

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>

№ 2, 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 2'2023

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)
Галвич 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.roscardio.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
Kleschenkov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 2'2023

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

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



Международная научно-практическая конференция «НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»

16-18 мая 2023 года



Формат участия –
дистанционный

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в России и мире
- Развитие и укрепление системы общественного здоровья в Российской Федерации
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Методы индивидуальной профилактики и коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Современные подходы к медицинской профилактике в первичном звене здравоохранения: диспансеризация, скрининг
- Организационные и клинические аспекты проведения диспансерного наблюдения больных с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Цифровые технологии в решении задач профилактики и лечения
- Обобщение результатов работы научных центров и практического здравоохранения за период пандемии COVID-19. Пути совершенствования и перспективы их взаимодействия по профилактике, диагностике и лечению хронических неинфекционных заболеваний в период стабилизации эпидемиологической обстановки
- Реабилитация пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях первичной медико-санитарной помощи
- Коморбидная патология в амбулаторной и госпитальной практике. Методология ее оценки, особенности лечения, профилактики, отдаленных исходов.
- Профилактика, диагностика и лечение остеопороза на фоне коморбидных состояний.
- Возможности применения методологии создания медицинских регистров в оценке клинической практики и формировании предложений по повышению эффективности лечебно-профилактической помощи населению



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

**Для участия в Конференции
необходимо подать заявку до
15.03.2023 г.**

**Сроки подачи тезисов в рамках
Конференции до 15.03.2023 г.**

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



НЕДЕЛЯ ТЕХНОЛОГИЙ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ – 2023

22–26 мая 2023 год



**Формат участия –
дистанционный**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Формирование системы общественного здоровья на региональном и муниципальном уровнях
- Межведомственное взаимодействие. Опыт эффективной работы в регионах
- Оценка индивидуального и популяционного здоровья
- Опыт стран Евразийского экономического союза по укреплению общественного здоровья
- Сахаросодержащие напитки – подакцизные товары: что изменится после вступления в силу Федерального закона?
- Урбанистические решения в создании здоровьесберегающей среды
- Рейтинг общественного здоровья регионов России в части потребления алкоголя, физической культуры и спорта
- Здоровое старение
- Формирование здоровьесберегающей среды на рабочем месте
- Психическое здоровье
- Образование в сфере подготовки специалистов общественного здоровья
- Как пиарить ЗОЖ

**Прием заявок для участия с докладом
заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия**

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



Информация о мероприятии
доступна на сайте www.ropniz.ru

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Осипова О. А., Шепель Р. Н., Шевцов Р. Ю.,
Комисов А. А., Демко В. В., Мезенцев Ю. А.,
Драпкина О. М.

6

Прогнозирование развития послеоперационной когнитивной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Мальчикова С. В., Трушникова Н. С.,
Казакотцева М. В., Максимчук-Колобова Н. С.

14

Факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактика ведения инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса

Агарков Н. М., Осипова О. А., Шурыгин С. Н.,
Колпина Л. В., Коломиец В. И.

24

Базовая функциональная активность у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении после перенесенного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Сердечно-сосудистый риск

Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Гутор Е. М.,
Жельвис В. В., Джисоева О. Н., Орлова А. А.,
Драпкина О. М.

31

Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад наземного и подземного рельсового транспорта города Москвы

Смирнова М. П., Чижов П. А.

38

Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью

Генетика в кардиологии

Шабалдин А. В., Шмудевич С. А., Сеницкая А. В.,
Замараев Р. Ю.

46

Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца

Кардиореабилитация

Беграмбекова Ю. Л., Дробязко О. А., Скрипкина Д. В.,
Орлова Я. А., Алехин М. Н.

54

Структурно-функциональные особенности и показатели деформации левого желудочка сердца у здоровых лиц с различным уровнем физической активности по данным эхокардиографии

Contents

Address to the readers

Original articles

Ischemic heart disease and myocardial infarction

Osipova O. A., Shepel R. N., Shevtsov R. Yu.,
Komisov A. A., Demko V. V., Mezentsev Yu. A.,
Drapkina O. M.

Prediction of postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary artery disease after on-pump coronary artery bypass grafting

Malchikova S. V., Trushnikova N. S.,
Kazakovtseva M. V., Maksimchuk-Kolobova N. S.

Cardiovascular risk factors, clinical manifestations and management of myocardial infarction in elderly and long-living patients depending on geriatric status

Agarkov N. M., Osipova O. A., Shurygin S. N.,
Kolpina L. V., Kolomiets V. I.

Activities of Daily Living Index in elderly patients with hypertension and frailty syndrome after non-ST segment elevation myocardial infarction

Cardiovascular risk factors

Zhidkova E. A., Gurevich K. G., Gutor E. M.,
Zhelvis V. V., Dzhioeva O. N., Orlova A. A.,
Drapkina O. M.

Modifiable risk factors for cardiovascular diseases in staff of aboveground and underground rail transport in Moscow

Smirnova M. P., Chizhov P. A.

