022г.

Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая АГ, риск 2 (умеренный).

Дифференциальный диагноз. Проведенный диагностический поиск не позволил установить явный источник кровотечения. Однако жалобы пациентки, наличие анемического синдрома, выраженная гипокоагуляция позволяют сделать заключение о кровотечении из желудочно-кишечного тракта, которое развилось до госпитализации. С учетом отсутствия источника кровотечения, фармакологического анамнеза пациентки, регулярного приема варфарина в низких дозах, заключения врача-гематолога об отсутствии первичных причин гипокоагуляции, можно предполагать наличие повышенной чувствительности к варфарину, обусловленную полиморфизмом генов системы цитохрома P450 и витамин К-редуктазы. Проведенный фармакогенетический анализ на наличие мутаций по трем генетическим маркерам, связанным с повышенной чувствительностью к варфарину — *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, позволил установить гомозиготную мутацию 1075A>C (*CYP2C9* (*3/*3)) и гетерозиготную мутацию гена витамин К-редуктазы *VKORC1* G(-1639)A (*VKORC1* GA). Возникает вопрос: почему у пациентки увеличились показатели МНО спустя 1,5 мес. после начала терапии варфарином? Ответить на этот вопрос достаточно сложно с учетом известного факта о возможном достижении терапевтического уровня МНО уже через

3-5 сут. после начала приема варфарина. Возможно, в начале приема варфарина пациентка не имела потенциального источника кровотечения, т.е. обострение имеющихся хронических заболеваний кишечника случилось позже. Кроме того, уверенности в достоверности полученных значений МНО при самоконтроле на портативном анализаторе нет.

Таким образом, полученные данные результатов обследования пациентки подтвердили диагноз неуточненного желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема варфарина, обусловленное повышенной чувствительностью. Положительная динамика в показателях коагулограммы и коррекции анемического синдрома после начала приема варфарина по индивидуально подобранной схеме, является подтверждением правильно установленного диагноза.

Медицинские вмешательства описаны в разделе диагностическая оценка.

Динамика и исходы. На фоне приема варфарина по индивидуально подобранной схеме, согласно установленным данным генетического полиморфизма, отмечалась стабилизация показателей коагуляции, тенденция к коррекции анемического синдрома. Пациентка Л. привержена к терапии и в дальнейшем не отмечала появления симптомов желудочно-кишечного кровотечения или иных симптомов. При соблюдении индивидуально подобранной схемы лечения варфарином, контроле показателей МНО прогноз благоприятный.

Пациентка была выписана со следующими рекомендациями:

— контроль коагулограммы 1 раз в 5-7 дней до формирования стабильных показателей МНО в диапазоне 2,0-3,0;

— прием варфарина в индивидуально подобранной дозировке в нед. — 1,25 мг ежедневно;

— прием препаратов железа под контролем уровня гемоглобина, исследование уровня ферритина крови, через 4 нед. для определения продолжительности лечения препаратами железа;

— продолжение приема препаратов для лечения сопутствующих заболеваний по рекомендации специалистов.

Обсуждение

Гиперчувствительность к варфарину является редким патологическим явлением. Однако отсутствие настороженности в диагностике может привести к массивным кровотечениям, исходом которых может являться смерть пациента или инвалидизирующие осложнения.

Патогенетической основой гиперчувствительности к варфарину является полиморфизм генов, которые контролируют метаболизм витамина К или фармакокинетику варфарина. Важно отметить, что каких-либо других симптомов, позволяющих заподозрить аномалию данных генов, нет. Иными словами, развитие гипокоагуляторных состояний на фоне приема варфарина является единственным клиническим признаком.

Взаимосвязь метаболизма варфарина с геном *VKORC1* обусловлена ингибированием фермента эпоксид-редуктазы, необходимого для воспроизводства витамина К в печени из его эпоксидной формы — предшественника витамина К. Таким образом, снижение синтеза фермента эпоксид-редуктазы вследствие аномального генетического контроля приводит к блокированию факторов свертывания даже при минимальных дозировках антагониста витамина К и, как следствие, гипокоагуляции. Система цитохрома P450 является семейством ферментов, отвечающих за метаболизм лекарственных средств. Установлено, что дефект в одном из генов, кодирующих ферменты цитохрома P450, а именно *CYP2C9*, является причиной нарушения метаболизма варфарина и развития гипокоагуляции [10].

В современной литературе, особенно отечественной, имеется ограниченное количество сведений, касающихся необходимости выполнения фармагенетического анализа при подборе дозы варфарина, а также освещения проблемы в виде клинических случаев. Мнение ряда авторов, а также результаты исследований позволяют полагать, что при подборе дозировки варфарина всем пациентам необходимо выполнять фармакогенетический анализ с целью более быстрого достижения целевых значений МНО, а также для предотвращения развития кровотечений [4, 6]. Такой подход позволил бы повысить эффективность использования варфарина в целом и максимально уменьшить количество случаев нежелательных явлений. К сожалению, на сегодняшний день в реальной клинической практике фармакогенетический анализ не

только не является рутинным методом диагностики, но и используется крайне редко.

В представленном клиническом случае продемонстрирован пример гиперчувствительности к варфарину из реальной клинической практики. Своевременное обращение пациентки за амбулаторной помощью, выполнение коагулограммы и отмена варфарина позволили избежать развития необратимых осложнений, таких как мозговой инсульт, массивные полостные кровотечения, смерть. Однако необходимо иметь в виду, что клиническая картина гипокоагуляторных процессов могла начаться с осложнений. Дальнейшее обследование пациентки позволило сделать заключение о наличии генетических полиморфизмов и, в дальнейшем, рассчитать индивидуальную дозировку варфарина. Именно благодаря знаниям патогенетических механизмов гиперчувствительности к варфарину и возможных методов диагностики позволили минимизировать риск текущих осложнений, новых кровотечений и в то же время эффективно проводить в дальнейшем профилактику сердечно-сосудистых осложнений в виде тромбозов и тромбоэмболий.

Заключение

Изложенный клинический случай представляет высокий интерес для практического врача любой специальности, поскольку развитие выраженной гипокоагуляции может привести к осложнениям, угрожающим жизни пациента, а также состояниям, значительно снижающим его социальную активность и трудоспособность в отдаленном периоде. Наличие гиперчувствительности к варфарину не является причиной для его полной отмены в ситуациях, требующих длительного приема антикоагулянтов. Безусловно, при заболеваниях не связанных с наличием протезов клапанного аппарата сердца, или некорректируемыми пороками митрального клапана, терапевтическая тактика после стабилизации процессов коагуляции намного проще и более комфортна для пациента и заключается в назначении прямых оральных антикоагулянтов. Однако в ситуациях, при которых варфарин является единственным препаратом, контролирующим коагуляцию, знание особенностей метаболизма варфарина и его генетического контроля может помочь избежать необоснованную отмену препарата и снизить риск жизнеугрожающих кровотечений.

Прогноз для пациента. Прогноз благоприятный, поскольку не произошло необратимых осложнений, пациентка привержена к терапии, а именно ориентирована на длительный прием варфарина в индивидуальной дозировке с регулярным контролем МНО.

Информированное согласие. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на предоставление информации о данных ее заболевания.

Благодарности. Авторы благодарят пациентку Л. за разрешение представить данные ее заболевания и за содействие в процессе лечения.

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

Литература/References

1. Ramachandran S, Pitchai S. Story of warfarin: From rat poison to lifesaving drug. *Indian J Vasc Endovasc Surg.* 2018;5:174-5. doi:10.4103/ijves.ijves_49_18.
2. Sambjalova AJu, Bairova TA, Beljaeva EV, et al. Polymorphism of the CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes in the Buryat population. *Genetics.* 2020;56(12):1427-34. (In Russ.) Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В. и др. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят. *Генетика.* 2020;56(12):1427-34. doi:10.31857/S0016675820120127.
3. AL-Eitan LN, Almasri AY, Al-Hababbeh SO. Effects of coagulation factor VII polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness in Jordanian cardiovascular patients during the initiation and maintenance phases of warfarin therapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2019;12:1-8. doi:10.2147/PGPM.S189458.
4. Burkova TV, Goncharova IA. Genetic factors affecting the efficacy and safety of long-term anticoagulant therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention,* 2013;12(3):89-94. (In Russ.) Буркова Т.В., Гончарова И.А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(3):89-94. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-89-94.
5. Ma Z, Cheng G, Wang P, et al. Clinical Model for Predicting Warfarin Sensitivity. *Sci Rep.* 2019;9:12856. doi:10.1038/s41598-019-49329-0.
6. Gruzdeva AA, Hohlov AL, Il'in MV. Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: an analysis of their use in the Russian Federation. *Quality Clinical Practice.* 2020;1:69-79. (In Russ.) Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозомболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2020;1:69-79. doi:10.37489/2588-0519-2020-1-69-79.
7. Mubarakshina OA, Somova MN, Batishheva GA. Pharmacogenetics of warfarin: state of the art. *Lecture. Consilium Medicum.* 2019;21(10):74-8. (In Russ.) Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. *Лекция. Consilium Medicum.* 2019;21(10):74-8. doi:10.26442/20751753.2019.10.190412.
8. Bairova TA, Sambjalova AJu, Rychkova LV, et al. Pharmacogenetic algorithm for dosing warfarin in the Russian population. *Acta biomedica scientifica.* 2019;4(3):40-4. (In Russ.) Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Рычкова Л.В. и др. Фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина в российской популяции. *Acta biomedica scientifica.* 2019;4(3):40-4. doi:10.29413/ABS.2019-4.3.5.
9. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(3):326-31. doi:10.1038/clpt.2008.10.
10. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL. Recommendations for Clinical Warfarin Genotyping Allele Selection. A Report of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2020;22(7):847-59. doi:10.1016/j.jmoldx.2020.04.204.

Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы)

Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., Хардикова Е.М., Михайленко Т.С.
ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск, Россия

Разработка и внедрение в клиническую практику таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) позволили увеличить общую и бессобытийную выживаемость онкогематологических больных. В настоящее время в оценке эффективности терапевтической стратегии в каждом конкретном случае большое внимание уделяется оценке приемлемого профиля переносимости. Предметом обсуждения являются сердечно-сосудистые осложнения, индуцированные таргетными препаратами и ИКТИ. В обзоре преимущественно представлены вопросы кардиоваскулярной токсичности (КВТ) у отдельных групп онкогематологических больных (хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома). Спектр кардиоваскулярных нежелательных явлений, ассоциированных с применением в онкогематологической практике таргетных препаратов и ИКТИ, довольно широк: ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, миокардиты, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. Высокая значимость проблемы КВТ таргетной и иммунотерапии диктует необходимость прогнозирования возможности развития нежелательных явлений. Диагностика сердечной недостаточности, как одного из проявлений КВТ, основана на определении снижения фракции выброса левого желудочка при проведении эхокардиографии, реже — магнитно-резонансной томографии сердца, значимым показателем КВТ на доклиническом этапе является глобальная продольная деформация миокарда, определяемая с помощью методики спекл-трекинг. Особое внимание для определения васкулотоксичности уделяется показателям структуры сосудистой стенки и микроциркуляции: плотности капиллярной сети в покое, процентам капиллярного восстановления и перфузируемых капилляров, индексу жесткости крупных сосудов, индексу отражения мелких

артерий и лабораторным маркерам воспаления и эндотелиальной дисфункции: С-реактивному белку, фибриногену, гомоцистеину, эндотелину-1, фактору роста эндотелия сосудов. Профилактика КВТ заключается в определении группы риска, коррекции факторов риска и назначении протективной терапии пациентам очень высокого и высокого риска. Одним из перспективных направлений предотвращения васкулотоксичности является использование препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, диагностика, профилактика, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, множественная миелома, эндотелиальная дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/06-2022

Рецензия получена 20/07-2022

Принята к публикации 12/09-2022



Для цитирования: Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., Хардикова Е.М., Михайленко Т.С. Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3337. doi:10.15829/1728-8800-2023-3337. EDN NFLIGQ

Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: a literature review

Meshcherina N. S., Stepchenko M. A., Leontyeva T. S., Khardikova E. M., Mikhailenko T. S.
Kursk State Medical University. Kursk, Russia

The development of targeted drugs and immune checkpoint inhibitors (ICIs), as well as their implementation into clinical practice has allowed increasing the overall and event-free survival of oncohematological patients. Currently, assessment of the efficacy of a therapeutic

strategy in each specific case includes the evaluation of an acceptable tolerability profile. The subject of discussion includes cardiovascular complications induced by target drugs and ICIs. The review mainly presents the issues of cardiovascular toxicity (CVT) in certain groups

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: s-tayana@mail.ru

Тел.: +7 (920) 260-56-81

[Мещерина Н.С. — д.м.н., доцент, проректор по непрерывному образованию и международному сотрудничеству, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9292-3093, Степченко М.А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-7105-7501, Леонтьева Т.С. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0003-2699-7235, Хардикова Е.М. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8317-322X, Михайленко Т.С. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0003-3273-5418].

of oncohematological patients (with chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma). The spectrum of cardiovascular adverse effects associated with targeted and ICI therapy in oncohematological practice is quite wide — coronary artery disease, peripheral arterial disease, myocarditis, heart failure, arrhythmias, hypertension. The high importance of the problem of using targeted and immunosuppressive therapy dictates the need to predict adverse effects. The diagnosis of heart failure (one of CVT manifestations) is based on determining the decreased left ventricular ejection fraction during echocardiography, less often — during cardiac magnetic resonance imaging; global longitudinal myocardial strain is a significant parameter of preclinical heart failure, which is determined using the speckle tracking technique. To determine vascular toxicity, a special attention is paid to the vascular wall structure and microcirculation parameters — capillary density at rest, percentage of capillary recovery and perfused capillaries, stiffness index for large blood vessels, reflection index for small arteries, laboratory markers of inflammation and endothelial dysfunction (C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, endothelin 1, vascular endothelial growth factor). CVT prevention presumes the determination of the risk group, correction of risk factors, and administration of protective therapy to very high and high-risk patients. One of the promising directions for preventing vascular toxicity is the use of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors.

Keywords: cardiovascular toxicity, diagnosis, prevention, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, endothelial dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Meshcherina N. S. ORCID: 0000-0002-9292-3093, Stepchenko M. A. ORCID: 0000-0002-7105-7501, Leontyeva T. S.* ORCID: 0000-0003-2699-7235, Khardikova E. M. ORCID: 0000-0001-8317-322X, Mikhailenko T. S. ORCID: 0000-0003-3273-5418.

*Corresponding author:
s-tayana@mail.ru

Received: 22/06-2022

Revision Received: 20/07-2022

Accepted: 12/09-2022

For citation: Meshcherina N. S., Stepchenko M. A., Leontyeva T. S., Khardikova E. M., Mikhailenko T. S. Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3337. doi:10.15829/1728-8800-2023-3337. EDN NFLIGQ

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИБТК — ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунитета, ИМ — инфаркт миокарда, ИП — ингибиторы протеасом, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КВТ — кардиоваскулярная токсичность, КМП — кардиомиопатия, КТ — кардиотоксичность, ЛАГ — легочная АГ, ММ — множественная миелома, МПО — миелопероксидаза, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССС — сердечно-сосудистая система, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭКГ — электрокардиография, ЭТ-1 — эндотелин-1, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, BNP — натрийуретический пептид, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), GAS — площадь глобальной деформации, GLS — глобальная продольная деформация, ОР — отношение рисков, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида, ОШ — отношение шансов, RR — relative risk (относительный риск), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Введение

В настоящее время эффективность противоопухолевого лечения увеличилась, благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов [1]. Другим перспективным направлением терапии опухолей является иммунотерапия, к представителям которой относятся ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Таргетная терапия и иммунотерапия нашли применение практически в каждом направлении онкологии, в т.ч. в лечении онкогематологических заболеваний. Однако, по данным ряда исследований, их использование сопряжено с развитием нежелательных явлений, в т.ч. кардиологических [1, 2]. В связи с увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов возросла и частота диагностики поражений сердечно-сосудистой системы (ССС), что актуализировало проблему кардиоваскулярной токсичности (КВТ).

Под кардиотоксичностью (КТ) принято понимать все нежелательные явления со стороны ССС, развившиеся на фоне или после противоопухолевой терапии [3]. В то же время поражение сосудов, обусловленное побочным действием данного лечения, определяется как васкулотоксичность, что не является общепринятым [3]. Явления КВТ крайне разнообразны и представлены дисфункци-

ей миокарда и сердечной недостаточностью (СН), ишемической болезнью сердца (ИБС), поражением клапанов сердца, нарушением сердечного ритма и проводимости, артериальной гипертензией (АГ), тромбозом, эмболическими осложнениями, миокардитами и другой более редкой сердечно-сосудистой патологией [3].

Развитие КВТ, с одной стороны, может стать причиной прерывания или даже прекращения противоопухолевого лечения, а с другой — является самостоятельным фактором увеличения смертности среди пациентов в ремиссии онкологического заболевания [4]. Соответственно, ранняя диагностика и разработка методов профилактики КВТ могут в значительной степени повлиять на прогноз онкологических больных, что определяет научно-практическую значимость исследований в этом направлении.

Актуальность КВТ объясняет необходимость разработки рекомендаций, регламентирующих диагностическую, терапевтическую и превентивную тактику. Вопросы механизмов развития, диагностики, терапии и профилактики КВТ противоопухолевой терапии представлены в Позиционном документе Европейского общества кардиологов (ESC European Society of Cardiology) по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанном под эгидой Комитета

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Разработка и применение таргетных препаратов и ингибиторов конечных точек иммунитета в онкогематологии позволяет достичь большей эффективности терапии.
- Несмотря на высокую эффективность в отношении противоопухолевого лечения, применение таргетной терапии и ингибиторов конечных точек иммунитета ассоциировано с целым рядом нежелательных кардиоваскулярных явлений.

Что добавляют результаты исследования?

- Помимо диагностических подходов, уже нашедших применение в диагностике кардиоваскулярной токсичности (КВТ) (электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, исследование уровней сердечных тропонинов и натрийуретического пептида), следует обратить внимание на другие: лабораторные маркеры (миелопероксидаза, С-реактивный белок, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов и др.) и инструментальные методы диагностики КВТ (спекл-трекинг, видеокапилляроскопия ногтевого ложа и пальцевая фотоплетизмография).
- Фармакологические методы профилактики и коррекции КВТ на данный момент разрабатываются и обсуждаются. Перспективным подходом может явиться применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа с целью предотвращения развития КВТ.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The development and use of targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology makes it possible to achieve greater effectiveness of therapy.
- Despite high efficacy in anticancer treatment, the use of targeted therapy and immune checkpoint inhibitors is associated with a number of adverse cardiovascular effects.

What might this study add?

- In addition to the diagnostic approaches already used in the diagnosis of cardiovascular toxicity (CVT) (electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging, cardiac troponin and natriuretic peptide levels), others should be considered: laboratory markers (myeloperoxidase, C-reactive protein, endothelin-1, vascular endothelial growth factor, etc.) and instrumental methods for diagnosing CVT (speckle tracking, nailfold video capillaroscopy, and digital photoplethysmography).
- Pharmacological methods for the prevention and correction of CVT are currently being developed and discussed. A promising approach may be the use of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors to prevent CVT.

ESC по практическим рекомендациям и опубликованном еще в 2016г [3]. Позже, в 2020г были опубликованы Консенсусные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по ведению сердечных заболеваний у онкологических больных [5]. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) также представило в 2020г практические рекомендации по коррекции КВТ противоопухолевой лекарственной терапии [6]. В 2021г было опубликовано согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [1]. Наконец, в августе 2022г представлены первые рекомендации ESC по кардиоонкологии [7].

Следует отметить, что кардиоваскулярные токсические эффекты антрациклинов, а также методы их диагностики, лечения и профилактики изучаются достаточно давно, накоплен значительный объем данных по подходам к выявлению признаков поражения ССС, ассоциированного с их приемом [1, 3, 5, 6]. В то же время механизмы развития, а также способы диагностики и превентивные методики

в отношении кардиоваскулярных симптомов, индуцированных таргетными препаратами и ИКТИ, изучены недостаточно. Отчасти это связано с тем, что в терапии используются комбинации различных препаратов, при этом выделить отдельные побочные эффекты каждого из них представляется затруднительным.

В настоящем обзоре отражены, в основном, вопросы КТ, ассоциированной с применением отдельных таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК), ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иБТК) и ингибиторов протеасом (ИП), у некоторых групп онкогематологических больных — хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), множественной миеломой (ММ). Актуальность изучения данных онкогематологических нозологий определяется в т.ч. эпидемиологическими данными. Заболеваемость ХЛЛ, ММ и ХМЛ в 2020г составила 2,62; 2,64 и 1,35 случаев на 100 тыс. населения, соответственно [8].

Цель обзора — анализ возможных кардиоваскулярных нежелательных явлений, ассоциирован-

ных с применением таргетных препаратов и ИКТИ в онкогематологии, а также существующих подходов к их ранней диагностике и профилактике.

Методологические подходы

Поиск литературных источников для обзора проводился на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY и PubMed, при этом рассматривалась англоязычная литература, опубликованная не ранее 2017г. Поиск проводился по ключевым словам, представленным в статье. Для написания обзора было выбрано 39 полнотекстовых статей.

Результаты

Эпидемиология и механизмы кардиоваскулярных нежелательных событий на фоне применения таргетных препаратов и ИКТИ. В терапии онкогематологических заболеваний активно используются *моноклональные антитела*. Одним из наиболее изученных в настоящее время представителей данной группы препаратов является ритуксимаб, включенный в протоколы терапии ХЛЛ. В целом ряде исследований зарегистрированы весьма разнообразные сердечно-сосудистые побочные эффекты данного препарата: артериальная гипотензия, кардиогенный шок, острый коронарный синдром (ОКС) — нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ), различные аритмии (мономорфная желудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия, наджелудочковая тахикардия, тригеминия, брадикардия, фибрилляция предсердий (ФП) и неспецифические аритмии или тахикардия), СН со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ишемическая кардиомиопатия (КМП), КМП такоубо [9, 10]. Следует отметить, что большинство из перечисленных нежелательных явлений могут развиваться после первого введения препарата. В то же время СН может развиваться в течение первых нескольких часов после начальной инфузионной дозы или в отсроченном периоде [9, 10].

С другим препаратом, применяемым в лечении ХЛЛ, — обинутузумабом — ассоциированы такие нежелательные явления, как повышение артериального давления (АД) и ФП [11].

Целым спектром нежелательных сердечно-сосудистых явлений обладают ИТК первого (иматиниб), второго (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) и третьего поколения (понатиниб), применяемые в терапии ХМЛ [12]. Частыми проявлениями КВТ данных препаратов являются сосудистые события, включая ИМ, нарушения мозгового кровообращения, окклюзии периферических артерий, АГ [13, 14]. Есть также сообщения о проаритмических эффектах некоторых ИТК, в частности понатиниба [15].