Factors associated with iron deficiency in heart failure

Genetics in cardiology

Shabaldin A. V., Shmulevich S. A., Sinitskaya A. V.,
Zamaraev R. Yu.

Role of intergenic interactions between cytokine and Toll-like receptor genes in the etiology of congenital heart defects

Cardiac rehabilitation

Begrambekova Yu. L., Drobyazko O. A., Skripkina D. V.,
Orlova Ya. A., Alekhin M. N.

Structural and functional characteristics of left ventricular strain in healthy individuals with different physical activity level according to echocardiography

Методы лечения

Шишкова В. Н., Драницына Б. Г., Дряпкина О. М.
Алгоритмы ведения пациентов с тревогой
в практике терапевта

63

Methods of treatment

Shishkova V. N., Dranitsyna B. G., Drapkina O. M.
Algorithms for the management of patients with anxiety
in the internist's practice

Цифровые технологии и телемедицина

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В.,
Андрейченко А. Е., Новицкий Р. Э.
Клинические характеристики и частота
назначения антикоагулянтов пациентам
с фибрилляцией предсердий и сердечной
недостаточностью: результаты ретроспективного
анализа "больших данных"

70

Digital technologies and telemedicine

Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V.,
Andreichenko A. E., Novitsky R. E.
Clinical characteristics and frequency of anticoagulation
in patients with atrial fibrillation and heart failure:
results of a retrospective big data analysis

Макаров С. А., Смирнов К. В., Данильченко Я. В.
Телемедицинские технологии в повышении
результативности диспансерного наблюдения
пациентов с атеросклеротическим поражением
артерий нижних конечностей в пандемию
COVID-19

80

Makarov S. A., Smirnov K. V., Danilchenko Ya. V.
Telemedicine technologies in improving
the effectiveness of follow-up monitoring of patients
with lower extremity peripheral artery disease during
the COVID-19 pandemic

Клинические случаи

Сукмарова З. Н., Мацкевич Л. А., Овчинников Ю. В.,
Голощапов О. И., Лила А. М.
Отрыв хорд митрального клапана
на фоне воспалительного поражения сердца,
ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2.
Серия клинических случаев

88

Clinical cases

Sukmarova Z. N., Matskevich L. A., Ovchinnikov Yu. V.,
Goloshchapov O. I., Lila A. M.
Mitral valve chordal rupture against the background
of cardiac SARS-CoV-2 infection. Cases series

Обзор литературы

Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н.,
Барбараиш Л. С.
Повторное протезирование клапанов сердца:
подходы и устройства (обзор литературы)

97

Literature review

Klyshnikov K. Yu., Ovcharenko E. A., Stasev A. N.,
Barbarash L. S.
Repeated valve replacement: approaches and devices
(literature review)

Уважаемые читатели,

Осиповой О.А. и соавт. разработана математическая модель прогнозирования бинарного исхода "наличие/отсутствие отрицательной динамики послеоперационной когнитивной дисфункции" у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, по когнитивным тестам MMSE и FAB, которая позволяет оценить вероятность развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Предложенные алгоритмы могут реализоваться при помощи электронных таблиц и программы ЭВМ.

Здоровье машинистов и их помощников — краеугольный камень безопасности перевозок на рельсовом транспорте. Результаты исследования, проведенного *Жидковой Е.А. и соавт.*, показали, что ведущими поведенческими факторами риска ССЗ являются недостаточное потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность (ФА), курение. Именно на модификацию вышеперечисленных факторов могут быть направлены практические рекомендации и корпоративные программы здравоохранения.

Тревога является самым частым психоэмоциональным фактором в клинической практике врачей-терапевтов. Тревожные расстройства увеличивают риск возникновения и развития ССЗ, ухудшают качество жизни, снижают мотивацию и приверженность к лечению. Выявление и своевременная коррекция тревожных расстройств являются важными условиями эффективного лечения хронических неинфекционных заболеваний. Предложенные *Шишковой В.Н. и соавт.* алгоритмы ведения пациентов показывают возможность применения безопасных лекарственных средств для коррекции тревоги, что может стать перспективной стратегией ведения таких пациентов в рамках терапевтического приема.

При изучении структурно-функциональных особенностей и показателей деформации лево-



го желудочка сердца у здоровых лиц с различным уровнем ФА с помощью эхокардиографии *Беграмековой Ю.Л. и соавт.* выявлено, что у лиц молодого возраста с уровнем ФА от крайне низкого до крайне высокого эти показатели имеют широкий диапазон значений, оставаясь при этом в пределах возрастной нормы. В группе с низкой ФА наблюдались достоверно более высокие значения фракции выброса левого желудочка, в сочетании с почти двукратным снижением конечно-систолического объема.

Сукмаровой З.Н. и соавт. описана серия случаев отрыва хорд митрального клапана на фоне недиагностированного воспаления сердца, ассоциированного с SARS-CoV-2, что иллюстрирует общие черты течения вероятного эндомиокардита, а также различия, связанные с исходным состоянием клапанов и принятой тактикой.

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

Прогнозирование развития послеоперационной когнитивной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Осипова О. А.^{1,3}, Шепель Р. Н.^{1,2}, Шевцов Р. Ю.³, Комисов А. А.³, Демко В. В.¹, Мезенцев Ю. А.³, Драпкина О. М.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород, Россия

Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смерти во всем мире. Золотым стандартом лечения многососудистого поражения коронарного русла остается аортокоронарное шунтирование с искусственным кровообращением (ИК) и кардиоopleгией. Однако этот метод хирургического лечения имеет ряд периоперационных осложнений, самым частым из которых является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД).

Цель. Разработать математическую модель прогнозирования бинарного исхода "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД" по когнитивным тестам MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса) и FAB (Батарея лобной дисфункции) для своевременной профилактики когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы. В исследование включено 180 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях ИК. Возраст больных [Me (Q25-Q75)] составил 62 [56-67] лет. После операции все больные были разделены на 2 группы: 108 пациентов — без ПОКД и 72 пациента — с различной степенью когнитивного дефицита. Исследование проводилось в три этапа: I этап — за 2 дня до оперативного вмешательства; II этап — в процессе операции; III этап — через 7 дней после операции. Оценка когнитивного статуса с помощью тестов FAB, MMSE, проводилась на I и III этапах. На II этапе исследования оценивались биохимические показатели: в артериальной крови — уровни лактата и гемоглобина, в венозной крови — pH, парциальное давление углекислого газа (pCO₂, мм рт.ст.) и парциальное давление кислорода (pO₂, мм рт.ст.), а также временные параметры операции — время операции, длительность искусственного кровообращения (ИК), время аноксии миокарда. Для разработки математической модели прогнозирования бинарного исхода использован дискриминантный анализ.

Результаты. Определены 2 группы наиболее информативных показателей, вошедших в алгоритмы прогнозирования бинарных исходов "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД" для когнитивных тестов MMSE и FAB. В 1 группу вошли: показатели MMSE в периоперационном периоде, факт наличия фибрилляции предсердий до операции, время ИК и pO₂. Во 2 группу наиболее информативных показателей вошли: время ИК и pH венозной крови во время операции.

Заключение. Разработаны математические модели прогнозирования бинарного исхода "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД" по когнитивным тестам MMSE и FAB, которые позволяют оценить вероятность развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Предложенные алгоритмы реализуются при помощи электронных таблиц и программы ЭВМ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, послеоперационная когнитивная дисфункция, дискриминантный анализ, прогнозирование осложнений.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/12-2022

Рецензия получена 26/12-2022

Принята к публикации 16/02-2023



Для цитирования: Осипова О. А., Шепель Р. Н., Шевцов Р. Ю., Комисов А. А., Демко В. В., Мезенцев Ю. А., Драпкина О. М. Прогнозирование развития послеоперационной когнитивной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3508. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3508. EDN WCSFDM

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: OOsipova@gnicpm.ru

[Осипова О. А. — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Шевцов Р. Ю. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-1916-4318, Комисов А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-3856-2477, Демко В. В. — с.н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-0282-1983, Мезенцев Ю. А. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2772-9577, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prediction of postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary artery disease after on-pump coronary artery bypass grafting

Osipova O. A.^{1,3}, Shepel R. N.^{1,2}, Shevtsov R. Yu.³, Komisov A. A.³, Demko V. V.¹, Mezentsev Yu. A.³, Drapkina O. M.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ³Belgorod National Research University. Belgorod, Russia

Coronary artery disease is the most common cause of death worldwide. On-pump coronary artery bypass grafting and cardioplegia remains the gold standard for the treatment of multivessel coronary disease. However, this method of surgical treatment has a number of perioperative complications, the most common of which is postoperative cognitive dysfunction (POCD).

Aim. To develop a mathematical model for predicting the binary outcome "presence/absence of POCD deterioration" using Mini-Mental State Examination (MMSE) and Frontal Assessment Battery (FAB) for timely prevention of cognitive impairment in the early postoperative period.

Material and methods. The study included 180 patients with coronary artery disease with stable angina who underwent on-pump coronary artery bypass grafting. The patients' age [Me (Q25-Q75)] was 62 [56-67] years. After the operation, all patients were divided into 2 groups: 108 patients without POCD and 72 patients with cognitive deficit of various severity. The study was conducted in three stages: stage I — 2 days before surgery; stage II — during the operation; stage III — 7 days after the operation. Assessment of cognitive status using FAB, MMSE tests was carried out at stages I and III. At the second stage, biochemical parameters were assessed: in arterial blood — lactate and hemoglobin levels, in venous blood — pH, partial pressure of carbon dioxide (pCO₂, mm Hg) and partial pressure of oxygen (pO₂, mm Hg), as well as the duration of operation, cardiopulmonary bypass and myocardial anoxia. Discriminant analysis was used to develop a mathematical model for predicting a binary outcome.