При сравнении с иматинибом установлена бо́льшая частота развития АГ при применении ИТК

второго и третьего поколений [13]. Например, применение nilотиниба было ассоциировано с высоким риском развития АГ — относительный риск (relative risk, RR) 2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,39-2,88 ($p=0,0002$), который был еще выше при приеме понатиниба — RR 9,21; 95% ДИ: 2,86-29,66 ($p=0,0002$). Увеличение риска АГ без значимых результатов для бозутиниба и дазатиниба составило: RR 1,11; 95% ДИ: 0,64-1,93 ($p=0,70$) и 1,50; 95% ДИ: 0,89-2,54 ($p=0,13$), соответственно [13].

Результаты проспективного когортного исследования, в котором изучали развитие нежелательных сосудистых явлений у больных ХМЛ, получающих иматиниб, nilотиниб и дазатиниб ($n=1111$), показали, что риск у пациентов, принимающих nilотиниб, был значительно выше, чем у пользователей иматиниба с отношением рисков (ОР) 3,13; 95% ДИ: 1,30-7,51; в группе дазатиниба также была выявлена незначительная тенденция к развитию сосудистых событий с ОР 1,71; 95% ДИ: 0,71-4,26 [16].

При этом вызывают определенный интерес механизмы развития сосудистых событий при применении ИТК, изучение которых может позволить разработать стратегию профилактических мероприятий в популяции онкогематологических больных. В настоящее время установлено как активирующее действие nilотиниба на продуцируемые эндотелием проатерогенные молекулы клеточной адгезии (ICAM-1, E-селектин, VCAM-1), так и его способность подавлять пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток; возможность связываться с целым рядом киназ-мишеней (ангиопоэтиновые рецепторы-1 ТЕК, ABL-2, JAK1 и MAP-киназы), влияющих на ангиогенез и развитие атеросклероза [12]. Предполагается, что именно эти эффекты вызывают атеросклероз и окклюзию сосудов у пациентов с ХМЛ [12].

Другим проявлением КВТ при использовании ИТК является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), о развитии которой у больных ХМЛ, принимающих дазатиниб, сообщают некоторые исследователи [17]. Это связано с тем, что дазатиниб оказывает прямой токсический эффект на эндотелиальные клетки легочной артерии за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода — супероксид-анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), перекиси водорода (H_2O_2) и высокореактивного гидроксид-радикала ($OH^{\cdot}$) [17]. Данный эффект подтверждается *in vivo* повышением экспрессии биомаркера окислительного стресса 8-оксо-2'-дезоксигуанозина на фоне лечения дазатинибом [18]. Есть сведения и о развитии ЛАГ, связанной с другими препаратами данной группы, а также о повторном развитии ЛАГ при замене дазатиниба на другой ИТК [17].

Описаны и другие возможные сердечно-сосудистые побочные эффекты ИТК, такие как развитие плеврального выпота или дисфункции ЛЖ

[12]. Применение нилотиниба и других ИТК также может быть связано с удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), что объясняется прямым взаимодействием ИТК с калиевыми каналами, регулирующими реполяризацию миокарда [4, 11].

В настоящее время иБТК ибрутиниб произвел революцию в лечении некоторых В-клеточных злокачественных новообразований, как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с другими препаратами. По данным исследования RESONATE (A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma), ибрутиниб значимо увеличивал медиану продолжительности выживаемости без прогрессирования (ВПБ) у больных ХЛЛ в сравнении с офатумумабом — 44,1 vs 8,1 мес.; ОР 0,148; 95% ДИ: 0,113-0,196 ($p<0,001$) [19]. Однако, как показали дальнейшие исследования, прием данного препарата ассоциировался со многими нежелательными кардиоваскулярными эффектами. Salem JE, et al. (2019), анализируя сообщения о сердечно-сосудистых побочных эффектах ибрутиниба в глобальной базе данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Vigibase, установили, что данный препарат был связан с более частыми сообщениями о наджелудочковых аритмиях — отношение шансов (ОШ) 23,1; 95% ДИ: 21,6-24,7 ($p<0,0001$), геморрагических событиях в центральной нервной системе — ОШ 3,7; 95% ДИ: 3,4-4,1 ($p<0,0001$), СН — ОШ 3,5; 95% ДИ: 3,1-3,8 ($p<0,0001$), желудочковых нарушениях ритма — ОШ 4,7; 95% ДИ: 3,7-5,9 ($p<0,0001$), нарушениях проводимости — ОШ 3,5; 95% ДИ: 2,7-4,6 ($p<0,0001$), ишемических событиях в центральной нервной системе — ОШ 2,2; 95% ДИ: 2,0-2,5 ($p<0,0001$) и АГ — ОШ 1,7; 95% ДИ: 1,5-1,9 ($p<0,0001$). При этом среди наджелудочковых аритмий самой частой (93,8% случаев) была ФП [20].

Согласно данным крупных рандомизированных исследований ELEVATE-TN (A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects with Previously Untreated CLL) и ASCEND (A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with R/R Chronic Lymphocytic Leukemia), иБТК второго поколения акалабрутиниб продемонстрировал более высокую ВБП у больных ранее нелеченым, рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ в сравнении с химиотерапией [21]. Примечательно, что при сравнении акалабрутиниба с ибрутинибом установлено еще одно пре-

имущество — более низкая частота нежелательных сердечно-сосудистых событий при сходной медиане ВБП (38,4 мес. в обеих группах, ОР 1,00; 95% ДИ: 0,79-1,27): частота ФП/трепетания предсердий составила 9,4 vs 16,0% ($p=0,02$); частота АГ — 9,4 vs 23,2% [22].

Другим частым онкогематологическим заболеванием является ММ, заболеваемость которой составляет 10-15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [8]. Последние несколько десятилетий в исследованиях ММ привели к значительному прогрессу в понимании и лечении заболевания, в т.ч. распространению новых противомиеломных агентов, включая иммуномодулирующие препараты и ИП — бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб. В клинической практике появляется все больше доказательств и опасений по поводу КТ, опосредованной этой терапией, особенно в отношении ИП, которые стали основой комбинированной терапии ММ [23]. Это не лишено патогенетической основы, поскольку ингибирование протеасом приводит к апоптозу клеток-предшественников эндотелия и уменьшению активности NO-синтазы эндотелия, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и спазма коронарных артерий [24]. Системное поражение эндотелия сопровождается активацией каскада коагуляции, тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, что приводит к распространенному тромбозу микрососудов, т.е. развитию тромботической микроангиопатии [25]. Помимо вышеперечисленных механизмов, установлено изменение ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов, ассоциированное с применением бортезомиба, сопровождающееся снижением синтеза аденозинтрифосфорной кислоты и снижением сократительной способности кардиомиоцитов, что может быть обусловлено развитием митохондриально-ассоциированной деградации, заключающейся в извлечении белков с неправильной укладкой из митохондрий и их последующей деградацией в протеасомах [26]. Патогенез митохондриальных изменений на фоне приема ИП требует более подробного изучения [26].

Данные о КТ, индуцированной бортезомибом, противоречивы. Опубликованы описания как единичных, так и серий клинических случаев, описывающих такие кардиотоксические эффекты бортезомиба, как: СН, ИБС, блокады сердца [23]. Международное исследование APEX (A phase III, randomized, multicenter, placebo-controlled trial The Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions), доказавшее преимущества бортезомиба в терапии ММ, также показало, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у пациентов, принимающих бортезомиб, были несколько выше, чем в контрольной группе (15 vs 13%) [23]. Однако, со-

гласно данным систематического обзора и метаанализа, у пациентов, получавших бортезомиб, не наблюдалось значительного увеличения риска развития КТ всех степеней — OR 1,15; 95% ДИ: 0,82-1,62 ($p=0,41$) и высокого риска — OR 1,13; 95% ДИ: 0,58-2,24 ($p=0,72$) [23]. При этом наибольшую КТ продемонстрировал другой ИП — карфилзомиб; имеются сведения о связи его применения с развитием АГ, нарушений ритма, СН, ИБС, КМП, тромбоэмболических осложнений, ЛАГ, в редких случаях — внезапной сердечной смерти [23]. В исследовании ENDEAVOR (A Randomized, Open-label, Phase 3 Study with Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients) сравнивались бортезомиб и дексаметазон против карфилзомиба и дексаметазона у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Было установлено, что прием карфилзомиба чаще сопровождался АГ, чем прием бортезомиба (20,3% vs 8,1% соответственно). Также использование карфилзомиба было ассоциировано с большей частотой тромбоэмболических осложнений (тромбоз глубоких вен — 3,7 vs 0,9%; тромбоэмболия легочной артерии — 2,6 vs 0,9%). У 28% пациентов, принимающих карфилзомиб, отмечалась одышка неустановленного происхождения [27]. Также следует отметить, что сходный по действию с бортезомибом иксазомиб не показал большей частоты ССО в сравнении с плацебо [27].

За разработку нового способа лечения рака путем подавления негативной иммунной регуляции с помощью ИКТИ Джеймсу Эллисону и Тусуку Хондзё в 2018г была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. ИКТИ значительно улучшили результаты лечения в онкологии [28]. Представители данной группы, а именно ингибиторы программируемой клеточной гибели (PD-1) ниволумаб и пембролизумаб, находят применение в онкогематологии в терапии лимфом [29].

КВТ, ассоциированная с ИКТИ, частично обсуждена в обзоре Hu JR, et al. (2019) [30]. Подчеркивается, что ИКТИ изменили ландшафт лечения пациентов с различными типами рака и позволили достичь беспрецедентных показателей стойкого противоопухолевого ответа. Однако их использование приводит к ряду иммунных токсических эффектов, включая колит, гепатит, пневмонит, тиреоидит, миозит, гипопаратиреоз и дерматит, которые обычно удается контролировать с помощью терапии глюкокортикоидами [30, 31]. Кроме того, имеются немногочисленные данные о КВТ терапии ИКТИ, особенно миокардита, перикардита и васкулита [30, 32]. Следует отметить, что механизмы иммуноопосредованных нежелательных явлений ИКТИ недостаточно изучены, однако предполагается, что они связаны с изменением ауто-толерантности иммунной системы, включающим

Т-клеточный ответ, воздействие В-лимфоцитов и выработку аутоантител, различных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ) [30, 31]. Кроме того, в эксперименте на животных установлена связь генетически опосредованного дефицита PD-1 с развитием миокардита [30].

Однако следует отметить недостаточную изученность сердечно-сосудистых побочных эффектов ИКТИ, особенно связанную с отсутствием данных исследований, посвященных возможному ускорению атерогенеза. При проведении анализа отчетов о безопасности препаратов в глобальной базе данных ВОЗ VigiBase установлено, что вероятность развития миокардита у пациентов, получающих терапию ИКТИ, в 11 раз выше, чем у пациентов, не принимающих ИКТИ [33]. Степень тяжести миокардитов может варьировать от фульминантных, приводящих к тяжелой дисфункции ЛЖ, до субклинических со стертой клинической картиной [28, 34]. Поражение перикарда, связанное с ИКТИ, может проявляться в виде перикардита, выпота в полость перикарда или тампонады сердца [30]. Среди васкулитов был широко представлен височный артериит. Другими, более редкими проявлениями КТ, ассоциированной с применением ИКТИ, являются: синдром, подобный такоцубо, бессимптомная невоспалительная дисфункция ЛЖ, ОКС, аритмии [30, 34].

Подходы к ранней диагностике КВТ на фоне применения таргетных препаратов и ИКТИ. Эхокардиография (ЭхоКГ) является методом выбора для диагностики дисфункции миокарда до, во время и после завершения противоопухолевого лечения [3]. Существует несколько вариантов определений ЭхоКГ-критериев КТ, принятых различными научными обществами. При этом наиболее общепринятым, по российским нормативным документам, является снижение ФВ ЛЖ на $>10\%$ от исходного значения или $<53\%$ у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, что свидетельствует о развитии дисфункции миокарда [1, 3-5]. Согласно рекомендациям ESC по кардиоонкологии, на развитие КТ указывает впервые диагностированное снижение ФВ ЛЖ $<40\%$ (тяжелая КТ) или снижение ФВ ЛЖ на $>10\%$ от исходного значения при ФВ ЛЖ 40-49% (умеренная КТ) [7]. ЭхоКГ также применима в диагностике ЛАГ, перикардитов, в т.ч. ассоциированных с противоопухолевой терапией. При проведении двухмерной ЭхоКГ рекомендуется определять ФВ по Симпсону, однако режим трехмерной ЭхоКГ обладает большей точностью и воспроизводимостью, и, по возможности, следует предпочесть данную методику [7, 35].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает высокую точность при измерении объема желудочков и определении ФВ ЛЖ, что по-

звояет использовать данную методику в спорных моментах, когда имеются противоречивые результаты других методов исследования. МРТ позволяет провести диагностику поражения перикарда, что может иметь самостоятельное диагностическое значение [3]. МРТ помогает в диагностике миокардитов, ассоциированных с приемом ИКТИ [36]. T2-взвешенная визуализация применяется в диагностике отека миокарда (диагностируется у 28% пациентов с ИКТИ-ассоциированным миокардитом), МРТ с поздним контрастированием гадолинием позволяет выявить фибротические изменения миокарда (определяются у 42% пациентов с ИКТИ-ассоциированным миокардитом) [37]. При этом, диагностическая значимость МРТ-диагностики ИКТИ-ассоциированного миокардита повышается при выявлении, как отека миокарда, так и фиброза [34]. Однако использование МРТ ограничено достаточно высокой стоимостью, а также необходимостью адаптации пациента [3].

Известно, что снижение ФВ ЛЖ является поздним признаком, который часто сопровождается клиническими симптомами, поэтому актуальной потребностью становится более ранняя диагностика КВТ, по возможности на доклиническом этапе.

Метод спекл-трекинг как способ выявления субклинической КТ, также позволяет оценивать дополнительные показатели сократительной функции миокарда, в т.ч. глобальную продольную деформацию (Global Longitudinal Strain, GLS). Согласно меморандуму ESC, снижение GLS >15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [3]. В рекомендациях ESMO по ведению сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных обозначено, что снижение GLS >12% уже указывает на доклиническую дисфункцию миокарда [5]. В рекомендациях ESC предложены следующие критерии бессимптомной КТ: новое относительное снижение GLS на >15% в сочетании со снижением ФВ ЛЖ на <10% от исходного при ФВ ЛЖ 40-49% (умеренная КТ) или без него и ФВ ЛЖ >50% (незначительная КТ) [7]. Таким образом, снижение GLS отражает дисфункцию кардиомиоцитов, которая потенциально может привести к развитию СН и рассматривается как более ранний маркер КТ. При этом метод 3-мерной спекл-трекинг ЭхоКГ (3D STE) в своей диагностической значимости может превосходить двухмерную (2D). С помощью 3D STE возможна оценка не только GLS, но и площади глобальной деформации (Global Area Strain, GAS), отражающей суммарную деформацию всех слоев миокарда. При 3D STE установлены более низкие показатели GLS в сравнении с 2D STE у больных раком молочной железы на фоне полихимиотерапии ($p < 0,005$). Новый показатель GAS при значении $\leq -14,0$ по-

казал чувствительность и специфичность 81,5 и 73,3%, соответственно. Роль 3D STE в диагностике КВТ, ассоциированной с таргетными препаратами, требует подробного изучения [38-40].

Инструментальная диагностика васкулотоксичности на современном этапе исследований проводится с помощью видеокапилляроскопии околоногтевого ложа и пальцевой фотоплетизмографии, позволяющих определить показатели поражения сосудов, а именно: плотность капиллярной сети в покое, проценты капиллярного восстановления и перфузируемых капилляров, индекс жесткости крупных сосудов, индекс отражения мелких артерий. Изменение данных показателей можно рассматривать как ранние маркеры васкулотоксичности, подтверждающие отрицательное влияние [41]. При этом исследование изменений структурных показателей сосудов на фоне таргетной терапии в онкогематологии представляется перспективным, однако до настоящего времени остается малоизученным.

Маркеры ЭД. Применение ИТК ассоциировано с повышением уровня целого ряда маркеров поражения эндотелия. Установлено статистически значимое повышение уровней С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина, эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с ХМЛ, получающих иматиниб, нилотиниб или дазатиниб в сравнении с контролем; при этом наибольшее увеличение показателей выявлено у пациентов, получающих нилотиниб [42]. У пациентов, принимающих ИТК, в особенности нилотиниб, зарегистрировано также повышение показателей липидного обмена, таких как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и очень низкой плотности [42]. Установлена тесная взаимосвязь между повышением маркеров ЭД и показателей липидограммы, повышением уровня систолического и диастолического АД, позволяющая высказать предположение о том, что повышение маркеров ЭД может выступать в качестве ранних предикторов АГ [42]. Однако роль маркеров ЭД в диагностике васкулотоксичности таргетной терапии требует более подробного изучения.

Маркеры поражения миокарда. Значимость сердечных тропонинов в диагностике КТ, ассоциированной с приемом антрациклинов, на сегодняшний день достаточно хорошо изучена, также установлена их роль в диагностике КТ и для других противоопухолевых препаратов [43]. Предполагается, что повышение уровня сердечных тропонинов у пациентов, получающих ИКТИ, может свидетельствовать о развитии миокардита. В когортном исследовании повышение уровня тропонинов было выявлено у 94% пациентов с ИКТИ-ассоциированным миокардитом [43]. Повышение уровня сердечных тропонинов у больных, получающих противоопу-

холевую терапию, связывают с развитием ОКС, как осложнения терапии [44].

Диагностическое значение других биомаркеров, используемых в диагностике КТ — натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP), так же, как и тропонинов, наиболее изучено в выявлении дисфункции миокарда, вызванной антрациклинами [43]. В небольшом отечественном исследовании установлено, что уровень NT-proBNP $>101,3$ пг/мл после завершения курса полихимиотерапии позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность — 78%, специфичность — 83%) прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения на фоне терапии антрациклинами [45]. В этом же исследовании изучалось прогностическое значение индуктора апоптоза — растворимого Fas-лиганда (sFas-L). Показано, что при уровне sFas-L $>95,8$ пг/мл показатели чувствительности и специфичности составили 76 и 69%, соответственно [45]. Значение sFas-L в диагностике КВТ таргетной терапии предстоит выяснить. В то же время, у 60% больных с ИКТИ-ассоциированным миокардитом выявляют повышение данных показателей [43].

Отрицательный прогностический эффект повышения BNP и NT-proBNP доказан и у пациентов с ММ до начала терапией ИП — установлено, что исходное повышение уровня BNP >100 пг/мл или уровня NT-proBNP >125 пг/мл ассоциировано с повышением риска ССО — ОШ 10,8 ($p<0,001$) [46]. Следует подчеркнуть, что на основании согласительного документа ESC 2020г, рекомендаций ESC 2022г тропонины, BNP и NT-proBNP являются доказанными маркерами КТ [7, 47, 48].

Необходимость ранней диагностики КВТ и определения группы риска ее развития объясняет потребность поиска других ее маркеров, одним из которых может быть *миелопероксидаза* (МПО), обладающая проатерогенным действием. МПО продуцируется нейтрофилами в процессе окислительного стресса. Доказана ее роль в воспалительном генезе сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза [1]. МПО, накапливаясь в субэндотелиальном пространстве, потенцирует образование гипохлорита, который, в свою очередь, активирует металлопротеиназы, ответственные за истончение и разрыв фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [48]. Кроме того, гипохлорит приводит к ЭД, снижая активность NO-синтазы эндотелия, и способствует окислению липопротеинов низкой плотности в стенке сосудов [49]. Установлено повышение уровня МПО у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями после начала химиотерапии — $507,54\pm91,51$ нг/мл исходно, $586,07\pm78,21$ нг/мл через 4 ч после введения препаратов и $742,3\pm49,01$ нг/мл после окончания кур-

са терапии ($p=0,570$) [50]. Уровень МПО также может иметь диагностическое значение в диагностике КВТ, индуцированной таргетными препаратами в онкогематологии, в т.ч. на доклиническом этапе, что требует дополнительных исследований [43].

Кардиомониторинг онкогематологических пациентов в современных условиях заключается в обследовании до начала противоопухолевой терапии, наблюдением во время и после завершения терапии и включает обязательное проведение ЭКГ, ЭхоКГ и консультации кардиолога [1, 11]. Объем дополнительного обследования, согласно рекомендациям, определяется наличием факторов риска, уже имеющейся кардиальной патологией, а также кардиоваскулярными эффектами терапии, которую планируют назначить, и может включать суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, тредмил-тест, МРТ или компьютерную томографию сердца и сосудов, чреспищеводную ЭхоКГ, коронароангиографию [11]. При выборе стратегии кардиомониторинга пациентов обязательно определение уровня тропонинов, BNP и NT-proBNP [47]. При подготовке к терапии препаратами, которые могут удлинять интервал QT, помимо регистрации ЭКГ следует определить значение скорригированного интервала QT (сQT), т.к. увеличение данного показателя >500 мс ассоциировано с увеличением риска тахикардии типа "пируэт" [44].

Диагностика кардиального поражения на фоне терапии ИКТИ заключается в проведении ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой GLS, МРТ сердца, эндомиокардиальной биопсии, определении уровня сердечных тропонинов, BNP и NT-proBNP, СРБ [1, 11]. Предпочтительным методом диагностики миокардита, индуцированного ИКТИ, является МРТ сердца, позволяющая выявить следующие признаки: отек, некроз, образование рубцов. Дополнительным методом исследования может быть позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, подтверждающая воспаление, особенно у пациентов, которым МРТ противопоказана или у которых получены спорные результаты. Золотым стандартом диагностики миокардита является эндомиокардиальная биопсия. В случаях, если провести ее не представляется возможным, диагноз устанавливается на основании повышения уровня маркеров повреждения миокарда и СН, данных визуализирующих методов исследования и оценки симптомов [28, 30, 34].

Подходы к профилактике КВТ. Всем пациентам, у которых планируется противоопухолевое лечение, следует проводить следующие мероприятия: выявление факторов сердечно-сосудистого риска и их коррекцию, лечение сопутствующей кардиальной патологии [1, 11]. При назначении препаратов, влияющих на интервал QT, необходимо избегать состояний, способствующих его удлинению: рвота,

диарея, лечение петлевыми диуретиками, гипокалиемия, гипомagneземия, гипокальциемия, особенно у пациентов, имеющих гипотиреоз, принимающих антиаритмики, антибиотики, нейролептики, антидепрессанты [3, 44].

Выявление пациентов с факторами риска поражения сердца необходимо проводить до начала противоопухолевого лечения. При применении ИТК второго и третьего поколений предикторами очень высокого и высокого риска могут быть: уже имеющиеся заболевания артериального русла, предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или систолическая дисфункция миокарда, в т.ч. связанная с ИТК, повышение среднего давления в легочной артерии >35 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ, снижение лодыжечно-плечевого индекса $<0,9$, увеличение cQT >480 мс, возраст >75 лет, длительный анамнез табакокурения [1, 11, 47].

Факторами очень высокого и высокого риска при терапии ИП являются: имеющаяся ХСН или КМП, имеющиеся данные анамнеза о развитии КТ на фоне приема данных препаратов, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, амилоидная КМП, заболевания артериального русла, в т.ч. ИБС, исходное снижение ФВ ЛЖ $<50\%$, исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP, возраст >75 лет, лечение антрациклинами в анамнезе [1, 11, 47].