Results. Two groups of the most informative indicators were identified that were included in prediction algorithms for binary outcomes "presence/absence of negative dynamics of POCD" for MMSE and FAB. Group 1 included perioperative MMSE values, atrial fibrillation before surgery, cardiopulmonary bypass time and pO₂. Group 2 included cardiopulmonary bypass time and intraoperative venous pH.

Conclusion. Mathematical models have been developed for predicting the binary outcome "presence/absence of POCD deterioration" according to the MMSE and FAB cognitive tests, which make it possible to assess the possibility of postoperative cognitive dysfunction. The proposed algorithms are implemented using spreadsheets and a computer program.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, postoperative cognitive dysfunction, discriminant analysis, prediction of complications.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A. * ORCID: 0000-0002-7321-6529, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Shevtsov R. Yu. ORCID: 0000-0002-1916-4318, Komisov A. A. ORCID: 0000-0002-3856-2477, Demko V. V. ORCID: 0000-0002-0282-1983, Mezentsev Yu. A. ORCID: 0000-0002-2772-9577, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

O.Osipova@gnicpm.ru

Received: 20/12-2022

Revision Received: 26/12-2022

Accepted: 16/02-2023

For citation: Osipova O. A., Shepel R. N., Shevtsov R. Yu., Komisov A. A., Demko V. V., Mezentsev Yu. A., Drapkina O. M. Prediction of postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary artery disease after on-pump coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3508. doi:10.15829/1728-8800-2023-3508. EDN WCSFDM

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДА — дискриминантный анализ, ДФ — дискриминантная функция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса), FAB — Frontal Assessment Battery (батарея лобной дисфункции).

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти во всем мире. В настоящий момент ИБС страдают ~126 млн человек (1655 случаев/100 тыс. населения), что составляет ~1,72% населения мира; по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030г ее распространенность может превысить 1845 случаев/100 тыс. населения, что может быть обусловлено не только ростом самой заболеваемости, но и старением населения планеты. Ежегодно в мире от этого заболевания умирает ~9 млн человек [1]. Главной причиной ИБС является стенозирующий атеросклероз коронарных артерий [2]. ИБС имеет общие факторы риска (ФР) с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) [3]. К таким факторам относятся возраст (мужчины >45 лет, женщины >55 лет), пол (мужчины > женщины), семейный анамнез

сердечно-сосудистых заболеваний и расовая принадлежность (афроамериканцы). Взаимно модифицируемые ФР включают повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, артериальную гипертензию, сахарный диабет, курение, ожирение, низкую физическую активность, метаболический синдром, психологический стресс, депрессию, избыточное употребление алкоголя [4].

Как ЦВЗ, так и ИБС могут серьезно повлиять на когнитивную функцию [5, 6], которая представляет собой внутренние психические процессы, лежащие в основе того, как люди воспринимают, запоминают, говорят, думают, принимают решения и решают проблемы [7, 8]. Во многих исследованиях изучалась связь между когнитивными нарушениями и ЦВЗ или инсультом [9-11], в то время как связь между когнитивной функцией и ИБС изучена меньше [12-14]. Исследование 1101 пациента

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Больным ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением показано аортокоронарное шунтирование.
- Искусственное кровообращение и кардиоплегия вызывают послеоперационную когнитивную дисфункцию.

Что добавляют результаты исследования?

- Разработана математическая модель прогнозирования бинарного исхода "наличие/отсутствие отрицательной динамики послеоперационной когнитивной дисфункции" у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование, по когнитивным тестам MMSE и FAB, которая позволяет оценить вероятность развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Предложенные алгоритмы могут реализоваться при помощи электронных таблиц и программы ЭВМ.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Patients with multivessel coronary artery disease are shown coronary artery bypass grafting.
- Cardiopulmonary bypass and cardioplegia cause postoperative cognitive dysfunction.

What might this study add?

- A mathematical model was developed for predicting the binary outcome "presence/absence of postoperative cognitive dysfunction deterioration" in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery bypass grafting using MMSE and FAB tests, which allows assessing the probability of postoperative cognitive dysfunction. The proposed algorithms can be implemented using spreadsheets and computer programs.

с ИБС в возрасте >65 лет выявило значительные когнитивные нарушения. В 24% случаев была установлена легкая форма когнитивной дисфункции, в 22% — средняя форма, в 16% — тяжелая форма. Фактически среди пациентов с ИБС в возрасте >65 лет без инсульта в анамнезе распространенность когнитивной дисфункции составила 62% [15].

Золотым стандартом лечения ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий является аортокоронарное шунтирование (АКШ) с искусственным кровообращением (ИК). Этот метод позволяет улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность у пациентов любого возраста и практически любого функционального статуса [16, 17]. Но, как и любой другой вид хирургического вмешательства, АКШ имеет свой перечень осложнений. К наиболее распространенным послеоперационным осложнениям относятся: фибрилляция предсердий (ФП), острая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, посткардиотомный синдром и др. [18]. Однако наиболее распространенным не хирургическим осложнением является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), которая проявляется снижением памяти, внимания, концентрации, критики мышления и ухудшением праксиса [19]. Частота развития данного осложнения после АКШ составляет 47-79%, причем у 42% пациентов приобретает стойкий характер и сохраняется даже спустя 3-5 лет после операции [20, 21].

Основные методы диагностики ПОКД делятся на лабораторные и методы нейропсихологического тестирования. К наиболее распространенным

методам лабораторной диагностики относятся выявление в ликворе глиального фибриллярного кислого протеина, липокалина-2, основного белка миелина; из плазменных биохимических маркеров используют мозговой натрийуретический пептид, грелин, астроцитарный белок S100β и церебральную энлазу (белок NSE) [22]. Данные биомаркеры позволяют определить не только факт повреждения нервной ткани во время операции, но зачастую и степень повреждения, о чем можно судить по их концентрации в ликворе и плазме крови, соответственно. К основным методам нейропсихологического тестирования относятся: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов, таблицы Шульте, Монреальская шкала, тест Mini-Cog (скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений). Каждый из этих методов обладает различной степенью точности и специфичности, однако их различные комбинации позволяют оценить, как степень когнитивного дефицита, так и топику повреждения центральной нервной системы [23].

Несмотря на высокую распространенность ПОКД, зачастую данное осложнение остается недиагностированным ввиду отсутствия четких клинических проявлений. Лабораторные методы диагностики ПОКД имеют высокую стоимость, а нейропсихологические тесты (особенно их комбинации) требуют дополнительных компетенций от лечащего врача и могут занимать большое количество времени, что не позволяет рассматривать эти

методы диагностики как рутинные. Таким образом, поиск доступного, применимого в ежедневной клинической практике диагностического критерия формирования ПОКД остается актуальным.

Цель исследования — разработать математическую модель прогнозирования бинарного исхода "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД" по когнитивным тестам MMSE и FAB для своевременной профилактики когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Исследование проспективное открытое контролируемое. За период 2018–2020 гг включено 180 пациентов, страдающих ИБС со стабильной стенокардией высоких функциональных классов, перенесших реваскуляризацию миокарда методом АКШ в условиях ИК. Возраст больных колебался в пределах 45–73 лет; медиана (Me) возраста составила 62 [интерквартильный размах Q25–Q75: 56–67] лет.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения в исследование считали: осложненный послеоперационный период; наличие сопутствующей клапанной патологии сердца; выраженное снижение фракции выброса левого желудочка (<30%); острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; острый инфаркт миокарда; дисциркуляторная энцефалопатия >I ст.; острую или хроническую почечную недостаточность; печеночную недостаточность; наличие гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий (>60%); признанную в установленном законом порядке недееспособность пациентов; некомплаентность пациента; сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические, иммунокомплексные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения.

Количество мужчин в группе составило 150 (83,3%) человек; женщин — 30 (16,7%) человек. После операции все больные были разделены на 2 группы: 45 пациентов без ПОКД и 135 пациентов с различной степенью когнитивного дефицита. При построении дискриминантной модели исследуемая когорта была разделена на две выборки: анализируемую (обучающую) — 145 пациентов, чьи данные использовали при анализе влияния параметров на дисперсию зависимых (предсказываемых) параметров при помощи оценки лямбда-статистика Уилкса (Wilks' Lambda) и F-статистики с последующим расчетом коэффициентов регрессии для значимых параметров. Точность (чувствительность) построенной модели оце-

нивалась на тестовой (валидационной) выборке, которая составила 35 пациентов. Чувствительность модели по результату обратной классификации (на обучающей выборке) составила 93%, при этом падение чувствительности на тестовой выборке составило всего 7,3% (падение до 85,7%), что является отличным результатом, т.к. основная задача модели — оценка риска возникновения когнитивных осложнений лечения, с которой модель успешно справилась на "неизвестных" для нее данных из тестовой выборки.

Исследование проводилось в 3 этапа: I этап — за 2 дня до оперативного вмешательства; II этап — в процессе операции; III этап — через 7 дней после операции. На I и III этапах оценивали когнитивный статус с помощью тестов FAB, MMSE, теста рисования часов и таблиц Шульце, позволяющих определить такие показатели, как способность к обобщению, речевую активность, динамический праксис, реакции выбора и хватательные рефлексы и др. На II этапе оценивали биохимические показатели: в артериальной крови — уровни лактата и гемоглобина; в венозной крови — pH, парциальное давление углекислого газа (pCO₂, мм рт.ст.) и парциальное давление кислорода (pO₂, мм рт.ст.), а также временные параметры операции: длительность операции, искусственно-го кровообращения (ИК) и аноксии миокарда.