Следует отметить, что до разработки шкал стратификации согласительного документа ESC 2020г, определение риска тяжелой СН, как проявления КТ, заключалось в оценке риска связанного с препаратом (высокий риск — 4 балла — антрациклины, циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, карфилзомиб; промежуточный — 2 балла — бортезомиб, дазатиниб, сорафениб; низкий — 1 балл — иматиниб, нилотиниб; очень низкий — 0 баллов — ритуксимаб, этопозид, талидомид), и риска, связанного с пациентом (по 1 баллу — болезни сердца и ХСН, ИБС или ее эквиваленты, АГ, сахарный диабет, предшествующее лечение антрациклинами и лучевая терапия, возраст <15 лет и >65 лет, женский пол). Сумма баллов >6 определяет очень высокий риск, 5-6 баллов — высокий, 3-4 балла — промежуточный, 1-2 балла — низкий [11, 47]. В настоящее время возможно использование такой стратегии определения риска, если группа предполагаемых противоопухолевых препаратов не включена в перечень агентов указанного документа [47].

Пациентам очень высокого (за 1 нед. до начала терапии) и высокого риска показано назначение протективной терапии, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторов (β -АБ) с предпочтением к карведилолу и статинов [4, 11].

Следует отметить, что протективный эффект данных групп препаратов наиболее изучен и описан в ряде метаанализов и отдельных исследований в отношении КВТ, ассоциированной с приемом антрациклинов и трастузумаба. Доказано предотвращение снижения ФВ ЛЖ и развития ХСН через 6 мес. после терапии антрациклинами на фоне применения комбинации эналаприла и карведилола [51]. В другом исследовании установлено, что назначение эналаприла при субклинической дисфункции кардиомиоцитов предотвращает КВТ, что доказано более высоким GLS у больных ХЛЛ в сравнении с группой контроля ($p<0,001$) после 6 курсов полихимиотерапии. ФВ ЛЖ также была достоверно ниже в группе контроля ($p=0,002$) [52]. Примечательно, что не для всех β -АБ установлено кардиопротективное действие. Предпочтительно назначение карведилола, обладающего антиоксидантными свойствами и предотвращающего снижение ФВ ЛЖ [4, 51, 53]. Другим β -АБ, показавшим свою эффективность в профилактике КВТ, является небиволол [4, 54]. В отдельных исследованиях показана кардиопротективная роль статинов — среди пациентов, получавших комбинацию иАПФ/статинов или β -АБ/статинов, достоверно снижалась частота развития ХСН [55].

Кроме того, у всех онкологических больных следует выявлять и корректировать факторы риска ИБС, такие как АГ, курение, ожирение, низкая физическая активность, дислипидемия, сахарный диабет [11]. Однако с целью профилактики ИБС у пациентов, которым планируется терапия потенциально васкулотоксичными препаратами, следует рассмотреть назначение антиагрегантов, статинов, иАПФ, и антагонистов кальция [44].

Фармакологические методы коррекции и предотвращения ЭД, ассоциированной с противоопухолевым лечением, в настоящее время активно обсуждаются. Перспективными в данном направлении могут быть ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин. В экспериментальном исследовании *in vitro* было установлено, что эмпаглифлозин и дапаглифлозин ослабляют васкулотоксичный эффект понатиниба на клетки эндотелия аорты человека в сравнении с контролем ($p<0,01$) [56]. В другом исследовании было показано, что эмпаглифлозин у мышей предотвращает развитие АГ и дисфункции кардиомиоцитов, ассоциированных с применением сунитиниба, по сравнению с контролем ($p<0,05$) [57]. Доказано также, что дапаглифлозин значительно повышает жизнеспособность кардиомиоцитов при воздействии доксорубина и трастузумаба в сравнении с контролем ($p<0,001$) [58].

Следует отметить, что меры профилактики потенциальной кардиотоксичности ИКТИ до се-

годняшнего дня не разработаны [6]. Известно, что факторами риска считаются комбинации нескольких ИТКИ или ИТКИ с другими противоопухолевыми препаратами, уже имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, наличие аутоиммунного заболевания [30, 32]. Предполагается, что наиболее значимой задачей может стать скрининг пациентов с наибольшим риском развития миокардита.

Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований. Следует отметить, что в основном диагностические и профилактические методики изучены в отношении КВТ, ассоциированной антрациклинами, полихимиотерапией. В то же время данные о КВТ, индуцированной таргетной терапией и ИКТИ, достаточно ограничены; имеются недостаточно изученные маркеры КТ, как лабораторные, так и инструментальные (МПО, СРБ, ЭТ-1, VEGF, показатели структуры сосудистой стенки и микроциркуляции, GLS, GAS) а также предпосылки введения новых препаратов в страте-

гию профилактики КВТ, в частности SGLT-2, что требует проведения дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, кардиоваскулярные токсичные эффекты таргетной терапии и ИКТИ достаточно разнообразны, и значительно влияют на прогноз онкогематологических пациентов, что подчеркивает необходимость разработки четких алгоритмов их диагностики, особенно на доклиническом этапе, и профилактики. Имеются данные о новых маркерах КВТ, методах диагностики (3D спекл-трекинг ЭхоКГ, видеокапилляроскопия, фотоплетизмография), перспективах применения новых препаратов (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) в профилактике КТ. Однако на данный момент необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

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

Литература/References

1. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
2. Kulieva AA, Emeline EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2019;4:55-65. (In Russ.) Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019;4:55-65. doi:10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.
3. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the esc committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):105-39. (In Russ.) Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):105-39. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.
4. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part I. Systemic Hypertension. 2017;14(3):6-20. (In Russ.) Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017;14(3):6-20. doi:10.26442/2075-082X_14.3.6-20.
5. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
6. Vitsenya MV, Ageev FT, Ovchinnikov AG, et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO. 2021;3s2(11):78-98. (In Russ.) Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;3s2(11):78-98. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2022;00:1-133. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
8. Kaprin AD, Starinskij VV, SHahzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). M: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2021. p. 252. (In Russ.) Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2021. с. 252. ISBN: 978-5-85502-268-1.
9. Kuzmina TP, Davydkin IL, Tereshina OV, et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2019;39(1):34-42. (In Russ.) Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В. и др. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(1):34-42. doi:10.15372/SSMJ20190105.
10. Kuzmina TP, Davydkin IL, Osadchuk AM, et al. Chronic lymphocytic leukemia and cardiotoxicity: problems and prospects.

- Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2018;13(2):31-46. (In Russ.) Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы. Астраханский медицинский журнал. 2018;13(2):31-46. doi:10.17021/2018.13.2.31.46.
11. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and Onco-hematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. Clinical onco-hematology. 2021;14(2):239-61. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):239-61. doi:10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261.
12. Gustafson D, Fish JE, Lipton JH, et al. Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myelogenous Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2020;15(1):20-30. doi:10.1007/s11899-020-00560-x.
13. Mulas O, Caocci G, Mola B, et al. Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021;12:674748. doi:10.3389/fphar.2021.674748.
14. Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2018;11(4):378-87. (In Russ.) Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Осадчук А.М. и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):378-87. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387.
15. Potievskaya VI, Akhobekov AA, Kononova EV. Relationship between cardiac arrhythmias and anticancer therapy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2417. (In Russ.) Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Кононова Е.В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2417. doi:10.15829/1728-8800-2020-2417.
16. Chen MT, Huang ST, Lin CW, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Vascular Adverse Events in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based, Propensity Score-Matched Cohort Study. Oncologist. 2021;26(11):974-82. doi:10.1002/onco.13944.
17. Weatherald J, Chaumais MC, Montani D. Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(5):392-7. doi:10.1097/MCP.0000000000000412.
18. Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, et al. Drug-induced pulmonary artery hypertension. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice. 2022;(1):53-63. (In Russ.) Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И. и др. Лекарственно-индуцированная лёгочная артериальная гипертензия. Качественная клиническая практика. 2022;(1):53-63. doi:10.37489/2588-0519-2022-1-53-63.
19. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353-63. doi:10.1002/ajh.25638.
20. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. J Am Coll Cardiol. 2019;74(13):1667-78. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.056.
21. Blackmon A, O'Brien S. An update on acalabrutinib to treat chronic lymphocytic leukemia. Drugs Today (Barc). 2021;57(7):417-31. doi:10.1358/dot.2021.57.7.3285932.
22. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(31):3441-52. doi:10.1200/JCO.21.01210.
23. Wu P, Oren O, Gertz MA, et al. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. Curr Oncol Rep. 2020;22(7):66. doi:10.1007/s11912-020-00931-w.
24. Singh S, Singh K. Atherosclerosis, Ischemia, and Anticancer Drugs. Heart Views. 2021;22(2):127-33. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_45_20.
25. Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. Am J Hematol. 2016;91(9):E348-52. doi:10.1002/ajh.24447.
26. Rocca C, De Francesco EM, Pasqua T, et al. Mitochondrial Determinants of Anti-Cancer Drug-Induced Cardiotoxicity. Biomedicine. 2022;10(3):520. doi:10.3390/biomedicine10030520.
27. Bringhen S, Milan A, Ferri C, et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy — Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). Haematologica. 2018;103(9):1422-32. doi:10.3324/haematol.2018.191288.
28. Bonaca MP, Olenchick BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. Circulation. 2019;140(2):80-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
29. Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. Clinical oncohematology. 2018;11(4):303-12. (In Russ.) Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303-12. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312.
30. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Cardiovasc Res. 2019;115(5):854-68. doi:10.1093/cvr/cvz026.
31. Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. Journal of Modern Oncology. 2021;23(2):319-26. (In Russ.) Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная онкология. 2021;23(2):319-26. doi:10.26442/18151434.2021.2.200502.
32. Kushnareva EA, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):3910. (In Russ.) Кушнарева Е.А., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3910. doi:10.15829/1560-4071-2020-3910.
33. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
34. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;25:100420. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100420.
35. Plokhova EV, Sorokin AV, Staferov AV, et al. Methods of diagnosis in cardio-oncology. Journal of Clinical Practice. 2018;9(1):50-62. (In Russ.) Плохова Е.В., Сорокин А.В., Стаферов А.В. и др. Кардиоонкология, часть 2. Методы диагностики в кардиоонкологии. Клиническая практика. 2018;9(1):50-62. doi:10.17816/clinpract09150-62.
36. Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. Dis Markers. 2021;2021:6616265. doi:10.1155/2021/6616265.

37. Saunderson CED, Plein S, Manisty CH. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(4):383-96. doi:10.1093/ehjci/jeaa345.
38. Sohibnazarova VK, Saidova MA, Tereshenko SN. Application of new echocardiographic technologies of non-doppler myocardial images in 2d and 3d modes in patients with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Eurasian Heart J*. 2017;(2):42-7. (In Russ.) Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н. Применение новых эхокардиографических технологий недоплерографического изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(2):42-7.
39. Saidova MA, Avalyan AA, Oshchepkova EV, et al. Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):142-7. Саидова М.А., Авалян А.А., Ощепкова Е.В. и др. Сравнительные возможности метода спекл-трекинг-эхокардиографии в двумерном и трехмерном режимах в выявлении субклинической кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):142-7. doi:10.26442/00403660.2020.12.200431.
40. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
41. Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Ivanova TV, et al. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russ.) Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В. и др. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923.
42. Naumova KV, Davydkin IL, Lomaia EG, et al. Change of concentration of biochemical markers of dysfunction of endothelium at intake of inhibitors of tyrosinekinase of I and II generations at patients with a chronic myeloid leukemia as risk factor of development of cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4219. (In Russ.) Наумова К.В., Давыдкин И.Л., Ломая Е.Г. и др. Изменение концентрации биомаркеров дисфункции эндотелия при приеме ингибиторов тирозинкиназы I и II поколений у пациентов с хроническим миелолейкозом как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4219. doi:10.15829/1560-4071-2020-4219.
43. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431-50. doi:10.1007/s12265-020-10042-3.
44. Chazova IYe, Tyulyandin SA, Vitsenia MV, et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Part II-V. Systemic Hypertension. 2017;14(4):6-19. (In Russ.) Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II-V. Системные гипертензии. 2017;14(4):6-19. doi:10.26442/2075-082X_14.4.6-19.
45. Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The prognostic value of the NT-proBNP biomarkers and Fas ligand in assessing the risk of cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):127-33. (In Russ.) Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н. и др. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):127-33. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-127-133.
46. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1946-55. doi:10.1200/JCO.19.00231.
47. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ehj.1920.
48. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-83. doi:10.1002/ehj.2017.
49. Bykova AA, Dumikyan AS, Azizova OA, et al. Prognostic value of myeloperoxidase on patient with acute coronary syndrome. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014;7(4):4-10. (In Russ.) Быкова А.А., Думикян А.Ш., Азизова О.А. и др. Прогностическое значение уровня и активности миелопероксидазы в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):4-10.
50. Antyufeeva ON, Budanova DA, Ilgisonis IS, et al. Assessment of the Dynamics of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Damage and Dysfunction in Patients With Aggressive Lymphoproliferative Diseases During of Anticancer Therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(12):76-82. (In Russ.) Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С. и др. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2020;60(12):76-82. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1394.
51. Plokhova EV, Doundoua DP. Cardiooncology. Basic Principles of Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(1):32-42. (In Russ.) Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019;10(1):31-41. doi:10.17816/clinpract10130-40.
52. Davydkin IL, Kuzmina TP, Zolotovskaya IA, et al. Myocardial contractility dysfunction in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving chemotherapy and their treatment with enalapril. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3480. (In Russ.) Давыдкин И.Л., Кузьмина Т.П., Золотовская И.А. и др. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе

- химиотерапии и их коррекция аналаприлом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3480. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3480.
53. Gumerova KS, Sakhautdinova GM, Polyakova IM. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology*. 2019; 9(4):285-92. (In Russ.) Гумерова К.С., Сахаутдинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(4):285-92. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292.
54. Fedorets VN, Vershinina SF, Vologdina IV, et al. Past, Present and Development Possibility of Cardiooncology. *Medicine: theory and practice*. 2022;7(1):3-12. (In Russ.) Федорет В.Н., Вершинина С.Ф., Вологодина И.В. и др. Кардиоонкология: прошлое, настоящее и перспективы развития. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(1):3-12. doi:10.56871/6211.2022.35.75.001.
55. Ibragimova AA, Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Ability to Prevent and Treat The Cardiovascular System Damages, Caused by the Use of Anti-Cancer Drugs. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018;24(6):316-23. (In Russ.) Ибрагимова А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Возможности профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы, вызванных применением противоопухолевых препаратов. *Российский медицинский журнал*. 2018;24(6):316-23. doi:10.18821/0869-2106-2018-24-6-316-323.
56. Madonna R, Barachini S, Moscato S, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors prevent ponatinib-induced endothelial senescence and dysfunction: A potential rescue strategy. *Vascul Pharmacol*. 2021;142:106949. doi:10.1016/j.vph.2021.106949.
57. Ren C, Sun K, Zhang Y, et al. Sodium-Glucose CoTransporter-2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates Sunitinib-Induced Cardiac Dysfunction via Regulation of AMPK-mTOR Signaling Pathway-Mediated Autophagy. *Front Pharmacol*. 2021;12:664181. doi:10.3389/fphar.2021.664181.
58. Quagliariello V, De Laurentiis M, Rea D, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin against anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity: the role of MYD88, NLRP3, Leukotrienes/ Interleukin 6 axis and mTORC1 /FoxO1/3a mediated apoptosis. *Eur Heart J*. 2020;41(2): ehaa946.3253. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3253.

Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями

Хазова Е. В., Булашова О. В.

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

Остаточный риск у пациентов с атеросклерозом, несмотря на спорные моменты его понимания, остается актуальной проблемой современной кардиологии. В статье представлен обзор публикаций по распространенности и значению для определения прогноза остаточного риска, который в настоящее время трактуется как риск макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), принимающих стандартную терапию, с достижением оптимальных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления и глюкозы крови. Сделана попытка обоснования значения определения остаточного риска в стратегии вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в эпоху лечения пациентов с атеросклерозом статинами. Освещены современные взгляды на факторы, ассоциированные с возникновением остаточного воспалительного и липидного рисков у пациентов с АССЗ, в т.ч. при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, прогностическую значимость остаточного риска у таких больных.

Ключевые слова: атеросклероз, резидуальный сердечно-сосудистый риск, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/08-2022

Рецензия получена 01/09-2022

Принята к публикации 07/11-2022



Для цитирования: Хазова Е. В., Булашова О. В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3382. doi:10.15829/1728-8800-2023-3382. EDN CERZKU

Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease

Khazova E. V., Bulashova O. V.

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

The residual risk in patients with atherosclerosis, despite the its controversial aspects, remains an urgent problem of modern cardiology. The article presents a review of publications on the prevalence and significance for determining the prognosis of residual risk, which is currently interpreted as the risk of macro- and microvascular complications in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) taking standard therapy, with the achievement of optimal levels of low-density lipoprotein cholesterol, blood pressure and glucose. Based on available publications, we highlighted current views on the factors associated with residual inflammatory and lipid risks in ACVD patients, including those associated with heart failure and diabetes, and the prognostic significance of residual risk in such patients. An attempt was made to rationale the significance of determining the residual risk for secondary prevention of cardiovascular events.

Keywords: atherosclerosis, residual cardiovascular risk, coronary artery disease, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Khazova E. V.* ORCID: 0000-0001-8050-2892, Bulashova O. V. ORCID: 0000-0002-7228-5848.

*Corresponding author:

hazova_elena@mail.ru

Received: 09/08-2022

Revision Received: 01/09-2022

Accepted: 07/11-2022

For citation: Khazova E. V., Bulashova O. V. Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3382. doi:10.15829/1728-8800-2023-3382. EDN CERZKU

АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, вЧРБ — С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХС нЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОР — отношение рисков, MACE — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные кардиоваскулярные события), PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9, RR — относительный риск, RRR — standardized relative risk ratio (коэффициент относительного риска), R3i — Residual Risk Reduction Initiative.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: hazova_elena@mail.ru

[Хазова Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0001-8050-2892, Булашова О. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7228-5848].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Доказано наличие остаточного риска у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) даже на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены современные взгляды на распространенность остаточного риска у пациентов с АССЗ, аргументируется целесообразность его изучения. Обсуждается прогностическая значимость липидного и воспалительного компонентов остаточного риска у пациентов с АССЗ, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом.

Key messages**What is already known about the subject?**

- There is a proven residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) even with optimal therapy.

What might this study add?

- Modern views on the prevalence of residual risk in patients with ACVD, as well as the significance of its study are described. The prognostic significance of the lipid and inflammatory components of residual risk in patients with ACVD, heart failure, and diabetes is discussed.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения в большинстве экономически развитых стран мира. В лечении пациентов с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) достигнут значительный прогресс, однако, несмотря на следование стратегии, основанной на принципах доказательной медицины, направленной на достижение целевых уровней параметров липидного спектра крови при использовании липид-снижающей терапии, артериального давления (АД) и гликемии, у ряда пациентов сохраняется остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых событий (ССС) [1, 2]. При этом остаточный риск трактуется на основании параметров неспецифического воспаления и уровня липидов, определяемых в крови.

Основу понимания остаточного воспалительного риска составляют исследования, сформировавшие концепцию иммунновоспалительного процесса при атеросклерозе, согласно которой прогрессирование изменений, связанных с отложением липидов в эндотелии артерий, и последующий тромбоз ассоциированы с иммунновоспалительными изменениями, протекающими в атеросклеротической бляшке и окружающих ее тканях. Доказано, что на фоне хронического воспаления гиперпродукция провоспалительных цитокинов усугубляет дисфункцию эндотелия и окислительный стресс, что приводит к прогрессированию атеросклероза [3]. Снижение остаточного риска было основной целью международного проекта R3i (Residual Risk Reduction Initiative), инициированного в 2008г, в ходе которого было показано, что у ряда пациентов, независимо от достижения целевых уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой

плотности (ЛНП) крови на фоне липидоснижающей терапии, сохраняется высокий риск ССС [4].

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД), нередко сопровождающих АССЗ, также присутствует воспалительный компонент, поэтому не исключено, что остаточный риск у таких пациентов может сохраняться за счет наличия этих патологий той или иной выраженности. В патогенезе ХСН, сопровождающей, как правило, ишемическую болезнь сердца (ИБС), также присутствует воспалительный компонент, что объединяет патогенез АССЗ и ХСН. Greene SJ, et al., утверждают, что при выраженной ХСН, даже при стабильном ее течении и отсутствии признаков прогрессирования в структуре и функции миокарда, несмотря на оптимальную терапию, может сохраняться остаточный риск неблагоприятных ССС, включая внезапную сердечную смерть [5].

Цель обзора — проанализировать целесообразность определения остаточного риска у пациентов с АССЗ на основе публикаций. Обзор адресован кардиологам и терапевтам для повышения знаний и привлечения внимания к проблеме остаточного риска, его распространенности, целесообразности определения для выявления групп высокого риска и последующей коррекции терапии.

Методологические подходы. Проведен поиск и анализ источников в базах данных Pubmed и e-library по ключевым словам: "cardiovascular residual risk", "воспалительный риск", "остаточный риск", "холестероловый риск". Годы поиска — 2011–2022. Публикации, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующие информацию были исключены из анализа. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 38 источников: актуаль-

ных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров (таблица 1) [6-24].

Результаты

Липидснижающая терапия и достижение целевых показателей липидного спектра у пациентов с АССЗ

Общепризнанным медиатором атеросклероза и ключевой мишенью для вмешательства при первичной и вторичной профилактике у пациентов с АССЗ является ХС ЛНП. Анализ данных большинства исследований по учету сердечно-со-

судистых исходов, показывает доказанную эффективность лечения АССЗ статинами, в т.ч. снижение больших кардиоваскулярных событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) в среднем на 25%. Доказано также наличие особой группы пациентов, у которых, несмотря на липид-снижающую терапию и достижение целевого уровня ХС ЛНП, сохраняется значительный остаточный риск [25].