Результаты представлены в виде Me (Q25–Q75). При обработке результатов использовали дискриминантный анализ (ДА), как метод многомерной статистики, реализованный в программном продукте Statistica Basic Academic 13 for Windows. Построение алгоритма математической модели прогнозирования бинарного исхода "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД" выполнено за счет построения новых переменных (линейных комбинаций отобранной части первичных показателей) и оценки их числовых значений. Независимые переменные включались в ДА одновременно.

Результаты

Для оценки вероятности возникновения когнитивных нарушений после АКШ были построены правила прогноза возможной отрицательной динамики показателей MMSE и FAB на основе нескольких количественно измеренных признаков (лактат, гемоглобин, pH, pO₂ и pCO₂), а также временные параметры операции (длительность операции, ИК и аноксии миокарда).

По результатам применения ДА на множестве анализируемых показателей, наиболее ин-

Таблица 1

Результирующая таблица процедуры ДА для оценки вероятности возникновения когнитивных осложнений лечения на основании показателя MMSE

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда	F-исключение (1,104)	p	Толерантность	1-Толерантность (R-Sqr.)
MMSE (1), балл	0,648	0,867	26,782	0,001	0,896	0,103
ФП (1), +/-	0,627	0,895	20,334	0,001	0,911	0,088
Время ИК (2), мин	0,862	0,651	93,518	0,001	0,870	0,129
pO ₂ (2), мм рт.ст.	0,595	0,943	10,417	0,001	0,895	0,104

Примечание: (1) — за 2 дня до оперативного вмешательства, (2) — в процессе операции. ФП — фибрилляции предсердий, MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

Таблица 2

Таблица обратной классификации процедуры ДА для проведения дифференциальной диагностики уровня "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД по MMSE"

Группа	Корректно классифицированные наблюдения, %	Группа с отсутствием отрицательной динамики ПОКД по MMSE, p=0,283	Группа с наличием отрицательной динамики ПОКД по MMSE, p=0,717
С отсутствием отрицательной динамики ПОКД по MMSE	70,5	36,0	15,0
С наличием отрицательной динамики ПОКД по MMSE	93,0	9,0	120,0
Всего	86,6	45,0	135,0

Примечание: ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

Таблица 3

Классификационные функции протокола ДА для MMSE, проведенного в статистической среде STATISTICA

Показатель	Классификационные функции	
	Группа с отсутствием отрицательной динамики ПОКД по MMSE, p=0,283	Группа с наличием отрицательной динамики ПОКД по MMSE, p=0,717
MMSE (1), балл	15,772	15,034
ФП (1), 0/1	-19,358	-15,986
Время ИК (2), мин	0,472	0,418
pO ₂ (2), мм рт.ст.	1,467	1,382
Константа	-305,070	-269,809

Примечание: (1) — за 2 дня до оперативного вмешательства, (2) — в процессе операции. ИК — искусственное кровообращение, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ФП — фибрилляции предсердий, MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

Таблица 4

Результирующая таблица процедуры ДА для оценки вероятности возникновения отрицательной динамики ПОКД на основании показателя FAB

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда	F-исключение (1,177)	p	Толерантность	1-Толерантность (R-Sqr.)
Время ИК (2), мин	0,964	0,926	14,120	0,000	0,949	0,050
pH (2)	0,946	0,944	10,492	0,001	0,949	0,050

Примечание: (2) — в процессе операции. ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 5

Таблица обратной классификации процедуры ДА для проведения дифференциальной диагностики уровня "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД по FAB"

Группа	Корректно классифицированные наблюдения, %	Группа с отсутствием отрицательной динамики ПОКД по FAB, p=0,40	Группа с наличием отрицательной динамики ПОКД по FAB, p=0,60
Группа с отсутствием отрицательной динамики ПОКД по FAB	33,3	24,0	48,0
Группа с наличием отрицательной динамики ПОКД по FAB	80,5	21,0	87,0
Всего:	86,6	45,0	135,0

Примечание: ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, FAB — Frontal Assessment Battery (батарея лобной дисфункции).

формативным для проведения дифференциальной диагностики по тесту MMSE установлен набор переменных: исходное значение результата теста MMSE, наличие ФП, время ИК и pO₂ (таблица 1). Для проведения дифференциальной диагностики уровня "наличие/отсутствие вероятности возник-

новения отрицательной динамики ПОКД" по когнитивным тестам MMSE определены две группы с разной динамикой ПОКД (таблица 2).

Установлена практическая составляющая модели (таблица 3), с демонстрацией переменных (линейных комбинаций отобранной части первичных

Таблица 6

Классификационные функции протокола ДА для FAB,
проведенного в статистической среде STATISTICA

Показатель	Классификационные функции	
	Группа с отсутствием отрицательной динамики ПОКД по FAB, $p=0,40$	Группа с наличием отрицательной динамики ПОКД по FAB, $p=0,60$
Время ИК (2), мин	1,50	1,50
pH (2)	4039,10	4027,30
Константа	-15101,40	-15010,90

Примечания: (2) — в процессе операции. ИК — искусственное кровообращение, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, FAB — Frontal Assessment Battery (батарея лобной дисфункции).