В метаанализе Boekholdt SM, et al. (2014) на основании данных 8 исследований (n=38153) по оценке уровней ХС ЛНП, аполипопротеина (апо)В, ХС

Таблица 1

Обобщенные данные основных исследований

Исследование	Дизайн, популяция	Основные результаты
Метаанализ 8 исследований (4S, AFCAPS-TexCAPS, LIPID, CARDS, TNT, IDEAL, SPARCL, JUPITER) [6]	Метаанализ взаимосвязи очень низкого уровня атерогенных липопротеинов и риска ССС (n=38153).	У пациентов с уровнем ХС ЛНП 1,29-1,94 ммоль/л скорректированное ОР составило 0,51; 95% ДИ: 0,42-0,62, с уровнем <1,29 ммоль/л ОР=0,44; 95% ДИ: 0,35-0,55.
Guedeney P, et al. [7]	Ретроспективное исследование пациенты после чрескожного коронарного вмешательства при стабильной ИБС (n=8618).	У пациентов с остаточным липидным риском в течение 1 года после второго измерения ХС ЛНП ОР смерти 2,78; 95% ДИ: 1,15-6,67 (p=0,024), ОР комбинированной конечной точки (смерть, ИМ или реваскуляризация) –1,28; 95% ДИ: 1,01-1,62 (p=0,039).
KP REACH [8]	Ретроспективное исследование пациентов ≥45 лет, получавших статинотерапию (n=97832).	У пациентов с уровнем ТГ ≥150 мг/дл ОР=0,95; 95% ДИ: 0,92-0,97, риск госпитализации по любой причине ОР=1,03; 95% ДИ: 1,01-1,05 и риск МАСЕ ОР=1,04; 95% ДИ: 1,05-1,24.
Метаанализ 12 независимых отчетов [9]	Исследования ХС ЛНП и аполипопротеина В как маркеров сердечно-сосудистого риска.	Определена прогностическая значимость в оценке сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным уровнем ТГ для ХС неЛВП (RRR=1,34) по сравнению с ХС ЛНП (RRR=1,25).
REDUCE-IT [10, 11]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование икозапентэтила, высокоочищенного этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты (n=8179), пациенты ≥45 лет с установленным ССЗ или в возрасте ≥50 лет с СД и 1 дополнительным фактором риска.	Икозапентэтил значительно снижал частоту первичной конечной точки — ОР=0,70; 95% ДИ: 0,62-0,78 (p<0,0001) и ключевой вторичной конечной точки — ОР=0,72; 95% ДИ: 0,63-0,82 (p<0,0001).
Residual Risk Reduction Initiative (R3i) [12]	Обзор III исследований, посвященных изучению остаточного макрососудистого риска, стратегиям снижения риска, связанного с липидами.	Гипертриглицеридемия усиливает воспалительную реакцию и эндотелиальную дисфункцию, подавляет атеропротективный и противовоспалительный эффекты ХС ЛВП.
Miettinen TA, et al. (1998) [13]	Исследование пациентов с ИБС (n=868) из исследования 4S с целью оценки влияния исходной концентрации холестерина в сыворотке для прогнозирования снижения риска МАСЕ при применении симvastатина.	Пациенты с высокой абсорбцией (высоким базальным соотношением холестерин/ХС) и низким синтезом холестерина хуже отвечают на терапию симvastатином.
Ridker PM, 2017 [14]	Редакционная статья, освещающая проблему остаточного липидного и воспалительного рисков у пациентов с атеросклерозом.	Остаточный воспалительный риск (при уровне вЧСРБ >2,0 мг/л) сохраняется у 40-60% пациентов с атеросклерозом, принимающих статины в интенсивном режиме дозирования. При терапии статинами в высоких дозах и достижении ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <2 мг/л частота рецидивирующих сосудистых событий наименьшая.
FOURIER [15]	Международное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах с целью изучить клиническую эффективность и безопасность эволокумаба при его добавлении к терапии статинами у пациентов с клинически выраженным АССЗ (n=27564). Пациенты с ХС ЛНП ≥1,8 ммоль/л или ХС не-ЛВП ≥2,6 ммоль/л с оптимизированной гиполипидемической терапией.	В группе плацебо у пациентов с уровнем вЧСРБ (<1, 1-3 и >3 мг/л) 3-летние показатели выживаемости кривой Каплана-Мейера составили 12,0, 13,7 и 18,1% для первичной конечной точки (p _{тренд} <0,0001). Снижение риска при применении эволокумаба по сравнению с плацебо для первичной конечной точки (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,70-0,95) для вЧСРБ <1 мг/л, (ОР=0,93; 95% ДИ: 0,83-1,05) для вЧСРБ 1-3 мг/л и (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,71-0,90) для вЧСРБ >3 мг/л.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Дизайн, популяция	Основные результаты
CANTOS [16, 17]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование ежеквартального введения канакинумаба для профилактики повторных ССС среди стабильных пациентов с ИМ в анамнезе и уровнем вЧСРБ ≥ 2 мг/л (n=10061).	Пациенты с уровнем вЧСРБ < 2 мг/л после первой дозы канакинумаба долгосрочная частота основных ССС снижалась на 26%, сердечно-сосудистая и общая смертность на 31% (все $p < 0,001$). Риск MACE в группе ингибитора интерлейкина-1 β канакинумаба по сравнению с плацебо составили для 50 мг ОР=0,80; 95% ДИ: 0,69-0,93, для 150 мг ОР=0,79; 95% ДИ: 0,68-0,92 и для 300 мг ОР=0,78; 95% ДИ: 0,67-0,91.
LoDoCo2 [18]	Многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование (n=5522), пациенты с хронической ИБС, получавшие традиционную терапию и толерантные к колхицину.	Прием колхицина снижал риск первичной конечной точки (т.е. сочетание сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,57-0,83).
Генкель В. В. и др. (2019) [19]	Клиническое исследование при стабильном течении ИБС, поражении периферических артерий и хронической ишемии мозга атеросклеротического генеза (n=120).	Уровень вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л выявлен у 45,8% пациентов, липидный остаточный риск (ХС ЛНП $> 1,8$ ммоль/л) у 71,6% пациентов, их сочетание у 34,2% пациентов.
JUPITER [20]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование первичной профилактики (n=17802).	Розувастатин снижал риск сосудистых событий на 65% при уровне ХС ЛНП < 70 мг/дл и вЧСРБ < 2 мг/л (ОР=0,35; 95% ДИ: 0,23-0,54), на 36% при недостижении ни одной цели (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,49-0,84; p по группам лечения $< 0,0001$), на 79% при ХС ЛНП < 70 мг/дл и вЧСРБ < 1 мг/л (ОР=0,21; 95% ДИ: 0,09-0,51).
ACCORD-Lipid [21]	Многоцентровое двойное исследование 2 $\times$ 2, пациентов среднего и старшего возраста с СД-2 (n=10251), высокого сердечно-сосудистого риска.	Комбинация фенофибрат и симвастина не снижала частоту фатальных ССС, нефатального ИМ или нефатального инсульта по сравнению с монотерапией симвастином.
AIM-HIGH [22]	Многоцентровое исследование влияния ниацина, добавленного к симвастатину, на снижение риска ССС у пациентов с АССЗ и атерогенной дислипидемией (n=3271).	У пациентов с СД-2 в сравнении с пациентами без СД-2 риск составил ОР=1,21; 95% ДИ: 1,01-1,46 ($p=0,038$) и ОР=1,23; 95% ДИ: 1,05-1,44 ($p=0,012$) для первого и общего рецидива АССЗ.
Метаанализ 14 исследований [23]	Изучалось влияние снижения уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л на клинические исходы пациентов с СД (n=18686) и без СД (n=71370).	На фоне терапии статинами у пациентов с СД смертность от всех причин в расчете на 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП снизилась на 9% — RR=0,91, 99% ДИ: 0,82-1,01 ($p=0,02$), у лиц без СД в анамнезе на 13% — RR=0,87, 99% ДИ: 0,82-0,92 ($p < 0,0001$).
Метаанализ 17 исследований [24]	Ассоциация использования статинов и клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью (n=88100).	Риск смерти от всех причин снижался на терапии статинами при ХСН с ФВ ЛЖ $< 40\%$ и с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ — ОР=0,77, 95% ДИ: 0,68-0,86 ($p < 0,00001$) и ОР=0,75, 95% ДИ: 0,69-0,82 ($p < 0,00001$).

Примечание: 4S — Scandinavian Simvastatin Survival Study, AFCAPS-TexCAPS — Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, LIPID — Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease, CARDS — Cardiac and Renal Disease Study, TNT — Treating to New Targets, IDEAL — Incremental Dectease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering, SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, JUPITER — Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, KP REACH — Kaiser Permanente Residual Risk by Ethnicity, Gender, and Age in a Statin-Treated Cohort.

АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, вЧСРБ — С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ОР — отношение рисков, MACE — Major Adverse Cardiovascular Events (большие неблагоприятные кардиоваскулярные события), RR — относительный риск, RRR — standardized relative risk ratio (коэффициент относительного риска), R3i — Residual Risk Reduction Initiative.

неЛВП (ХС, не входящего в состав ЛВП) при терапии статинами пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском была показана значительная доля лиц — 40%, не достигших целевого уровня ХС ЛНП < 70 мг/дл [6]. Аналогичные данные были пред-

ставлены в исследовании КРИСТАЛЛ (Перспективное наблюдательное исследование по изучению резидуального (остаточного) риска у больных с очень высоким риском ССЗ и атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статина-

ми), в котором у пациентов с документированным атеросклерозом оценивалось достижение целевых значений параметров липидного спектра на статинотерапии симвастатином (43,8%) и аторвастатином (39,2%), а также в комбинации статина с фибратом — 8,3% или с эзетимибом у 3,2%. Уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л был достигнут у 8,5% пациентов, триглицеридов (ТГ) <1,7 ммоль/л — у 68%, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) >1 ммоль/л у мужчин и >1,2 ммоль/л у женщин в 66,8% случаев. Целевые показатели по уровню ХС ЛНП, ТГ, ХС неЛВП были достигнуты только у 7,5% [26]. В исследовании DYSIS (DYSlipidaemia International Study) в рамках первичной и специализированной медицинской помощи оценивались распространенность и типы сохраняющихся нарушений липидного спектра у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), принимавших статины, при различной степени сердечно-сосудистого риска. Продемонстрирована вариабельность достижения целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) в процессе липид-снижающей терапии статинами: в Азии — 32,6% пациентов, в Европе — 29,6% и на Ближнем Востоке — 28,2% [27]. В этом же проекте в российской когорте достижение целевого уровня ХС ЛНП в общей группе составило 53,5%, у пациентов высокого риска — 54,4%, очень высокого риска не превысило 12,2%. Содержание в крови ХС ЛНП у пациентов высокого риска сохранялось на высоком уровне в 24,2% случаев, в сочетании с повышением ТГ — в 12,5%, со снижением ХС ЛВП — в 5,7% случаев. Комбинированное нарушение трех показателей: ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ наблюдалось у 10,2% пациентов высокого риска [28]. В исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) авторы сообщают о часто наблюдавшейся неэффективности липид-снижающей терапии: целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) был достигнут только у 18% пациентов, медиана уровня ХС ЛНП составила 2,55 (2,04-0,08) ммоль/л при приеме статина высокой дозировки (33%). По истечении 6 мес. наблюдения доля лиц, принимавших статин высокой интенсивности, возросла до 63% ($p<0,05$), целевого уровня ХС ЛНП достигли 28% пациентов [29].

Остаточный липидный (холестериновый) риск

Остаточный липидный риск изучен в работе Guedeney P, et al. (2019) у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства при стабильной ИБС ($n=8618$). Авторами установлены факторы остаточного липидного риска при наблюдении в течение 12,2 (от 5,0 до 71,7) нед.: женский пол (отношение шансов (ОШ) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,13-1,70), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) (ОШ 1,37; 95% ДИ: 1,12-1,64), курение (ОШ 1,30; 95% ДИ: 1,01-1,67), более высокий ис-

ходный уровень ХС ЛНП (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,18-1,25). У пациентов с остаточным липидным риском ($n=1120$) по сравнению с лицами без остаточного риска ($n=1533$) были выше скорректированный риск смерти в течение 1 года после второго измерения ХС ЛНП (скорректированное отношение рисков (ОР)=2,78; 95% ДИ: 1,15-6,67, $p=0,024$), риск достижения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ или реваскуляризация) (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,01-1,62, $p=0,039$) [7]. Метаанализ Boekholdt SM, et al. (2014) продемонстрировал сохраняющийся риск МАСЕ у пациентов с уровнем ХС ЛНП в диапазонах 1,29-1,94 ммоль/л и 1,94-2,58 ммоль/л (скорректированное ОР по полу, возрасту, статусу курения, наличию СД, уровню систолического АД и ХС ЛВП составило 0,51; 95% ДИ: 0,42-0,62 и 0,56; 95% ДИ: 0,46-0,67, соответственно). Дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП <1,29 ммоль/л ассоциировалось с меньшим риском МАСЕ в сравнении пациентами с величиной ХС ЛНП >4,52 ммоль/л (ОР=0,44; 95% ДИ: 0,35-0,55). Скорректированный риск коронарных событий у пациентов с уровнем ХС ЛНП в диапазоне 1,29-1,94 ммоль/л и <1,29 ммоль/л составил соответственно: ОР=0,53; 95% ДИ: 0,43-0,65 и ОР=0,47; 95% ДИ: 0,36-0,61. Скорректированный риск cerebrovasкулярных событий у пациентов с уровнем ХС ЛНП 1,29-1,94 ммоль/л составил: ОР=0,46; 95% ДИ: 0,30-0,71 и с уровнем ХС ЛНП <1,29 ммоль/л — ОР=0,36; 95% ДИ: 0,22-0,59 в сопоставлении с пациентами с уровнем ХС ЛНП >4,52 ммоль/л [6].

Липидные факторы, помимо ХС ЛНП, определяющие резидуальный риск

По данным эпидемиологических исследований, одним из независимых сопутствующих факторов остаточного риска ССЗ на фоне терапии статинами является повышение ТГ [11, 25]. Fruchart J-C, et al. (2014) сообщают об усилении воспалительной реакции при повышении уровня ТГ, а также о подавлении атеропротективного и противовоспалительного эффектов ХС ЛВП [12]. В исследовании KP REACH (Kaiser Permanente Residual Risk by Ethnicity, Gender, and Age in a Statin-Treated Cohort) приняли участие лица >45 лет, получавшие статинотерапию, с уровнем ХС ЛНП 41-100 мг/дл и ≥ 1 фактором риска или установленным АССЗ. При уровне ТГ ≥ 150 мг/дл выявлен высокий скорректированный риск смерти (ОР=0,95; 95% ДИ: 0,92-0,97), риск госпитализации по любой причине (ОР=1,03; 95% ДИ: 1,01-1,05) и риск МАСЕ (ОР=1,04; 95% ДИ: 1,05-1,24) [8].

Количественным критерием оценки остаточного липидного риска рассматривается также уровень ХС неЛВП, преимущественно у лиц с гипертриглицеридемией и с очень низким значением ХС ЛНП [2]. Метаанализ 12 исследований (2011), включавший 233455 участника, с целью

определения стандартизированного коэффициента относительного риска (standardized relative risk ratio — RRR) для ХС неЛВП, апоВ, ХС ЛНП определил, что большей прогностической значимостью в оценке сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным уровнем ТГ обладает ХС неЛВП (RRR=1,34) по сравнению с ХС ЛНП (RRR=1,25). Результаты данного метаанализа свидетельствуют об ожидаемом снижении риска сердечно-сосудистого осложнения (ССО) на 0,99% при снижении уровня ХС неЛВП на каждый 1% в течение 4,5 лет [9]. Связь уровня ХС неЛВП с повторными случаями стенокардии и нефатального ИМ при многососудистом поражении изучалась в ходе метаанализа Boekholdt SM, et al. (2012). Было констатировано, что ХС неЛВП ассоциирован с риском возникновения больших ССС в большей степени (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,12-1,19), чем ХС ЛНП (ОР=1,13; 95% ДИ: 1,10-1,17) [30]. Группа R3i (Residual Risk Reduction Initiative) также уделяет внимание использованию ХС неЛВП в качестве ключевой цели при принятии решения о лечении остаточного сердечно-сосудистого риска, связанного с липидами [12].

Среди причин высокой распространенности остаточного липидного риска выделяют низкую эффективность статинов, которая, в свою очередь, может быть обусловлена метаболизмом холестерина. Miettinen TA, et al. (1998) сообщают, что у пациентов с высокой абсорбцией (высоким базальным соотношением холестанол/ХС) и низким синтезом ХС эффективность симвастатина ниже, что необходимо принимать во внимание при выборе липид-снижающей терапии. Для определения риска коронарных событий пациенты ранжировались на квартили (по индексу массы тела, концентрации в сыворотке общего ХС и ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ и соотношению холестанол/ХС). По данным множественного логистического регрессионного анализа риск повторных МАСЕ увеличивался в 2,2 раза ($p < 0,01$) между I и VI квартилями холестанола [13]. Кроме того, низкая эффективность статинов может быть обусловлена побочным действием их высоких доз, повышением активности пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), нежелательными лекарственными взаимодействиями с другими препаратами (изоформы цитохрома P450 3A4), полиморфизмом генов, влияющих на метаболизм липидов. Не исключено, что важным резервом для снижения остаточного липидного риска ССО при терапии статинами будет преодоление вышеописанных барьеров, а также рассмотрение возможности комбинации статинов с нестатиновыми препаратами, включая фибраты, ингибиторы всасывания ХС (эзетимиб), секвестранты желчных кислот, ниацина, омега-3 жирных кислот, ингибиторы PCSK9.

Koskinas KC, et al. (2018) на основании метаанализа 19 исследований ($n=152507$) оценили влияние статинов и нестатиновых препаратов, снижающих уровень ХС ЛНП, на сердечно-сосудистые исходы при вторичной профилактике. Было показано, что интенсивное лечение ассоциировалось со снижением относительного риска (relative risk, RR) МАСЕ и было одинаковым для статинов (RR=0,81; 95% ДИ: 0,76-0,86) и нестатиновых препаратов (ингибиторы PCSK9 и эзетимиб) (RR=0,85; 95% ДИ 0,77-0,94). Для анализа влияния препарата на риск МАСЕ в подгруппах был рассчитан p для эффекта модификатора ($p_{\text{взаимодействие}}=0,38$). Каждое снижение ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л было связано с относительным снижением МАСЕ на 19% [31].

Роль воспаления в резидуальном риске у пациентов с АССЗ

Остаточный риск ССС у пациентов с АССЗ объясняется рядом патофизиологических процессов, где помимо повышения уровня атерогенных липопротеинов важный вклад вносит субклиническое воспаление. Наиболее широко используемым маркером сигнального каскада субклинического воспаления является С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом (вчСРБ). По мнению одного из авторов концепции "остаточного риска" Ridker PM (2017), остаточный воспалительный риск определяется при концентрации в крови вчСРБ $>2,0$ мг/л у пациентов, принимающих статины в интенсивном режиме дозирования. Остаточный воспалительный риск сохраняется у 40-60% пациентов с атеросклерозом [14]. Распространенность субклинического воспаления и связанный с ним риск повторных событий у пациентов с АССЗ были описаны в контексте рандомизированных исследований. В Норвежском проспективном исследовании NOR-COR (NORwegian CORonary Prevention study) были исследованы социально-демографические, медицинские и психосоциальные факторы, влияющие на коронарный риск и последующие ССС у больных ИБС. У 39% ($n=971$) участников с указанием в анамнезе на ИМ или реваскуляризацию коронарных артерий уровень вчСРБ был $>2,0$ мг/л. Повышенный уровень вчСРБ при нормальном ХС ЛНП имел место у 12% пациентов, сочетанное повышение уровней вчСРБ и ХС ЛНП — у 27%. Интенсивную терапию статинами получали 49% пациентов с вчСРБ >2 мг/л и ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, 63,5% с вчСРБ >2 мг/л и ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л, 73% с вчСРБ <2 мг/л и ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л, 56,5% с вчСРБ <2 мг/л и ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л [32]. По уровню вчСРБ принято выделять низкий, средний и высокий относительные риски возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных событий: соответственно <1 мг/л, 1-3 мг/л и >3 мг/л [33].

Концепция остаточного воспалительного риска, независимого от уровня ХС ЛНП, при стабильном атеросклерозе была подтверждена в исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), включавшем пациентов с ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л или ХС неЛВП $\geq 2,6$ ммоль/л с оптимизированной липид-снижающей терапией, включая дозы статинов высокой или средней интенсивности, с эзетимибом или без него. Анализ кривой выживаемости Каплана-Мейера в течение 3 лет наблюдения продемонстрировал при стабильной стенокардии ($n=13740$) с уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на фоне приема статина/плацебо значимые различия в частоте достижения комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ, инсульт, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией или реваскуляризацией коронарных артерий) в зависимости от уровня вЧСРБ <1 , $1-3$ и >3 мг/л: 12,0, 13,7 и 18,1%, соответственно. Частота достижения точек смерть (сердечно-сосудистая и от всех причин), инсульт и ИМ была в $\sim 3,2$ и $1,5$ раза выше у пациентов с вЧСРБ >3 мг/л в сравнении с вЧСРБ <1 мг/л. При анализе по стратам вЧСРБ и достигнутых значений ХС ЛНП даже среди пациентов, достигших очень низких значений ХС ЛНП (<20 мг/дл), скорректированная частота событий варьировала в зависимости от исходных значений вЧСРБ. Относительное снижение риска при применении эволокумаба по сравнению с плацебо для первичной конечной точки было одинаковым для всех исходных групп вЧСРБ (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,70-0,95): для вЧСРБ <1 мг/л (ОР=0,93; 95% ДИ: 0,83-1,05) для вЧСРБ $1-3$ мг/л и (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,71-0,90) для вЧСРБ >3 мг/л [15].

В испытаниях противовоспалительных средств проверяли гипотезу о том, что уменьшение воспаления снижает остаточный сердечно-сосудистый риск. Исследование CANTOS (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) продемонстрировало снижение на 31% смертности от ССЗ и смертности от всех причин среди пациентов, получавших канакинумаб, у которых было достигнуто максимальное снижение вЧСРБ за счет ингибирования интерлейкина- 1β при отсутствии каких-либо гипوليлипидемических эффектов, а также эффективность у пациентов с высоким риском хронической болезни почек и СД 2 типа (СД-2). Среди пациентов, получавших канакинумаб, у которых уровень вЧСРБ был <2 мг/л после первой дозы, долгосрочная частота основных ССС была снижена на 26%, тогда как сердечно-сосудистая и общая смертность снизились на 31% (все $p<0,001$) [16, 17]. Снижение частоты МАСЕ в группе ингибитора интерлейкина- 1β канакинумаба по сравнению

с плацебо было показано для 50 мг (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,69-0,93), 150 мг (ОР=0,79; 95% ДИ: 0,68-0,92) и для 300 мг препарата (ОР=0,78; 95% ДИ: 0,67-0,91) [16].

Целью исследования LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine vs Placebo in Patients With Chronic Coronary Disease) (2020) было определение эффективности и безопасности приема колхицина в дозе 0,5 мг 1 раз/сут. в снижении частоты достижения комбинированной конечной точки у пациентов со стабильной ИБС. Прием колхицина значимо снижал риск достижения первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией) по сравнению с плацебо (частота 2,5 vs 3,6 событий на 100 человеко-лет, ОР=0,69; 95% ДИ: 0,57-0,83) [18].

По мнению Ridker PM (2003) терапия статинами даже в интенсивном режиме оставляет высоким риск ССО при повышении в крови концентрации СРБ. Учитывая важность определения уровней вЧСРБ и ХС ЛНП, Ridker PM предложил их комплексное применение для оценки остаточного риска согласно концепции "двойных мишеней" [34].