показателей), участвующих в диагностике уровня "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД по MMSE".

По результатам ДА на множестве показателей наиболее информативными для проведения дифференциальной диагностики по результатам теста FAB установлены переменные: время ИК и pH (таблица 4). Данные таблицы 4 свидетельствуют о том, что результаты являются статистически значимыми ($p<0,01$) и характеризуются также удовлетворительной дискриминацией, о чем свидетельствует лямбда Уилкса (λ), принадлежащая интервалу 0-1. Матрица обратной классификации (таблица 5), характеризует качество построенного алгоритма, и содержит информацию о количестве и проценте корректно классифицированных на его основе наблюдений. Практическая составляющая модели (таблица 6) демонстрирует непосредственно правила классификации — новые переменные (линейных комбинаций отобранной части первичных показателей) диагностики уровня "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД по FAB".

Классификация осуществляется путем сравнения результатов сложения констант с результатами умножения входных величин отобранных факторов (MMSE до операции, ФП, время ИК и pO_2) на классификационные коэффициенты каждого из возможных прогнозов. В настоящей работе разработан алгоритм "наличие отрицательной динамики ПОКД по MMSE" (НОДКДММSE).

Дискриминантная функция (ДФ) состояния НОДКДММSE:

$$F_{\text{отр.дин.}} = \text{MMSE}_{\text{до}} \times 15,772 - \text{ФП} \times 19,358 + \text{Время ИК} \times 0,492 + pO_2 \times 1,467 - 305,07,$$

а ДФ состояния "отсутствие отрицательной динамики ПОКД по MMSE" (ООДКДММSE):

$$F_{\text{неотр.дин.}} = \text{MSE}_{\text{до}} \times 15,034 - \text{ФП} \times 19,986 + \text{Время ИК} \times 0,418 + pO_2 \times 1,382 - 269,809,$$

тогда, если

$$F_{\text{отр.дин.}} > F_{\text{неотр.дин.}} \text{ — состояние НОДКДММSE,}$$

$$F_{\text{отр.дин.}} < F_{\text{неотр.дин.}} \text{ — состояние ООДКДММSE.}$$

Согласно результатам FAB, классификация осуществляется путем сравнения результатов сложения констант с результатами умножения входных

величин отобранных факторов (время ИК и pH) на классификационные коэффициенты каждого из возможных прогнозов. Так, в настоящей работе разработан алгоритм "наличие отрицательной динамики ПОКД по FAB" (НОДКДФAB).

ДФ состояния НОДКДФAB:

$$D_{\text{отр.дин.}} = \text{Время ИК} \times 1,5 + \text{pH} \times 4039,1 - 15101,4, \text{ а ДФ состояния "отсутствие отрицательной динамики ПОКД по FAB" (ООДКДФAB):}$$

$$D_{\text{неотр.дин.}} = \text{Время ИК} \times 1,5 + \text{pH} \times 4027,3 - 15010,9, \text{ тогда, если}$$

$$D_{\text{отр.дин.}} > F_{\text{неотр.дин.}} \text{ — состояние НОДКДФAB,}$$

$$D_{\text{отр.дин.}} < F_{\text{неотр.дин.}} \text{ — состояние ООДКДФAB.}$$

Предложенные алгоритмы достаточно просто реализуются при помощи электронных таблиц. Клинический пример № 1, пациент А. ДФ состояния НОДКДММSE принимает значение 269,5; ДФ состояния ООДКДММSE — значение 273,8. В результате сравнения предпочтение отдается состоянию ООДКДММSE.

Клинический пример № 2, пациент С. ДФ состояния НОДКДФAB принимает значение 15422, ДФ состояния ООДКДФAB — значение 15421. В результате сравнения предпочтение отдается состоянию НОДКДФAB.

Обсуждение

Послеоперационная когнитивная дисфункция, характеризующаяся нарушением внимания, концентрации и памяти с возможными долгосрочными последствиями, является частым неврологическим осложнением кардиохирургических вмешательств [17].

Недавние исследования продемонстрировали прямую связь между ИБС и нарушением функции мозга [24]. Когнитивная дисфункция, развившаяся после оперативного вмешательства, описана G Savage в 1887г. Впервые сведения о негативном влиянии анестезиологического пособия во время операции на когнитивный статус были представлены в 1955г Р Bedford в журнале Lancet по результатам ретроспективного исследования 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии. С тех пор представления о механизмах

развития данного осложнения значительно расширились.

Были выявлены основные факторы риска развития ПОКД после общехирургических операций. К ним относятся: пожилой и старческий возраст, метод анестезии (общая анестезия), продолжительность и объем оперативного вмешательства, заболевания сердечно-сосудистой системы и ЦВЗ, алкогольная зависимость, низкий уровень образования, метаболический синдром.