Исследование воспалительного и липидного рисков представлено и в работе Генкель В. В. и др. (2019) при стабильном течении ИБС, поражении периферических артерий и хронической ишемии мозга атеросклеротического генеза ($n=120$, в т.ч. 93,3% с ИБС, 10,0% с ишемическим инсультом и/или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, 30,0% с перемежающейся хромотой, у 75,8% пациентов была диагностирована ХСН. Превышение уровня вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л выявлялось у 45,8% участников исследования. Липидный риск (ХС ЛНП $>1,8$ ммоль/л) определен у 71,6% пациентов. У 34,2% наблюдалось сочетание липидного и воспалительного остаточных рисков [19]. Аналогичные данные о распространенности остаточного воспалительного риска у 43 и 47% пациентов были получены в проведенном post hoc-анализе исследований PROVE-IT (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [14]. В проекте PROVE-IT было показано, что при достижении уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л (<70 мг/дл) по сравнению с ХС ЛНП более высокого уровня частота событий ниже — 2,7 и 4,0 событий на 100 человеко-лет ($p=0,008$). Сопоставимое различие наблюдалось между пациентами с вЧСРБ <2 мг/л после терапии статинами и теми, у кого вЧСРБ превышал 2 мг/л — 2,8 и 3,9 событий на 100 человеко-лет ($p=0,006$). Меньшая частота рецидивов наблюдалась при ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <1 мг/л после терапии статинами — 1,9 на 100 человеко-лет. Таким образом, при

достижении уровня ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <2 мг/л и терапии статинами в высоких дозах показана меньшая частота рецидивирующих сосудистых событий [14].

Целесообразность использования концепции "двойных мишеней" была подтверждена и в исследовании IMPROVE-IT, в котором комбинация симвастатина с эзетимибом дополнительно снижала уровень вЧСРБ [14], а затем в исследовании CANTOS, где применялся канакинумаб, способствующий снижению рецидивов ССС независимо от уровня ХС ЛНП, воздействуя только на низкоинтенсивное неинфекционное воспаление [16]. Изучение остаточного воспалительного риска отражено в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (n=17802), у женщин ≥60 лет и мужчин ≥50 лет без ССЗ, СД, с уровнем вЧСРБ ≥2,0 мг/л, ХС ЛНП <130 мг/дл, ТГ <500 мг/дл. Снижение риска ССС на 65% при лечении розувастатином наблюдалось при уровне ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <2 мг/л (ОР=0,35; 95% ДИ: 0,23-0,54), на 36% среди тех, кто не достиг ни одной цели (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,49-0,84; p по группам лечения <0,0001). Относительный риск снизился на 79% среди лиц, достигших еще более агрессивных целей: ХС ЛНП <70 мг/дл и вЧСРБ <1 мг/л (ОР=0,21; 95% ДИ: 0,09-0,51) [20].

Остаточный риск у пациентов с АССЗ и СД

Остаточный липидный риск представляет серьезную проблему XXI столетия, усугубляемую большим пулом пациентов с метаболическими нарушениями (ожирением, метаболическим синдромом, СД-2). Дислипидемия на фоне СД-2 характеризуется сочетанием качественных и количественных атерогенных липидных нарушений, включая высокий уровень ТГ, низкий ХС ЛВП и несколько повышенный ХС ЛНП с преобладанием мелких плотных частиц ЛНП [35]. У пациентов с метаболическим синдромом, СД-2 и ИБС наблюдаются существенные изменения состава частиц ХС ЛВП, что приводит к снижению их способности обратного транспорта ХС, а также уменьшает их противовоспалительную и антиоксидантную активности [36].

Результаты исследований при ИБС и СД-2 на фоне приема статинов указывают на большую частоту развития ССС, чем в отсутствие СД-2 или при приеме плацебо. Метаанализ, включавший >18686 пациентов с СД из 14 клинических исследований, показал снижение смертности от всех причин в расчете на 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП на 9% (RR=0,91, 99% ДИ: 0,82-1,01; p=0,02) и на 13% у лиц без СД в анамнезе (RR=0,87, 99% ДИ: 0,82-0,92; p<0,0001). Частота основных сосудистых событий в расчете на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП пропорционально снижалась у паци-

ентов с СД на 21% (RR=0,79, 99% ДИ: 0,72-0,86; p<0,0001) и пациентов без СД (RR=0,79, 99% ДИ: 0,76-0,82; p<0,0001) [23]. Исследование AIM-HIGH (The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) продемонстрировало у пациентов с АССЗ и СД-2 более высокое ОР рецидива по сравнению с пациентами без СД-2, что составило, соответственно, ОР=1,21; 95% ДИ: 1,01-1,46, p=0,038 и ОР=1,23; 95% ДИ: 1,05-1,44, p=0,012 [22].

На снижение остаточного риска направлена комбинированная липид-снижающая терапия. Клиническая эффективность и безопасность эволюмаба при его добавлении к терапии статином у пациентов с клинически выраженным АССЗ изучалась в исследовании FOURIER. Для пациентов с СД-2 и без такового был рассчитан риск первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации): ОР=0,83; 95% ДИ: 0,75-0,93 (p=0,0008) и ОР=0,87; 95% ДИ: 0,79-0,96 (p=0,0052) (p_{взаимодействие}=0,60). Кроме того, определен риск вторичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) для пациентов с СД-2 ОР=0,82; 95% ДИ: 0,72-0,93 (p=0,0021) и для лиц без сопутствующего СД-2 ОР=0,78; 95% ДИ: 0,69-0,89 (p=0,0002) (p_{взаимодействие}=0,65) [37]. В исследовании ACCORD-Lipid (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) комбинация фенофибрат и симвастатин не снижала частоту фатальных ССС, нефатального ИМ или нефатального инсульта по сравнению с монотерапией симвастатином. Годовая частота первичного исхода составила 2,2% в группе фенофибрат в сравнении с 2,4% в группе плацебо (ОР=0,92; 95% ДИ: 0,79-1,08; p=0,32). При выраженной атерогенной дислипидемии (с ТГ ≥2,3 ммоль/л и ХС ЛВП ≤0,9 ммоль/л) наблюдалось снижение частоты первичных ССС на ~31% в сравнении с монотерапией симвастатином — 12,4 vs 17,3% (p=0,06) [21].

Оценка влияния икозапентэтила на ишемические события у пациентов ≥45 лет с установленным ССЗ или в возрасте ≥50 лет с СД-2 и 1 дополнительным фактором риска с уровнем ТГ натошак ≥135 и <500 мг/дл и ХС ЛНП >40 и ≤100 мг/дл, получавших статины, проводилось в исследовании REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial). Икозапентэтил значительно снижал частоту первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии) (ОР=0,70 (95% ДИ: 0,62-0,78; p<0,0001) и ключевой вторичной конечной точки (сердечно-

сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,63-0,82; $p<0,0001$) [10].

Остаточный риск у пациентов с АССЗ и ХСН

Сердечная недостаточность сопровождается повышением уровня маркеров воспаления, что ассоциируется с прогрессированием заболевания и высокой смертностью и потенциально может влиять на статинотерапию вследствие их плеiotропного эффекта. Прогностическая роль остаточного воспалительного риска при ХСН изучалась в исследовании Opatowsky AR, et al. (2018): при концентрации вЧСРБ $\geq 2,98$ мг/л риски достижения комбинированной кардиоваскулярной точки и смерти от всех причин были выше: ОР=3,26, (95% ДИ: 2,25-4,70, $p<0,0001$) и ОР=8,04; 95% ДИ: 3,56-18,17, $p<0,0001$) [38].

Проведенный метатанализ 17 исследований ($n=88100$; 2 клинических исследования и 15 когорт) результатов терапии статинами и клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, свидетельствует об улучшении сократительной функции миокарда и угнетении воспаления. При ХСН и статинотерапии в сравнении с пациентами без таковой был ниже риск смерти от всех причин (ОР=0,77; 95% ДИ: 0,72-0,83, $p<0,0001$, $I^2=63\%$), сердечно-сосудистой смерти (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,76-0,88, $p<0,0001$, $I^2=63\%$) и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР=0,78; 95% ДИ: 0,69-0,89, $p=0,0003$, $I^2=36\%$). Риск смерти от всех причин снижался на терапии статинами при ХСН как со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<40\%$, так и с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ — ОР=0,77; 95% ДИ: 0,68-0,86 ($p<0,00001$) и ОР=0,75; 95% ДИ: 0,69-0,82 ($p<0,00001$). Такая же тенденция прослеживалась в отношении риска смерти от ССЗ — ОР=0,86, 95% ДИ: 0,79-0,93 ($p=0,0003$) и ОР=0,83; 95% ДИ: 0,77-0,90 ($p<0,00001$), соответственно, и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам — ОР=0,80; 95% ДИ: 0,64-0,99 ($p=0,04$) и ОР=0,76; 95% ДИ: 0,61-0,93 ($p=0,009$), соответственно. Влия-

ние на риск смерти от всех причин было более значимым при применении липофильных статинов, чем гидрофильных — ОР=0,59; 95% ДИ: 0,37-0,93 ($p=0,02$) и ОР=0,97; 95% ДИ: 0,88-1,07 ($p=0,60$). Прием липофильных статинов способствовал снижению сердечно-сосудистых исходов — ОР=0,79; 95% ДИ: 0,74-0,88 ($p\leq 0,00001$) в большей степени, чем гидрофильных — ОР=0,94; 95% ДИ: 0,85-1,05 ($p=0,28$), также и госпитализации в связи с кардиоваскулярной патологией — ОР=0,60; 95% ДИ: 0,45-0,86 ($p=0,003$) vs ОР=0,78; 95% ДИ: 0,50-1,22 ($p=0,28$) [24].

Заключение

Проблемы, связанные с оценкой и устранением остаточного риска, сложны и неоднородны. Решение этих вопросов достаточно проблематично ввиду разнородности всего пула пациентов с атеросклеротическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы по многим признакам: полу, возрасту, коморбидности, липидному спектру крови, по уровню вЧСРБ и др. В настоящее время стратегия управления рисками сосредоточена в большей степени на липидном и гликемическом контроле, однако недавние парадигмы смещаются в сторону комплексных подходов к управлению рисками, выявлению потенциальных причинно-следственных путей, связанных с ними стратегий модификации и терапии заболеваний, с многоцелевым воздействием и широкой полиорганной защитой.

Таким образом, в новые профилактические стратегии необходимо включить определение и контроль остаточного риска, с учетом гетерогенности признаков атеросклеротических заболеваний и вариации индивидуальной реакции на доступные в настоящее время методы лечения. В будущем, наиболее вероятно, клинический аспект дополнится и генетическим контентом.

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

Литература/References

- Ostroumova OD, Kochetkov AI, Listratov AI. Combined lipid-lowering therapy from standpoint of modern guidelines for management of dyslipidaemias. Medical alphabet. 2021;(17):13-9. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Листратов А.И. Комбинированная гиплипидемическая терапия с позиций современных рекомендаций по лечению дислипидемии. Медицинский алфавит. 2021;(17):13-9. doi:10.33667/2078-5631-2021-17-13-19.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пере-
- смотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. Kardiologiia. 2020;60(11):110-6. (In Russ.) Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2020;60(11):110-6. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1370.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Yarovaya EB, et al. Assessment of lipid profile when using lipid-lowering therapy (statins) in patients with coronary atherosclerosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):459-63. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б. и др. Оценка липидного профиля при использовании липид-снижающей терапии (статинов) у лиц с коронарным атеросклерозом. Рациональная

- Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(5):459-63. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-459-463.
5. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
 6. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;56(4):485-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615.
 7. Guedeney P, Claessen BE, Baber U, et al. Temporal Trends in Statin Prescriptions and Residual Cholesterol Risk in Patients With Stable Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2019;123(11):1788-95. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.005.
 8. Ambrosy AP, Yang J, Sung SH, et al. Triglyceride Levels and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events and Death in Adults Receiving Statin Therapy for Primary or Secondary Prevention: Insights From the KP REACH Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):e020377. doi:10.1161/JAHA.120.020377.
 9. Sniderman A, Williams K, Contois J, et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B as a markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(3):337-45. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247.
 10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2791-802. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.032.
 11. Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, et al. Rationale and design of REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial. *Clin Cardiol.* 2017;40(3):138-48. doi:10.1002/clc.22692.
 12. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:26. doi:10.1186/1475-2840-13-26.
 13. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *Finnish 4 S Investigators. BMJ.* 1998;316:1127-30. doi:10.1136/bmj.316.7138.1127.
 14. Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res.* 2017;120(4):617-9. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
 15. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation.* 2018;138(2):131-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032.
 16. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. Inhibition of Interleukin-1 β and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1660-70. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.011.
 17. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3320-31. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.082.
 18. Kraler S, Wenzl FA, Lüscher TF. Repurposing Colchicine to Combat Residual Cardiovascular Risk: The LoDoCo2 Trial. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(12):e13424. doi:10.1111/eci.13424.
 19. Genkel VV, Kuznetcova AS, Sumerkina VA, et al. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Medical Council.* 2019;(16):86-93. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Сумеркина В.А. и др. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2019;(16):86-93. doi:10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.
 20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373(9670):1175-82. doi:10.1016/S0140-6736(09)60447-5.
 21. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011;6(1):9-20. doi:10.2217/clp.10.84.
 22. Zhao Y, Xiang P, Coll B, et al. Diabetes associated residual atherosclerotic cardiovascular risk in statin-treated patients with prior atherosclerotic cardiovascular disease. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3):107767. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107767.
 23. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
 24. Bielecka-Dabrowa A, Bytyci I, Von Haehling S, et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):188. doi:10.1186/s12944-019-1135-z.
 25. Davidson MH. Reducing residual cardiovascular risk with novel therapies. *Curr Opin Lipidol.* 2020;31(2):108-10. doi:10.1097/MOL.0000000000000672.
 26. Zubareva MYu, Rozhkova TA, Gornyakova NB, et al. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of development atherogenic dyslipidemia. A prospective study "CRYSTAL" Part 1: Purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013;1:26-34. (In Russ.) Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б. и др. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящихся на терапии статинами. Проспективное исследование "КРИСТАЛЛ" Часть 1: Цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1:26-34.
 27. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data in Brief.* 2018;18:1937-40. doi:10.1016/j.dib.2018.04.092.
 28. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. (on behalf of the DYSIS Study Group). Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
 29. Bershtein LL, Zbyshevskaya EV, Katamadze NO, et al. ISCHEMIA — the Largest Ever Randomized Study in Stable Coronary Artery Disease. Baseline Characteristics of Enrolled Patients in One Russian Site. *Kardiologiia.* 2017;57(10):12-9. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О. и др. ISCHEMIA — крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на при-

- мере российского центра. Кардиология. 2017;57(10):12-9. doi:10.18087/cardio.2017.10.10038.
30. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
31. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1172-80. doi:10.1093/eurheartj/ehx566.
32. Munkhaugen J, Otterstad JE, Dammen T, et al. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *Eur J Preventive Cardiology*. 2018;25(9):923-31. doi:10.1177/2047487318768940.
33. Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1675-83. doi:10.1002/ehf.1787.
34. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9. doi:10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
35. Zambon A. Non- high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in patients with diabetic dyslipidaemia. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):65-71. (In Russ.) Zambon A. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):65-71. doi:10.14341/DM10351.
36. Utkina EA, Afanasieva OI, Pokrovsky SN. The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):82-9. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):82-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-82-89.
37. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
38. Opatowsky AR, Valente AM, Alshawabkeh L, et al. Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events in adults with congenital heart disease: results of the Boston adult congenital heart disease biobank. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3253-61. doi:10.1093/eurheartj/ehy362.

Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта. Методические рекомендации

Драпкина О. М., Джигоева О. Н., Балахонова Т. В., Сафарова А. Ф., Ершова А. И., Зоря О. Т., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д.

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Москва, Россия

Методические рекомендации разработаны для врачей терапевтов, врачей общей практики, врачей скорой медицинской помощи, фельдшеров, осуществляющих оказание медицинской помощи в соответствии с профессиональным стандартом "врач-терапевт", "врач общей практики". Рекомендации составлены на основе согласительных документов, консенсусов экспертов, накопленного клинического и научного опыта. Подробно описана методика организации и проведения ультразвуков-ассистированных осмотров. В помощь практическому врачу представлены алгоритмы диагностики основных синдромов в терапевтической практике. Особое внимание уделено методологии проведения ультразвуков-ассистированных осмотров. Настоящие методические рекомендации будут интересны для врачей, руководителей медицинских организаций, а также для студентов медицинских ВУЗов.

Ключевые слова: ультразвук-ассистированный осмотр, методические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Утверждены на заседании Ученого Совета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России 15 ноября 2022г.

Рецензенты:

Ющук Елена Николаевна, заведующая кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, профессор, д.м.н.

Ефимова Виктория Павловна, заместитель главного внештатного специалиста по лучевой и инструментальной диагностике Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий отделением ультразвуковых и функциональных методов диагностики ГБУЗ "Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы", к.м.н.

Поступила 15/11-2022

Принята к публикации 30/11-2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Джигоева О. Н., Балахонова Т. В., Сафарова А. Ф., Ершова А. И., Зоря О. Т., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д. Ультразвук-ассистированный осмотр в практике врача-терапевта. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;22(1):3523. doi:10.15829/1728-8800-2023-3523. EDN CJJBVE 

Ultrasound-assisted examination in internal medicine practice. Guidelines

Drapkina O. M., Dzhigoeva O. N., Balakhonova T. V., Safarova A. F., Ershova A. I., Zorya O. T., Pisaryuk A. S., Kobalava Zh. D.
Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Moscow, Russia

The guidelines have been developed for internists, general practitioners, emergency physicians, and paramedics. The guidelines are based on expert consensus papers, accumulated clinical and scientific experience. The methodology for organizing and conducting ultrasound-assisted examinations is described in detail. Algorithms for diagnosing the main syndromes in internal medicine practice are presented to help the

practitioner. Particular attention is paid to the methodology of ultrasound-assisted examinations. These guidelines will be of interest to doctors, heads of medical facilities, as well as students of medical universities.
Keywords: ultrasound-assisted examination, guidelines.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: o.dzhigoeva@yandex.ru

[Драпкина О. М. — академик РАН, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4453-8430, Джигоева О. Н. — д.м.н., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5384-3795, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7273-6979, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2412-5986, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Зоря О. Т. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8855-0079, Писарюк А. С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-4103-4322, Кобалава Ж. Д. — член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5873-1768].

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Dzhioeva O. N.* ORCID: 0000-0002-5384-3795, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Zorya O. T. ORCID: 0000-0002-8855-0079, Pisaryuk A. S. ORCID: 0000-0003-4103-4322, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768.

*Corresponding author: o.dzhioeva@yandex.ru

Received: 15/11-2022

Accepted: 30/11-2022

For citation: Drapkina O. M., Dzhioeva O. N., Balakhonova T. V., Safarova A. F., Ershova A. I., Zorya O. T., Pisaryuk A. S., Kobalava Zh. D. Ultrasound-assisted examination in internal medicine practice. Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3523. doi:10.15829/1728-8800-2023-3523. EDN CJJBIE

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренные артерии, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, СА — сонная артерия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗ — ультразвук, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, 4D — четырехмерный.

Оглавление

Термины и определения.....	107
1. Введение.....	107
1.1. Определение УЗ-ассистированных осмотров.....	108
1.2. Методология проведения УЗ-ассистированных осмотров.....	108
1.3. Формирование заключения по результатам УЗ-ассистированного осмотра.....	109
2. Цель и задачи УЗ-ассистированных осмотров сердца.....	109
3. Цель и задачи УЗ-ассистированных осмотров легких.....	112
4. УЗ-ассистированный осмотр с исследованием сонных и бедренных артерий.....	114
4.1. УЗ-ассистированный осмотр с исследованием сонных и бедренных артерий.....	114
4.1.1. Алгоритм исследования СА и БА в рамках УЗ-ассистированного осмотра.....	114
4.1.2. Алгоритм принятия решений на основании исследования СА и БА в рамках УЗ-ассистированного осмотра.....	116
4.2. УЗ-ассистированный осмотр с исследованием глубоких вен нижних конечностей.....	117
4.2.1. Алгоритм исследования вен нижних конечностей в рамках УЗ-ассистированного осмотра.....	117
4.2.2. Алгоритм принятия решений на основании исследования глубоких вен нижних конечностей в рамках УЗ-ассистированного осмотра.....	118
5. УЗ-ассистированные осмотры при различных клинических сценариях.....	118
5.1. УЗ-ассистированный протокол при боли в грудной клетке.....	118
5.2. УЗ-ассистированный осмотр при одышке.....	125
5.3. УЗ-ассистированный осмотр при одностороннем (асимметричном) отеке нижних конечностей.....	131
Приложение.....	132

Термины и определения

Ультразвук(овой) (УЗ)-ассистированный осмотр — это дополнение к общему клиническому осмотру в виде быстрого ограниченного УЗ мониторинга для принятия решения или ассистированная манипуляция, выполняемая врачами различных клинических дисциплин с целью оценки основных изменений показателей внутрисердечной гемодинамики, структуры легочной ткани, состояния магистральных артерий и вен, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Диспансерное наблюдение — необходимое обследование, проводимое с определенной периодичностью, лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц.

Врач-терапевт — врач-терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач), врач-терапевт участковый цехового врачебного участка, фельдшер фельдшерско-акушерского пункта (фельдшерского здравпункта) в случае возложения на него руководителем медицинской организации отдельных функций лечащего врача, в т.ч. по проведению диспансерного наблюдения, в порядке, установленном приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 марта 2012г № 252н.

1. Введение

Современные информационные технологии и смарт-системы модернизировали компактность и мобильность оборудования в условиях оказания экстренной и неотложной помощи — аппаратура стала миниатюрной и легкой, а использование УЗ вошло в повседневную практику и стало рутинным методом диагностики при различных "клинических сценариях". Учитывая достижения технического прогресса, возможность расширения стандартного клинического осмотра, включающего опрос, осмотр, перкуссию, пальпацию, аускультацию, путем добавления визуального контроля с помощью УЗ аппаратов, стала широко обсуждаться как возможность расширения профессиональных компетенций и трудовых функций врачей клинических дисциплин [1, 2]. Очевидно, что оценка основных изменений показателей геометрии сердца и внутрисердечной гемодинамики, структуры легочной ткани, состояния магистральных артерий и вен, органов брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов в сочетании с клинической картиной и данными общего осмотра, является важным дополнением к профессиональной компетенции врача-терапевта, который работает в отделении для оказания первичной медико-санитарной, специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, и неотложной помощи пациентам.

В настоящее время в клинической практике используется УЗ оборудование с различными характеристиками, наборами опций и диагностиче-

скими возможностями. Современные УЗ системы можно разделить на:

- стационарные;
- передвижные;
- карманные ("мобильные").

Стационарные УЗ системы обычно относятся к системам профессионального и экспертного класса, позволяют работать в различных режимах: двумерном (2D), одномерном (М), доплеровском (импульсно-волновом (PW), постоянно-волновом (CW), цветовом, тканевом (TDI)), не доплеровских режимах оценки деформации, трёхмерном (3D) или четырехмерном (4D), а также выполнять чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ и контрастные исследования. Такие системы обычно находятся в отделениях и лабораториях УЗ и функциональной диагностики кардиологических диспансеров и крупных многопрофильных амбулаторных центров. Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 557н от 08.06.2020г экспертное УЗ исследование (УЗИ) может проводить только врач, имеющий специализацию по УЗ диагностике¹. Именно врач, получивший сертификат специалиста по инструментальной диагностике, может дать письменное заключение в виде отдельного протокола исследования с количественными показателями и их

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.06.2020г № 557н "Об утверждении Правил проведения ультразвуковых исследований".

интерпретацией. Но если речь идет о неотложной ситуации, в частности, об оказании помощи пациенту в условиях отделения экстренной и неотложной помощи, когда нет технической возможности ждать специалиста, имеющего профессиональные компетенции выполнить экспертное УЗ сканирование, выполнение УЗ-ассистированного осмотра является, на наш взгляд, оптимальным клиническим решением. Для УЗ-ассистированного осмотра достаточно качественной или полуколичественной оценки базисных параметров, которые возможно охарактеризовать с помощью отдельных специфических синдромов и признаков, дополняющих общий клинический осмотр, и сделать это непосредственно у постели больного.

***Н.В.!* Исследование, выполненное врачом-клиницистом, не может быть зафиксировано как отдельный протокол УЗИ.**

В случае, когда УЗИ является дополнением, расширяющим возможности клинического осмотра, результаты вносятся в историю болезни в дневник или протокол обхода как отражение объективного статуса. Форма изложения не является регламентированной и подразумевает интерпретацию данных врачом, выполнявшим исследование.

Интерес к широкому внедрению в клиническую практику УЗ-ассистированных осмотров связан с широким распространением мобильного и карманного УЗ оборудования. Преимущества мобильных УЗ устройств заключаются в их компактности и возможности немедленного использования при осмотре пациентов в отделениях интенсивной терапии, у постели больного. Мобильные УЗ системы позволяют проводить базовый комплексный анализ 2D изображения, М-режима, цветового доплеровского режима. Эти УЗ системы не имеют продвинутых опций в виде постоянно-волнового и импульсно-волнового доплеровских режимов, 3D и 4D ЭхоКГ. В то же время качество серошкального изображения на мобильных приборах хорошее, что позволяет получить необходимую информацию о показателях внутрисердечной гемодинамики [3]. Карманные УЗ системы позволяют сохранять статичные изображения в различных форматах (например, JPEG), кинопетли (например, в формате MPEG 4), а также все исследование в формате DICOM. Полученные данные могут быть экспортированы в систему передачи и архивации изображений (PACS) или на внешнюю рабочую станцию для архивирования и анализа изображений. При всех имеющихся ограничениях, сканирование проводится в режиме реального времени, изображения имеют приемлемое качество, что позволяет в большинстве случаев дать ответ на конкретный клинический вопрос [4], что делает карманные мобильные приборы незаменимыми именно в аспекте УЗ-ассистированных осмотров.

Очень важно понимать ограничения УЗ-ассистированных осмотров. По сути, выполнение исследования по лимитированному протоколу — это исследование для принятия решения или ассистированная манипуляция. В случае выявления изменений со стороны органов и систем для верификации структурной и функциональной патологии необходимо экспертное заключение профильного специалиста по инструментальной диагностике. Ожидаемое преимущество и перспектива использования УЗИ заключается в том, что диагноз формируется быстро, происходит оптимальная маршрутизация и лечение может быть соответствующим образом изменено в кратчайшие сроки, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи [1, 5]. Обучение специалистов основам УЗ-ассистированных осмотров является необходимой важной частью современного образования врачей, которая позволит значительно улучшить качество оказания помощи пациентам.

1.1. Определение УЗ-ассистированных осмотров

УЗ-ассистированный осмотр — это дополнение к общему клиническому осмотру в виде быстрого ограниченного УЗ мониторинга для принятия решения или ассистированная манипуляция, выполняемая врачами различных клинических дисциплин с целью оценки основных изменений показателей внутрисердечной гемодинамики, структуры легочной ткани, состояния магистральных артерий и вен, органов брюшной полости и забрюшинного пространства [5]. Данное исследование не требует профессиональной и расширенной подготовки специалиста по инструментальной и лучевой диагностике, достаточно профильного курса обучения в рамках основной специальности. УЗ-ассистированный осмотр не является самостоятельным УЗИ. В ходе осмотра расчет УЗ показателей не производится, письменное заключение в виде протокола исследования не выдается, полученные данные отражаются в протоколе первичного осмотра, в дневнике. Данные УЗ-ассистированного осмотра вносятся после фиксации параметров пальпаторного осмотра, перкуссии и аускультации. Выявленные изменения или их отсутствие вносятся в произвольной форме на усмотрение врача, проводившего манипуляцию.

1.2. Методология проведения УЗ-ассистированных осмотров

Проведение УЗ-ассистированных осмотров возможно на любом сканере, и что особенно ценно в условиях реальной клинической практики — с помощью компактного портативного оборудования вне кабинета функциональной диагностики,

т.е. непосредственно у постели больного, в условиях реанимационного отделения, интраоперационно или при амбулаторном осмотре пациентов. Для этого не требуется предварительной подготовки пациента, ему необходимо принять, например, горизонтальное положение, затем на место проекции органа или сосуда нужно нанести специальный гель, после чего на это место устанавливается УЗ датчик. Исследование на портативных переносных УЗ устройствах и особенно мобильных УЗ устройствах может проводиться более широким кругом медицинских работников различного профиля, в т.ч. и фельдшером. Использование мобильных систем позволяет выполнять расширенный клинический осмотр в любом месте, вне зависимости от того, где пациент находится. Среднее время УЗ-ассистированного осмотра, по мнению авторов данного руководства, не должно превышать 6 мин.

Мобильные УЗ системы могут привести к более широкому использованию УЗ методов при обучении врачей и расширению их профессиональных компетенций. Целесообразно применение портативных переносных и особенно портативных мобильных УЗ диагностических систем в следующих сферах терапевтической практики:

- первичная медико-санитарная помощь;
- приёмные отделения стационара;
- круглосуточная помощь в многопрофильном стационаре;
- мобильные консультативные бригады;
- санитарная авиация;
- медицинские ВУЗы;
- симуляционные центры.

Таким образом, очень важно дифференцировать, что УЗ-ассистированный осмотр — это не отдельное исследование, а всего лишь дополнение к общему осмотру, однако это дополнение позволит с большей точностью и в короткие сроки поставить правильный диагноз и начать лечение [5].

1.3. Формирование заключения по результатам УЗ-ассистированного осмотра

Результаты, полученные в ходе УЗ-ассистированного осмотра, представляют собой качественный или полуквантитативный анализ основных параметров, способных охарактеризовать наличие специфических клинических синдромов и признаков. Поскольку УЗ-ассистированный осмотр является частью клинического осмотра, интерпретация полученных данных проводится непосредственно врачом-клиницистом, выполнившим исследование. Заключение формируется лечащим врачом в произвольной форме в виде дополнительной оценки объективного статуса и вносится в дневник истории болезни или протокол осмотра. При выявлении патологии необходимо провести экспертное УЗИ врачом инструментальной диагностики.

2. Цель и задачи УЗ-ассистированных осмотров сердца

Цель: выявить наличие клинически значимых нарушений, которые могут соответствовать патологическим изменениям со стороны органов сердечно-сосудистой системы.

Задачи:

При выполнении УЗ-ассистированного осмотра сердца у пациента, госпитализированного в стационар, важно определить наличие следующих патологических изменений:

1. Региональные нарушения сократимости левого желудочка (ЛЖ) (да/нет),
2. Региональные нарушения сократимости правого желудочка (ПЖ) (да/нет),
3. Снижение глобальной (общей) сократительной способности ЛЖ (да/нет),
4. Клапанный кальциноз (да/нет),
5. Значительная клапанная регургитация (да/нет),
6. Расширение и отсутствие коллабироваия нижней полой вены (НПВ) (да/нет),
7. Жидкость в полости перикарда (да/нет),
8. Расширение аорты (да/нет).

УЗ-ассистированные осмотры сердца целесообразны для выявления причины:

- сердечной недостаточности;
- одышки;
- боли в грудной клетке;
- синкопального состояния.

УЗ-ассистированные осмотры сердца позволяют выявлять изменения, характерные для следующих состояний:

- Острая сердечная недостаточность/острая декомпенсация сердечной недостаточности,
- Острый коронарный синдром;
- Острый аортальный синдром;
- Тампонада сердца;
- Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Алгоритм проведения УЗ-ассистированных осмотров сердца

УЗ аппарат/датчик

УЗ-ассистированный осмотр сердца выполняется с помощью имеющихся в доступе УЗ систем. Предпочтительно использование секторного датчика.

Методика

Исследование проводится в двухмерном (В) режиме. Глубина сканирования 5-10 см.

При выполнении УЗ-ассистированного осмотра сердца в зависимости от клинической ситуации следует использовать необходимые ЭхоКГ трансторакальные точки доступов (рисунок 1), как при стандартном исследовании:

- парастеральный доступ позиция по длинной оси ЛЖ,
- апикальный доступ четырехкамерная позиция,

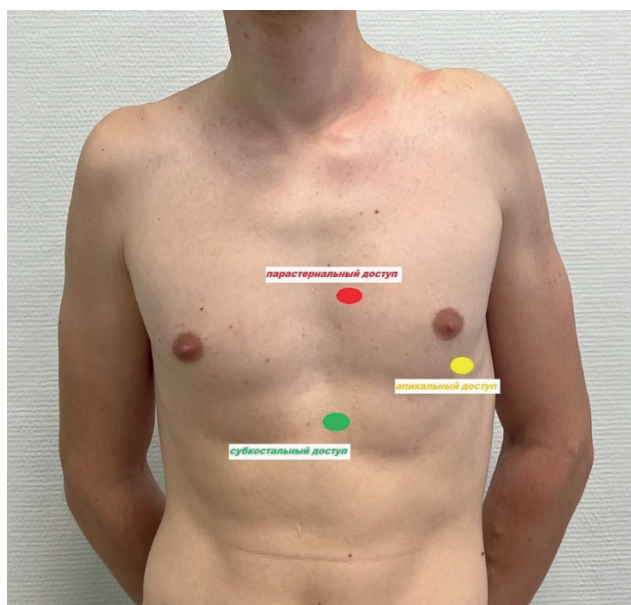


Рис. 1 Точки доступов для УЗ-ассистированного осмотра сердца. Красным цветом выделена точка 1 для парастерального доступа, желтым — точка 2 для апикального, зеленым — точка 3 для субкостального.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

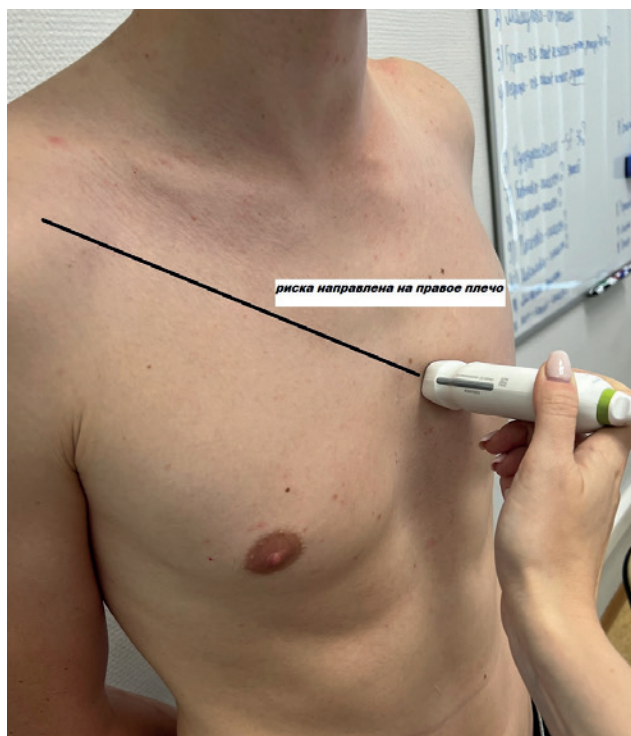


Рис. 2 Расположение датчика для получения изображения в парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ.

- субкостальный доступ четырехкамерная позиция,
- субкостальный доступ позиция длинной оси НПВ.

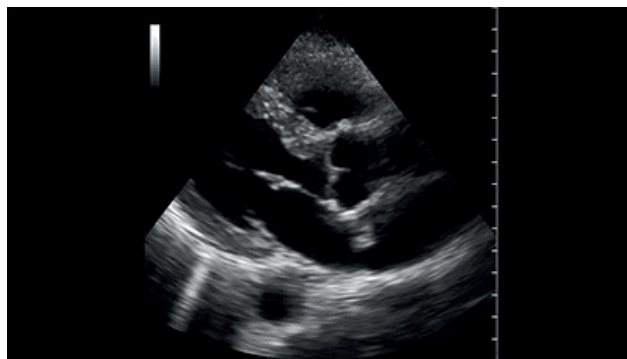


Рис. 3 ЭхоКГ изображение сердца из парастерального доступа по длинной оси ЛЖ.

Чаще всего исследование проводится в положении пациента на левом боку, левая рука находится под головой пациента, с последующим поворотом на спину. Точки на рисунке 1 указаны для лучшего понимания топографических ориентиров. В точках 1 и 2 исследование проводится, когда пациент лежит на левом боку. В точке 3 исследование удобнее всего проводить в положении пациента лежа на спине. В отдельных клинических ситуациях, например, в реанимационных отделениях, положение пациента может отличаться от принятого при плановом протоколе, если пациент не имеет возможности находиться в положении на левом боку.

Парастеральный доступ. Позиция по длинной оси ЛЖ

Как выводим:

Датчик ставится по левому краю грудины примерно в III-IV межреберье, в зависимости от конституции. Риска датчика направлена на правое плечо пациента (рисунок 2).

Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ (рисунок 3) позволяет визуализировать и оценить:

- размеры корня и восходящей части грудного отдела аорты;
- состояние и подвижность створок аортального клапана, наличие патологических структур на створках, наличие аортальной регургитации по данным цветового доплеровского картирования;
- состояние и подвижность, наличие патологических образований на створках митрального клапана, кооптацию створок, наличие митральной регургитации по данным цветового доплеровского картирования;
- передне-задний линейный размер левого предсердия;
- диаметр проксимальной части выносящего тракта ЛЖ;
- толщину миокарда базального и среднего отдела передней части межжелудочковой перегородки (МЖП), регионарную сократимость этих сегментов;

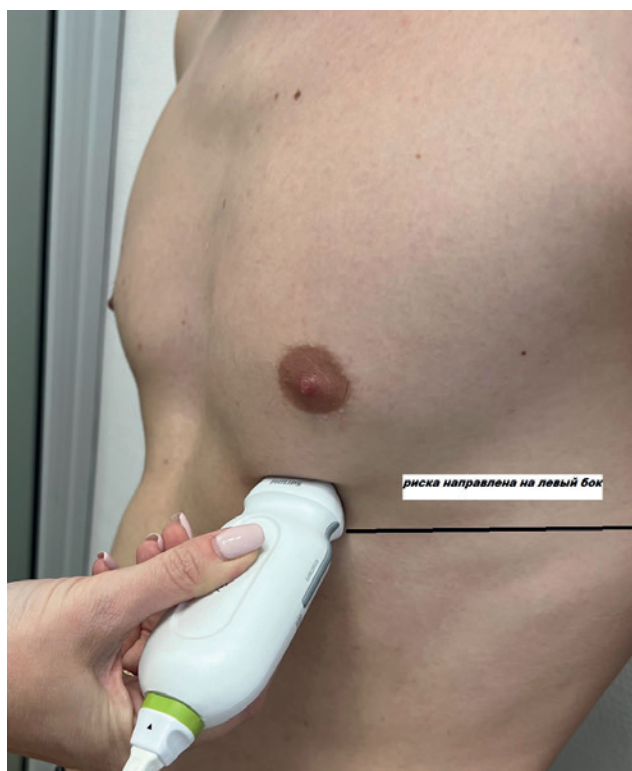


Рис. 4 Расположение датчика для получения изображения в апикальной 4D позиции.

- толщину миокарда базального и среднего отдела задней (нижнебоковой) стенки ЛЖ, регионарную сократимость этих сегментов;

- наличие сепарации листков перикарда.

Апикальный доступ. Четырехкамерная позиция
Как выводим:

Датчик ставится в точку, где определяется верхушечный толчок, вариабельно в зависимости от конституции. Риска датчика направлена на левый бок пациента (рисунок 4).

Апикальная четырехкамерная позиция позволяет визуализировать и оценить (рисунок 5):

- общую сократимость ЛЖ и ПЖ;
- трансклапанные потоки на предсердно-желудочковых клапанах, в т.ч. наличие, выраженность и направление потоков митральной и трикуспидальной регургитаций;
- локальную сократимость ЛЖ и свободной стенки ПЖ.

Субкостальный доступ. Четырехкамерная позиция и позиция длинной оси НПВ

Как выводим:

Датчик ставится в точку под мечевидным отростком. Риска датчика направлена на левый бок пациента (рисунок 6).

Субкостальная четырехкамерная позиция позволяет визуализировать и оценить:

- наличие расхождения листков перикарда, коллапсирование правых камер.

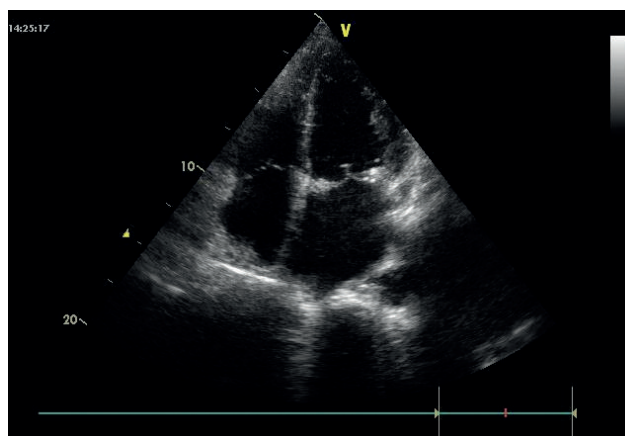


Рис. 5 ЭхоКГ изображение сердца из апикального доступа, 4D позиция.



Рис. 6 Расположение датчика для получения изображения в субкостальной 4D позиции.



Рис. 7 ЭхоКГ изображение сердца из субкостального доступа, позиция по длинной оси НПВ.

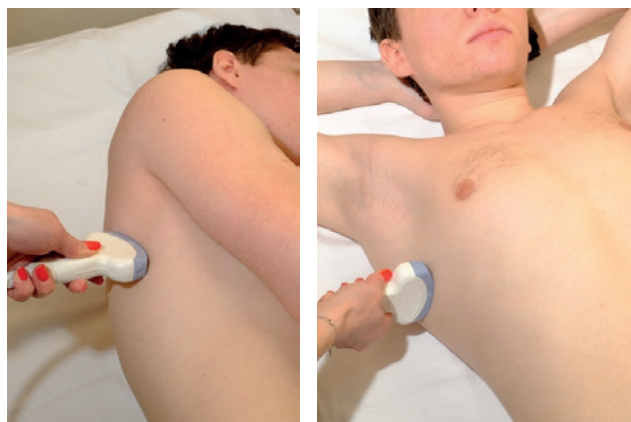


Рис. 8 Расположение датчика при УЗ-ассистированном осмотре легких. А — перпендикулярно к ребрам, Б — параллельно ребрам (пояснение в тексте).

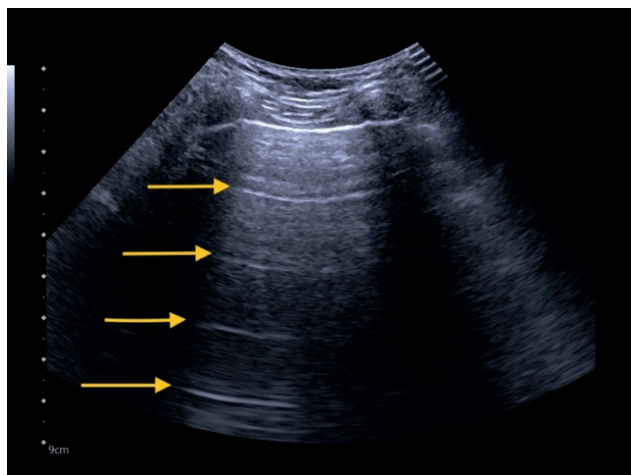


Рис. 9 УЗ картина нормального легкого в двухмерном режиме. Плевральная линия, А-линии (показаны стрелками).

Субкостальная позиция длинной оси НПВ (рисунок 7) позволяет визуализировать и оценить:

- НПВ: диаметр и степень её коллабироваия на вдохе.

3. Цель и задачи УЗ-ассистированных осмотров легких

Цель: Оптимизация дифференциальной диагностики состояний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и респираторными симптомами, для выявления изменений в паренхиме легких и плевральных полостях.

Задачи

1. Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся одышкой;
2. Определение тяжести/объема поражения легких;
3. Оценка динамики патологического процесса и прогноза.

УЗ-ассистированные осмотры легких целесообразны для выявления причины:

- дыхательной недостаточности;
- одышки;
- боли в грудной клетке;
- кашля.

УЗ-ассистированные осмотры легких позволяют выявлять изменения, характерные для следующих состояний:

- отек легкого/застойные явления;
- пневмоторакс;
- гидроторакс;
- пневмония бактериальная/вирусная;
- острый респираторный дистресс синдром;
- ТЭЛА [6, 7].

Алгоритм проведения УЗ-ассистированных осмотров легких

УЗ аппарат/датчик

УЗ-ассистированный осмотр легких выполняется с помощью имеющихся в доступе УЗ систем. Предпочтительно использование конвексного датчика в режиме абдоминальной визуализации или линейного датчика в режиме сканирования поверхностных органов. При наличии дисфункции ЛЖ или патологии клапанного аппарата при ЭхоКГ целесообразно продолжить исследование передней поверхности грудной клетки тем же датчиком (секторным) для оценки наличия интерстициального синдрома, что позволяет оптимизировать осмотр и сэкономить время [8].

Методика

Исследование проводится в двухмерном (В-режиме) и одномерном (М-режиме) режимах. Глубина сканирования 10–15 см.

Датчик устанавливается перпендикулярно или параллельно ребрам таким образом, чтобы УЗ окно обеспечивало доступ к легкому в межреберном промежутке (рисунок 8). Перпендикулярное положение датчика экономит время, т.к. позволяет работать быстрее, однако ограничивает УЗ окно. При выявлении УЗ признаков патологических изменений датчик устанавливается параллельно ребрам, позволяя более подробно осмотреть зону поражения [8].

УЗ картина нормального легкого

При поперечном положении датчика визуализируются поперечные срезы ребер, формируя акустическую тень, и служат костным ориентиром. Сразу под ребрами — четкая горизонтальная гиперэхогенная плевральная линия, совершающая движение в горизонтальной плоскости согласованно с актом дыхания — скольжение легкого. Под плевральной линией находится ткань легкого, в области которого в норме присутствуют множественные горизонтальные А-линии и могут выявляться единичные В-линии, менее трех в одном межреберном промежутке (рисунок 9).