Ottens TH, et al., сравнив в одномоментном исследовании 102 пациентов с ИБС после реваскуляризации с 48 контрольными субъектами, подтвердили, что больные ИБС имели худшие когнитивные функции и больший объем спинномозговой жидкости, что оказалось независимым предиктором плохой когнитивной функции.

Одновариантный анализ показал, что пожилой возраст, женский пол, более высокая частота кровотечений и повышенный послеоперационный уровень креатинина были в большей степени связаны с ПОКД [25].

Говоря о ФР ПОКД после кардиохирургических операций, следует отметить особое значение ИК, которое проводится в условиях управляемой гипотонии и гемодилюции, что является причиной интраоперационной гипоперфузии головного мозга и анемии. Следует отметить, что сложность исследований ПОКД заключается в отсутствии общепринятых определений и золотых стандартов для ее измерения, что иногда приводит к противоречивым результатам. Церебральная гипоперфузия является важным ФР послеоперационных повреждений головного мозга, особенно у пациентов с атеросклерозом из-за вызванного гипоперфузией нарушения клиренса микроэмболов и усугубления ишемического повреждения.

Исследования, в которых изучались бы когнитивные функции пациентов с ИБС, необходимы для лучшего выявления лиц с высоким риском

когнитивного дефицита. Сами условия ИК не являются физиологичными, а их негативное влияние на центральную нервную систему в настоящий момент активно продолжают изучать.

Новым перспективным направлением в этой области являются исследования, направленные изучение прогностических моделей [26]. Следует отметить, что разработка, апробация и, что особенно важно, внедрение в реальную клиническую практику прогностической модели оценки вероятности развития ПОКД у больных ИБС, перенесших АКШ, представляется крайне важной задачей. При этом комплекс патофизиологических и биохимических изменений в организме, их влияние на послеоперационный когнитивный статус, требуют дальнейшего изучения [27]. Кроме того, остается открытым вопрос поиска доступных прогностических критериев формирования ПОКД после операций с ИК. Можно полагать, что математические модели "наличие/отсутствие отрицательной динамики ПОКД" для прогнозирования когнитивных нарушений у пациентов с ИБС, перенесших АКШ, разработанные и представленные в настоящей работе, найдут практическое применение в раннем послеоперационном периоде для своевременной коррекции когнитивного дефицита.

Заключение

Для больных ИБС, перенесших АКШ, разработаны прогностические модели, которые позволяют оценить вероятность развития ПОКД на основании оценки динамики изменения показателей MMSE, в зависимости от наличия у пациента ФП, длительности ИК и pO_2 во время операции, а также динамики изменения показателей FAV, в зависимости от длительности ИК и pH венозной крови во время операции.

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

Литература/References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):9349. doi:10.7759/cureus.9349.
2. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 33231974.
3. Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for chronic non-communicable diseases in outpatient practice. Methodical recommendations for therapists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.
4. 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.
5. Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez MMF, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184244. doi:10.1371/journal.pone.0184244.
6. Knopman DS. Cerebrovascular pathology in cognitive impairment: new (in)sights. *Neurology*. 2012;78(14):1032-3. doi:10.1212/WNL.0b013e31824e8fb4. 2012.
7. Roy E. Cognitive function. In: Gellman MD, Turner JR. (eds) *Encyclopedia of behavioral medicine*. New York: Springer New York. 2013:448-9. ISBN 978-1-4419-1005-9.

8. Trubnikova OA, Tarasova IV, Syrova ID, et al. Personal anxiety as a risk factor for cognitive disorders in patients undergoing direct myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2012;(4):25-9. (In Russ.) Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д. и др. Личностная тревожность как фактор риска когнитивных расстройств у пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда. Российский кардиологический журнал. 2012;(4):25-9.
9. Marchant NL, Reed BR, DeCarli CS, et al. Cerebrovascular disease, β -amyloid, and cognition in aging. Neurobiol Aging. 2012;33(5):1006-25-36. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.001.
10. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. Neurology. 2012;78(14):1043-50. doi:10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
11. Osipova OA, Klyushnikov NI, Gosteva EV, et al. The role of immune inflammation in the development of post-stroke depression in elderly patients. Successes of gerontology. 2021;34(6):841-7. (In Russ.) Осипова О.А., Ключников Н.И., Гостева Е.В. и др. Роль иммунного воспаления в развитии постинсультной депрессии у больных пожилого возраста. Успехи геронтологии. 2021;34(6):841-7.
12. Singh-Manoux A, Sabia S, Lajnef M, et al. History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: The Whitehall II study. Eur Heart J. 2008;29(17):2100-7. doi:10.1093/eurheartj/ehn298.
13. Goruleva MV, Ganenko OS, Kovaltsova RS, et al. Quality of life and psycho-cognitive status of patients undergoing coronary artery bypass grafting. Russian Journal of Cardiology. 2014;(9):68-71. (In Russ.) Горюлева М.В., Ганенко О.С., Ковальцова Р.С. и др. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):68-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