Таблица 1

УЗ признаки и артефакты,
выявляемые при УЗИ легких

Ультразвуковые признаки/артефакты	Описание
Плевральная линия	Яркая гиперэхогенная линия, визуализирующаяся позади мягких тканей межреберья между акустическими теньями от ребер (рисунок 1)
Скольжение легкого	Движение плевральной линии в плоскости согласовано с актом дыхания (lung sliding) 
Признак "Морской берег"	М-режим. Свидетельствует о нормальном скольжении легкого и отсутствии пневмоторакса (рисунок 10)
А-линии	Горизонтальные акустические артефакты — гиперэхогенные линии, параллельные плевральной линии и повторяющиеся через одинаковые расстояния (рисунок 9)
В-линии (артефакты по типу хвоста кометы)	Вертикальные линейные артефакты от плевральной линии до конца сектора ультразвукового сканирования, визуализируются без затухания, совершают движение синхронно со скольжением легкого (рисунок 11)
Точка легкого	Зона, соответствующая границе пневмоторакса, где регистрируется попеременное появление признаков наличия и отсутствия пневмоторакса, обусловленное дыханием при фиксации датчика в точке сканирования
Признак "Штрих-код"	М-режим. Указывает на отсутствие скольжения легкого при пневмотораксе (рисунок 12)
Консолидация	Зона со сниженной воздушностью легочной ткани (рисунок 13)
Плевральный выпот	Жидкость между листками плевры (рисунок 14)

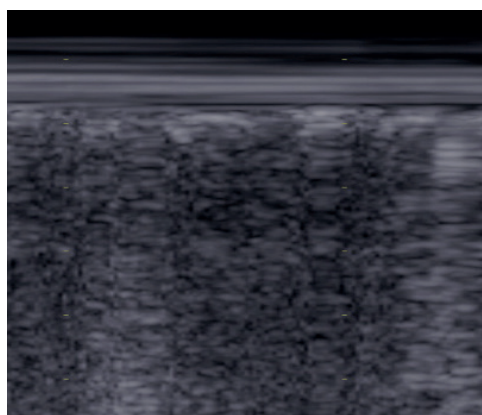


Рис. 10 М-режим. Признак "Морской берег".

УЗ признаки и артефакты

УЗИ легких основано на выявлении и оценке УЗ артефактов, появление которых обусловлено взаимодействием УЗ и аэрированной ткани легкого, а также УЗ изображений реальных анатомических объектов (мягкие ткани, ребра, плевральная полость) (таблица 1) [6, 9].

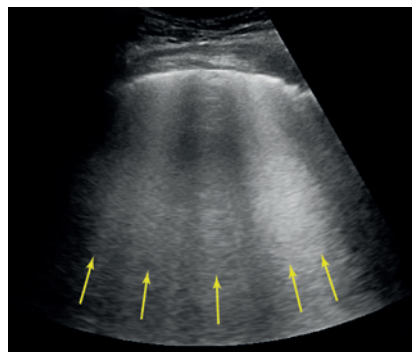


Рис. 11 Множественные В-линии (указаны стрелками).

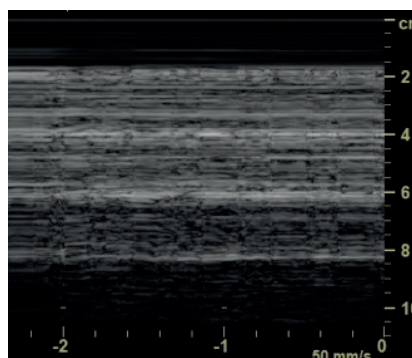


Рис. 12 М-режим. Признак "Штрих-код".

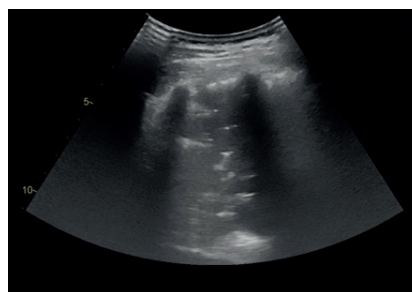


Рис. 13 Консолидация.



Рис. 14 Плевральный выпот.

Таблица 2

Алгоритм пошагового УЗ-осмотра легких

Шаг	Патология	Положение пациента	Область исследования	Методика исследования*
1. ↓	Сердечная недостаточность [10]	Лежа на спине	Передняя и боковые поверхности грудной клетки	Сканирование 4 или 8 зон
2. ↓	Пневмоторакс [6, 11]	Лежа на спине	Передняя и боковые поверхности грудной клетки	Исследование межреберных промежутков от передних к латеральным отделам грудной клетки на стороне пневмоторакса
3. ↓	Гидроторакс [12]	Сидя**	Боковая и задняя поверхности грудной клетки	Исследование нижних межреберий
4. ↓		Лежа на спине***	Боковая поверхность грудной клетки	Исследование выполняется из наиболее дорзальных отделов
5.	Пневмония ТЭЛА ОРДС	Сидя/лежа	Передняя, задняя и боковые поверхности грудной клетки	Начать исследование с задней поверхности грудной клетки

Примечание: * — методика описана в соответствующем разделе, ** — предпочтительно и наиболее информативно, *** — используется при невозможности выполнения исследования сидя либо на боку; ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Положение пациента и зоны исследования

Положение пациента и зоны исследования варьируют в зависимости от искомой патологии. Врач последовательно выполняет УЗИ легких по соответствующему алгоритму (таблица 2).

Ограничения визуализации могут возникать при ожирении, узких межреберных промежутках [9].

4. УЗ-ассистированный осмотр с исследованием сонных и бедренных артерий

Цель и задачи

Цель УЗ-ассистированного осмотра с исследованием сонных артерий (СА) и бедренных артерий (БА) — это выявление наличия атеросклеротических изменений СА и БА для рестратификации сердечно-сосудистого риска (ССР).

В задачи УЗ-ассистированного осмотра с исследованием СА и БА входит выявление факта наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА и БА, соответственно.

УЗ-ассистированный осмотр с исследованием СА и БА целесообразно проводить в следующих клинических ситуациях:

- низкий или умеренный ССР в возрасте 40 лет и старше;
- возраст младше 40 лет и наличие факторов риска (например, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия (общий холестерин >8 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности $>4,9$ ммоль/л), отягощенный семейный анамнез и т.д.). Выраженная гиперхолестеринемия сама по себе указывает на наличие у пациента высокого ССР, результаты УЗИ артерий могут привести к необходимости в переклассификации пациента в категорию очень высокого ССР;

- высокий ССР в возрасте 40 лет и старше (как скрининговый метод для уточнения наличия и степени выраженности периферического атеросклероза, результаты УЗИ артерий могут привести к необходимости в переклассификации пациента в категорию очень высокого ССР) [13].

4.1. УЗ-ассистированный осмотр с исследованием сонных и бедренных артерий

4.1.1. Алгоритм исследования СА и БА в рамках УЗ-ассистированного осмотра

Специальная предварительная подготовка пациента к проведению УЗ-ассистированного осмотра с исследованием 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 с помощью линейного датчика. Исследование СА начинают в области ключицы, затем следуют по ходу общей СА в направлении бифуркации и далее получают изображение внутренней СА. Исследование проводится в 2-х продольных (переднем и латеральном) и поперечном сечениях с использованием В-режима и режима цветового доплеровского картирования (рисунки 15-17). Использование режима цветового доплеровского картирования необходимо для выявления АСБ низкой эхогенности или АСБ с преобладанием компонентов низкой эхогенности.

О наличии АСБ следует сделать вывод при наличии выступающего в просвет артерии образования, предположительно атеросклеротического генеза (рисунок 18) [14, 15]. Выделяют АСБ выпуклого типа, когда имеется очаговое утолщение стенки

артерии, и АСБ диффузного типа, когда имеется пролонгированное утолщение комплекса интима-медиа $\geq 1,5$ мм на протяжении СА.



Рис. 15 Расположение датчика для получения изображения СА в поперечном сечении прямым доступом.



Рис. 16 Расположение датчика для получения изображения СА в продольном сечении прямым доступом.



Рис. 17 Расположение датчика для получения изображения СА в продольном сечении латеральным доступом.

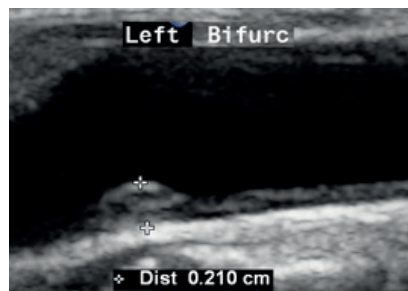
Специальная предварительная подготовка пациента к проведению УЗ-ассистированного осмотра с исследованием БА не требуется. Исследование проводится в положении пациента лежа на спине.

Данный протокол включает исследование обеих общих БА на всем доступном визуализации протяжении и обеих поверхностных БА в проксимальном сегменте (1,5 см) с помощью линейного датчика. 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 (рисунки 19, 20).

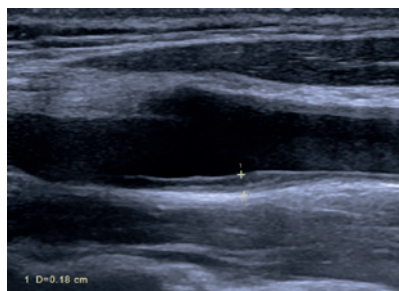
Определение АСБ в БА соответствует определению АСБ в СА.



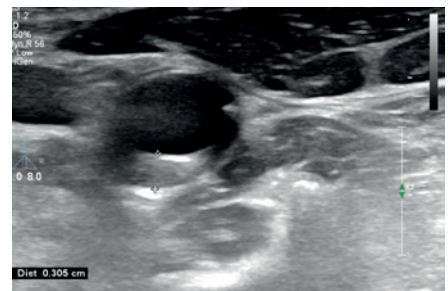
Рис. 19 Расположение датчика для получения изображения общей БА в поперечном сечении.



А



Б



В

Рис. 18 Примеры ультразвукового изображения АСБ. А — АСБ выпуклого типа, Б — АСБ диффузного типа, В — изображение АСБ в поперечном сечении.



Рис. 20 Расположение датчика для получения изображения общей БА в продольном сечении.

4.1.2. Алгоритм принятия решений на основании исследования СА и БА в рамках УЗ-ассистированного осмотра

Для оценки ССР необходим учет всех имеющихся у пациента факторов риска и модификаторов риска. Наличие любой АСБ как в СА, так и БА

свидетельствует об атеросклеротическом процессе, и выявление атеросклероза любой степени выраженности ввиду его системного характера должно заставлять врача думать о наличии как минимум высокого ССР.

Алгоритм принятия решений на основании результатов УЗ-ассистированного осмотра с исследованием СА и БА:

- при отсутствии АСБ в СА и БА решение о тактике ведения пациента принимается на основании совокупности других факторов и модификаторов ССР;
- при наличии АСБ в СА и/или БА пациента следует отнести к категории как минимум высокого ССР;
- при наличии АСБ в СА или БА, сужающей визуально просвет артерии менее чем на 50%, пациенту должно быть рекомендовано проведение либо фокусированного УЗИ соответствующего сосудистого бассейна, либо стандартного УЗИ экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий или артерий нижних конечностей, соответственно, в зависимости от доступности метода в медицинском учреждении;
- при наличии АСБ в СА или БА, сужающей визуально просвет артерии на $\geq 50\%$, пациенту должно быть рекомендовано проведение стандартного УЗИ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

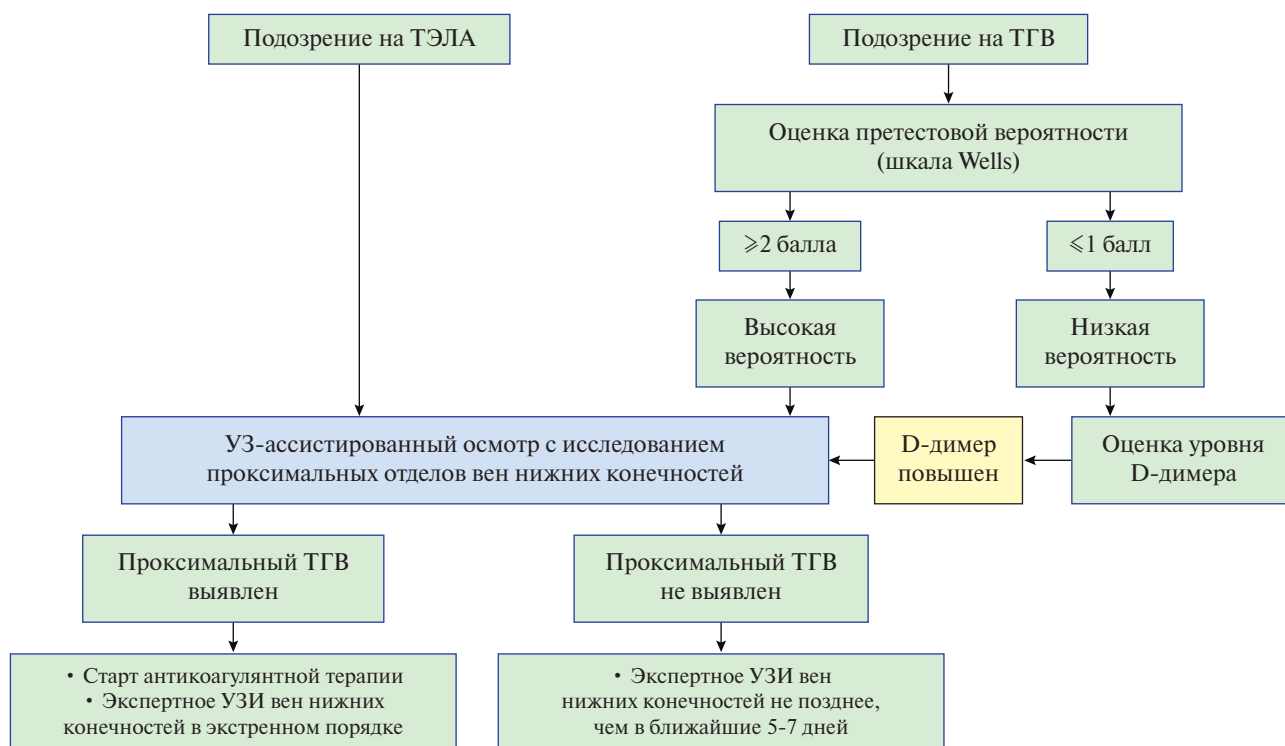


Рис. 21 Показания для УЗ-ассистированного осмотра глубоких вен нижних конечностей и алгоритм принятия решений на основании его результатов.

Примечание: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗ — ультразвук, УЗИ — ультразвуковое исследование.

4.2. УЗ-ассистированный осмотр с исследованием глубоких вен нижних конечностей

Цель и задачи

Цель УЗ-ассистированного осмотра — исключить проксимальный тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей при клиническом подозрении на ТЭЛА и/или высокой претестовой вероятности ТГВ согласно индексу Wells (≥ 2 балла) [13]. Клинические симптомы ТГВ, в частности односторонний или асимметричный отек нижних конечностей, согласно шкале Wells, свидетельствуют о высокой претестовой вероятности ТГВ. Дополнительным аргументом в пользу выполнения УЗИ вен нижних конечностей при УЗ-ассистированном осмотре может служить и повышенная концентрация Д-димера в крови [16]. Алгоритм определения показаний к УЗ-ассистированному осмотру глубоких вен нижних конечностей представлен на рисунке 21.

Задачами УЗ-ассистированного осмотра являются оценка сжимаемости общих бедренных, бедренных и подколенных вен и/или прямая визуализация тромба в их просвете.

4.2.1. Алгоритм исследования вен нижних конечностей в рамках УЗ-ассистированного осмотра

При проведении УЗИ вен нижних конечностей в рамках УЗ-ассистированного осмотра рекомендуется динамическое исследование на всем протяжении венозного русла от общей бедренной вены через бедренную вену и подколенную вену до слияния вен голени (рисунки 22, 23). Метод УЗИ вен нижних конечностей при УЗ-ассистированном

осмотре основан на оценке в серошкальном режиме сканирования сжимаемости просвета вены при компрессии датчиком: стенки здоровой вены полностью спадаются при компрессии, при наличии необтурирующего тромбоза вена сжимается не до конца, обтурирующий тромбоз приводит к полной несжимаемости вены, при этом в просвете вены могут лоцироваться структуры различной эхогенности (рисунок 24 А). При подозрении на



Рис. 23 Расположение датчика при УЗ исследовании подколенной вены.



Рис. 22 Расположение датчика при УЗ исследовании бедренной вены.

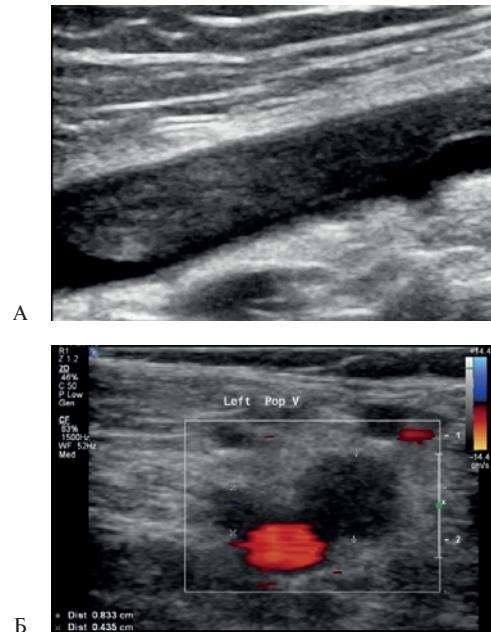


Рис. 24 УЗ изображение тромбоза левой подколенной вены. А — в просвете лоцируется неоднородная структура, Б — отсутствие кровотока в режиме цветового доплеровского картирования.

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 [13] (рисунок 24 Б).

4.2.2. Алгоритм принятия решений на основании исследования глубоких вен нижних конечностей в рамках УЗ-ассистированного осмотра

Выявление проксимального ТГВ при УЗИ глубоких вен нижних конечностей в рамках УЗ-

ассистированного осмотра позволяет незамедлительно начать терапию антикоагулянтами с последующим определением тактики ведения пациента и его маршрутизации. В этом случае стандартное УЗИ вен нижних конечностей должно быть выполнено в максимально короткие сроки врачом УЗ или функциональной диагностики. При отсутствии признаков проксимального ТГВ требуется проведение стандартного УЗИ вен нижних конечностей врачом УЗ или функциональной диагностики не позднее ближайших 5-7 дней, поскольку УЗИ проксимального отдела глубоких вен нижних конечностей не позволяет исключить наличие изолированного ТГВ голени [17].

5. УЗ-ассистированные осмотры при различных клинических сценариях

5.1. УЗ-ассистированный протокол при боли в грудной клетке



Рис. 25 Причины боли в грудной клетке*.

Примечание: * — в данном разделе рассматривается алгоритм исследования при болях в грудной клетке кардиального, легочного и сосудистого генеза; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

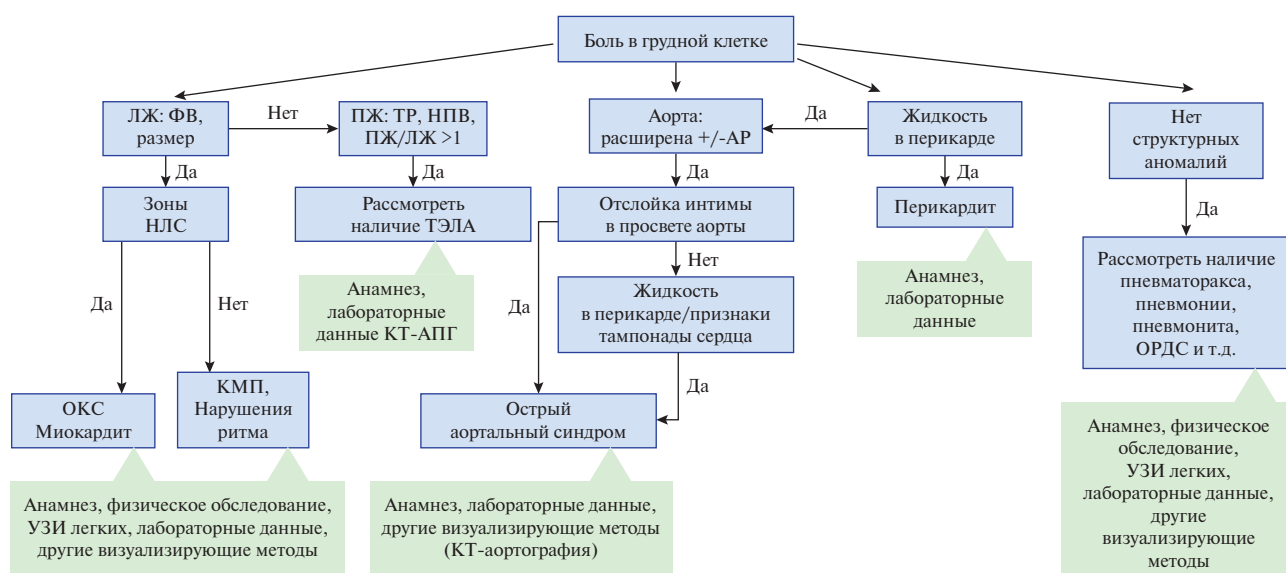


Рис. 26 Алгоритм УЗ-ассистированного осмотра при боли в грудной клетке.

Примечание: АР — аортальная регургитация, КМП — кардиомиопатия, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография с ангиопульмонографией, ЛЖ — левый желудочек, НЛС — нарушения локальной сократимости, НПВ — нижняя полая вена, ОКС — острый коронарный синдром, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ПЖ — правый желудочек, ТР — трикуспидальная регургитация, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3

Сводная таблица УЗ параметров легких, сердца и сосудов при боли в грудной клетке

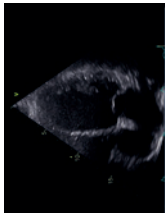
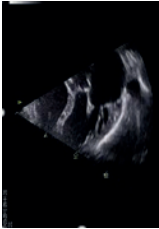
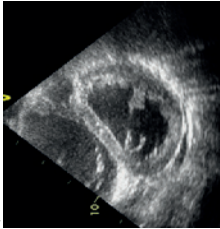
УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		ТЭЛА		Пневмоторакс		Острый аортальный синдром
	ОКС	Миокардит/перикардит	Пневмония	Не расширен	ТЭЛА	Пневмоторакс	Острый аортальный синдром	Не расширен	
ЛЖ	Не расширен/расширен		Не расширен						
Шаг 1. ЭхоКГ									
									
ПЖ	Не расширен/расширен ¹		Не расширен		Расширен			Не расширен	
Сократительная способность ЛЖ	Удовлетворительная/снижена ²		Удовлетворительная		Удовлетворительная			Удовлетворительная	
D-признак ЛЖ Парадоксальное движение МЖП ³	Удовлетворительная/снижена ²		Удовлетворительная		Удовлетворительная			Удовлетворительная	
									
D-признак ЛЖ Парадоксальное движение МЖП ³	-		-		+			-	
									

Таблица 3. Продолжение

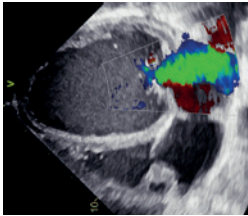
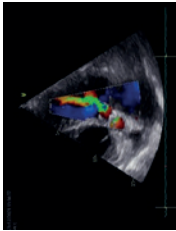
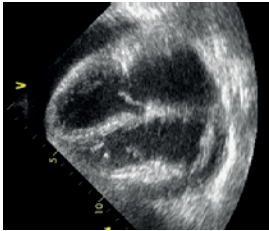
УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		ТЭЛА	Пневмоторакс	Острый аортальный синдром
	ОКС	Миокардит/перикардит	Пневмония				
Тяжелая митральная регургитация 	 +/-		-		-		-
Тяжелая трикуспидальная регургитация 	+/- 4		-		+		-
Тяжелая аортальная регургитация 	-		-		-		+/- 
Расхождение листков перикарда 	+/- 		-		-		+/-

Таблица 3. Продолжение

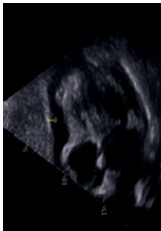
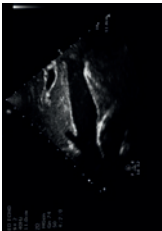
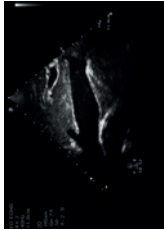
УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		Острый аортальный синдром	
	ОКС	Миокардит/перикардит	Пневмония	ТЭЛА	Пневмоторакс	
Качающееся сердце Коллапс свободной стенки правого предсердия и ПЖ	+/-  	-	-	-	-	+/-
¹ — возможно расширение при инфаркте ПЖ. ² — визуальная оценка, либо измерение расстояния от пика Е митрального клапана до МЖП в диастолу (EPSS), фракция выброса ЛЖ =75,5-2,5х EPSS (мм). ³ — парадоксальное движение МЖП возможно при блокаде левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимуляции. ⁴ — при изолированной правожелудочковой недостаточности.						
Шаг 2. НПВ	Диаметр >2,1 см +/- Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца	-	-	+	Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца	+/- Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца
						

Таблица 3. Продолжение

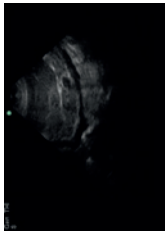
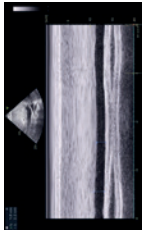
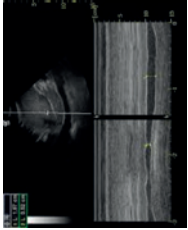
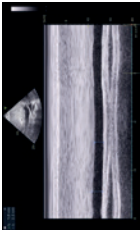
УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		Острый аортальный синдром	
	ОКС	Миокардит/перикардит	Пневмония	ТЭЛА	Пневмоторакс	
Диаметр <1,2 см	- Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца		+/- При тяжелой пневмонии, сопровождающейся признаками типовой септической шоке	-		
			Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца			
Коллабирование <50%	+/- Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца		-	+		
Кардиальная причина: НПВ на входе <50% + минимум 1 положительный кардиальный признак						
					+/-	

Таблица 3. Продолжение

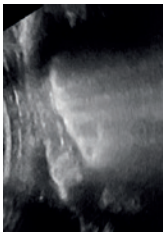
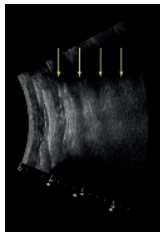
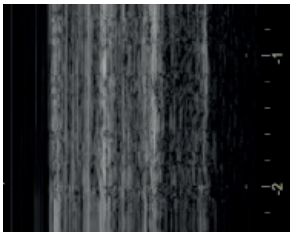
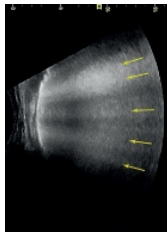
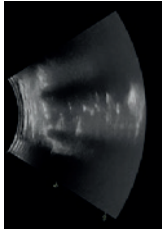
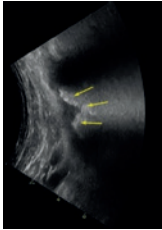
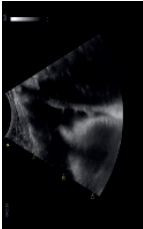
УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		ТЭЛА	Пневмоторакс	Острый аортальный синдром
	ОКС	Миокардит/перикардит	Пневмония				
Шаг 3. УЗИ легких	Скольжение легких	+	+/- Возможно отсутствие скопления над областью консолидации	+/- Наличие признака "точка легкого" ⁴⁵ [6]			+
Плевральная линия	Не изменена		Изменена: фрагментирована, утолщена, искривлена	Не изменена	Не изменена		Не изменена
							
A-линии	+		- Отсутствуют в зоне поражения	+/- Возможно отсутствие в зоне инфаркта легкого		В М-режиме признак штрих кода ⁶	+
							
V+ линии ⁷	+	Распределение диффузное, двустороннее, равномерное B-линии дискретные При выраженном застое, отеке легкого сливающиеся — "белое легкое"	+	+/- При наличии расположены локально над зоной поражения			-
							

Таблица 3. Продолжение

УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		Пневмоторакс	Острый аортальный синдром
	ОКС	Миокардит/перикардит	Пневмония	ТЭЛА		
Консолидация	- Не характерно Ограничения: — компрессионный ателектаз при массивном гидротораксе		+ Крупные, с жидкостными и азробронхограммами	+ Форма треугольника, обращенного основанием к плевроальной линии, субстрат — инфаркт легкого	-	-
						
Плевральный выпот	+/- Присутствует часто, объем варьируется Обычно право- и двусторонний		+/- Со стороны пневмонии, объем варьируется		-	-
						

⁵ — область расхождения парietального и висцерального листка плевры на границе пневмоторакса. Наиболее специфичный ультразвуковой признак пневмоторакса. Может регистрироваться и у пациентов с буллами легких, при утолщении и адгезии плевры при отсутствии пневмоторакса.

⁶ — признак штрихкода (barcode sign) — в М-режиме регистрируются линейные неподвижные сигналы во всем поле исследования.

⁷ — множественные В-линии (В+ линии) — пороговое количество В-линий в зависимости от системы оценки: балльная — В-линий >3 водном срезе, полуколичественная — сумма В-линий в 8 зонах >5.

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗ — ультразвук(оной), УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография.

5.2. УЗ-ассистированный осмотр при одышке

1. Причины одышки.



Рис. 27 Причины одышки. Жирным шрифтом выделены патологии, выявляемые при УЗИ.

Примечание: ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

2. Алгоритм УЗ-ассистированного осмотра пациента с одышкой.

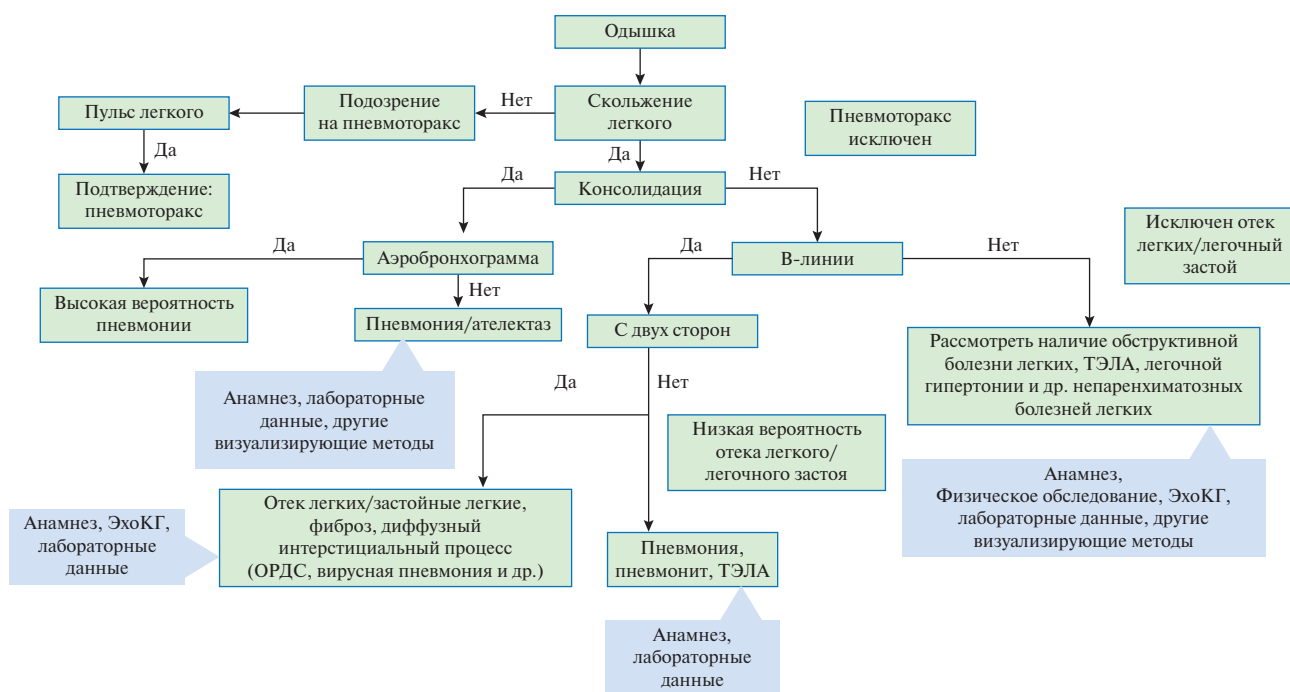


Рис. 28 Алгоритм УЗ-ассистированного осмотра легких и сердца при одышке [18].

Примечание: ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 4

Сводная таблица УЗ параметров легких, сердца и сосудов при одышке

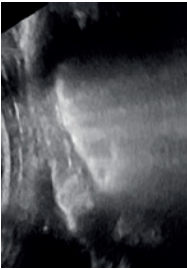
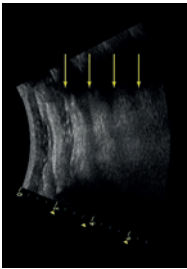
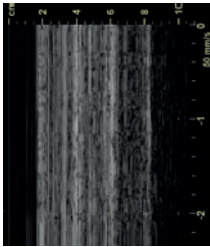
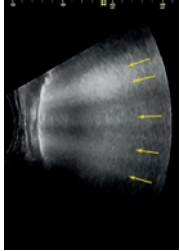
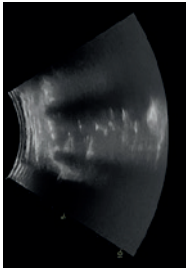
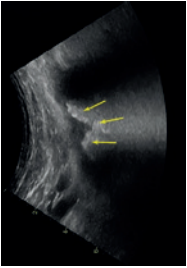
УЗ параметры	Кардиальные причины		Леточные причины		ТЭЛА	
	ОСН, ОДСН	Пневмония бактериальная	Пневмония вирусная [24]	Пневмоторакс		
Шаг 1. УЗИ легких [6, 7, 19, 20]						
Скольжение легких	+	Пневмония бактериальная	Пневмония вирусная [24]	Пневмоторакс		
		+/ -		-	+	
		Возможно отсутствие скольжения над областью консолидации		Наличие признака "точка легкого" [11]		
Плевральная линия	Не изменена	Изменена: фрагментирована, утолщена, искривлена		Не изменена	Не изменена	
						
A-линии	+	-	Отсутствуют в зоне поражения	+	+/ -	
				В М-режиме признак штрих кола ²	Возможно отсутствие в зоне инфаркта легкого	
						
B+ линии ³	+	Распределение диффузное, двустороннее, равномерное В-линии дискретные При выраженном застое, отеке легкого сливающиеся — "белое легкое"	+	Расположены локально над зоной поражения	-	+/ -
				Распределение неоднородное Отсутствуют над непораженными зонами В-линии дискретные или сливающиеся	При наличии расположены локально в области инфаркта легкого	
Консолидация	-	Не характерно Ограничения: — компрессионный ателектаз при массивном гидротораксе	+	Крупные, с жидкостными и аэробронхограммами	-	+
				Небольших размеров, расположены субплеврально С возможным увеличением объемов консолидаций на поздних стадиях и при присоединении бактериальной инфекции	Форма треугольника, обращенного основанием к плевральной линии, субстрат — инфаркт легкого	

Таблица 4. Продолжение

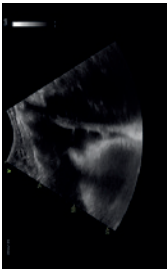
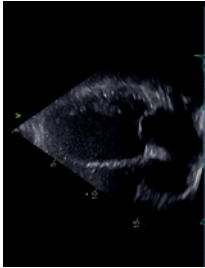
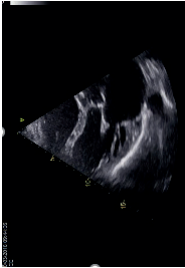
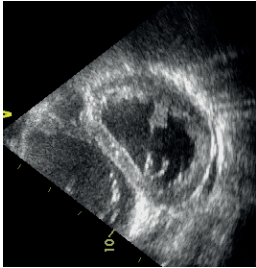
УЗ параметры	ТЭЛА		
	Кардиальные причины ОСН, ОДСН	Легочные причины Пневмония бактериальная	Пневмоторакс
Плевральный выпот 	+/-	+/-	-
	Присутствует часто, объем вариабелен	Со стороны пневмонии, объем вариабелен	При наличии чаще малого объема
	Обычно право- и двусторонний		
¹ — область расхождения париетального и висцерального листка плевры на границе пневмоторакса. Наиболее специфичный ультразвуковой признак пневмоторакса. Может регистрироваться и у пациентов с буллами легких, при утолщении и адгезии плевры при отсутствии пневмоторакса [11, 21]. ² — признак штрихкода (barcode sign) — в М-режиме регистрируются линейные неподвижные сигналы во всем поле исследования. ³ — множественные В-линии (В+ линии) — пороговое количество В-линий в зависимости от системы оценки: балльная — В-линий >3 в одном срезе, полуколичественная — сумма В-линий в 8 зонах >5 [22, 23].			
Шаг 2: ЭхоКТ [25]	ЛЖ	Не расширен/расширен	Не расширен
			
ПЖ	Не расширен/расширен ⁴	Не расширен	Расширен
			
Сократительная способность ЛЖ	Удовлетворительная/ снижена ⁵	Удовлетворительная	Удовлетворительная
D-признак ЛЖ	-	-	+
Парадоксальное движение МЖП ⁶			

Таблица 4. Продолжение

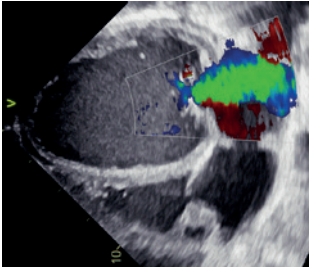
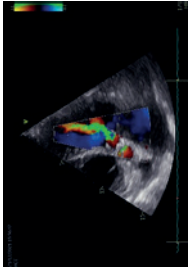
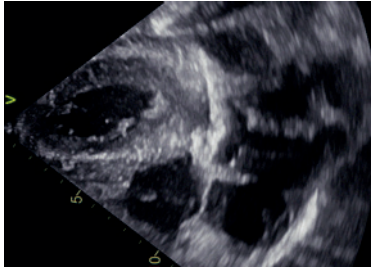
УЗ параметры	Кардиальные причины		Легочные причины		ТЭЛА	
	ОСН, ОДСН		Пневмония бактериальная	Пневмония вирусная [24]	Пневмоторакс	
Тяжелая митральная регургитация	+/- 		-		-	
Тяжелая трикуспидальная регургитация	+/- 7		-		+	
Тяжелая аортальная регургитация	+/- 		-		-	
Кальциноз и ограничение подвижности створок аортального клапана	+/- 		-		-	

Таблица 4. Продолжение

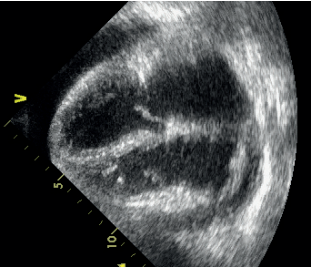
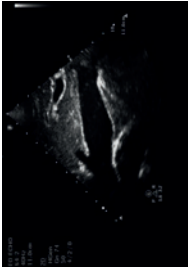
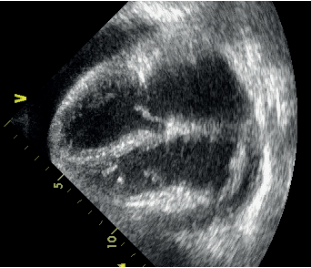
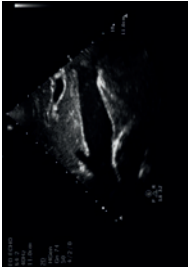
УЗ параметры	Кардиальные причины	Легочные причины	ТЭЛА	
	ОСН, ОДСН	Пневмония бактериальная	Пневмония вирусная [24]	Пневмоторакс
Расхождение листков перикарда	+/- 	-	-	-
Качающееся сердце Коллапс свободной стенки правого предсердия и ПЖ	+/- 	-	-	-
⁴ — возможно расширение при инфаркте ПЖ. ⁵ — визуальная оценка, либо измерение расстояния от пика Е митрального клапана до МЖП в диастолу (EPSS, митральное-септальная сепарация), фракция выброса ЛЖ = 75,5-2,5х EPSS (мм) [29]. ⁶ — парадоксальное движение МЖП возможно при блокаде левой ножки пучка Гиса, электрокардиостимуляции. ⁷ — при изолированной правожелудочковой недостаточности.				
Шаг 3. НПВ [26-28]	+  Диаметр >2,1 см	-  Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца	-  Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца	+  Ограничения: — для пациентов на ИВЛ — для пациентов с хронически повышенным давлением в правых камерах сердца

Таблица 4. Продолжение

УЗ параметры	Кардиальные причины	Легочные причины	ТЭЛА
	ОСН, ОДСН	Пневмония бактериальная	Пневмония вирусная [24]
		Пневмоторакс	
	</		

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НПВ — нижняя полая вена, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗ — ультразвуков(овой), УЗИ — ультразвуковое исследование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

5.3. УЗ-ассистированный осмотр при одностороннем (асимметричном) отеке нижних конечностей

Таблица 5

Сводная таблица УЗ параметров при поиске ТГВ нижних конечностей

	УЗ параметры	ТГВ
УЗИ вен нижних конечностей	Сжимаемость просвета общих бедренных и/или бедренных, и/или подколенных вен	Несжимаемость указывает на наличие ТГВ
	Цветовое окрашивание просвета общих бедренных и/или бедренных, и/или подколенных вен	Отсутствие или неполное окрашивание просвета указывает на наличие ТГВ

Примечание: УЗ — ультразвук, УЗИ — ультразвуковое исследование, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

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

Литература/References

- Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:119-46.
- Cardim N, Dalen H, Voigt JU, et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(3):245-52. doi:10.1093/ehjci/jej145.
- Nielsen MB. Handheld Ultrasound devices (HHUSD): A short review of the equipment available on the market as of September 2017. *Ultraschall in Med*. 2017;38:668-74. doi:10.1055/s-007-35902.
- Mjølstad OC, Dalen H, Graven T, et al. Routinely adding ultrasound examinations by pocket-sized ultrasound devices improves inpatient diagnostics in a medical department. *Eur J Intern Med*. 2012;23:185-91. doi:10.1016/j.iejim.2011.10.009.
- Drapkina OM, Dzhoieva ON. Fundamentals of ultrasound-assisted examination and evaluation of patients hospitalized with coronavirus infection in a therapeutic hospital. Educational and methodical manual. M.: FSBI "NMIC TPM", ROPNIZ, 2021. 40 p. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Основы УЗи-ассистированного осмотра и оценки пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в терапевтический стационар. Учебно-методическое пособие. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ", РОПНИЗ, 2021. 40 с.
- Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25.
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. doi:10.1007/s00134-012-2513-4.
- Mareev YuV, Dzhoieva ON, Zorya OT, et al. Focal ultrasound examination in the practice of a cardiologist. Russian conciliation document. *Cardiology*. 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю.В., Джиоева О.Н., Зоря О.Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кардиология. 2021;61(11):4-23. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1812. EDN PTKKRZ.
- Di Serafino M, Notaro M, Rea G, et al. The lung ultrasound: facts or artifacts? In the era of COVID-19 outbreak. *Radiol Medica*. 2020;125(8):738-53. doi:10.1007/s11547-020-01236-5.
- Scali MC, Zagatina A, Simova I, et al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(11):2558-66. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.007.
- Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": An ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med*. 2000;26(10):1434-40. doi:10.1007/s001340000627.
- Diacon AH, Theron J, Bolliger CT. Transthoracic ultrasound for the pulmonologist. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(4):307-12. doi:10.1097/01.mcp.0000166591.03042.1f.
- Balakhonova TV, Ershova AI, Yezhov MV, et al. Focused ultrasound examination of blood vessels. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333. EDN WLJEHZ.
- 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):917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
- 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.
- 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.

17. 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.
18. Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, Soni NJ. Point-of-Care Ultrasonography for Primary Care Physicians and General Internists. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(12):1811-27. doi:10.1016/j.mayocp.2016.08.023.
19. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147(6):1659-70. doi:10.1378/chest.14-1313.
20. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1-12. doi:10.1186/2110-5820-4-1.
21. Aziz SG, Patel BB, le SR, Rubio ER. The lung point sign, not pathognomonic of a pneumothorax. *Ultrasound Q*. 2016;32(3):277-9. doi:10.1097/RUQ.0000000000000199.
22. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2018;7(4):311-20. doi:10.1177/2048872617708974.
23. Platz E, Hund PS, Girerd N, et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):844-51. doi:10.1002/ehf.1499.
24. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 — a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1096-104. doi:10.1111/anae.15082.
25. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
26. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
27. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
28. Lee CWC, Kory PD, Arntfield RT. Development of a fluid resuscitation protocol using inferior vena cava and lung ultrasound. *Journal of Critical Care*. 2016;31(1):96-100. doi:10.1016/j.jccr.2015.09.016.
29. McKaigney CJ, Krantz MJ, La Rocque CL, et al. E-point septal separation: a bedside tool for emergency physician assessment of left ventricular ejection fraction. *Am J Emerg Med*. 2014;32(6):493-7. doi:10.1016/j.ajem.2014.01.045.

Приложение

УЗ-ассистированный протокол легких (чек-лист)

УЗ признак	Наличие/отсутствие признака	
	Справа	Слева
Скопление легких	да/нет	да/нет
Плевральная линия измененная	да/нет	да/нет
А-линии	да/нет	да/нет
В+ линии	да/нет	да/нет
Консолидация	да/нет	да/нет
Расхождение листков плевры	да/нет	да/нет

Примечание: УЗ — ультразвук.

УЗ-ассистированный протокол сердца и НПВ (чек-лист)

УЗ признак	Наличие признака	Отсутствие признака
Расширение аорты	да	нет
Расширение левого желудочка	да	нет
Сократительная способность левого желудочка	не снижена	снижена
Тяжелая митральная регургитация	да	нет
Тяжелая трикуспидальная регургитация	да	нет
Тяжелая аортальная регургитация	да	нет
Расширение нижней полой вены	да	нет
Коллапсирование нижней полой вены >50%	да	нет
Выраженный кальциноз аортального клапана	да	нет
Расхождение листков перикарда	да	нет
Качающееся сердце	да	нет

Примечание: УЗ — ультразвук.

XXX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2023

10.04 - 11.04

НА НОВОЙ ПЛОЩАДКЕ
ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

12.04 - 13.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru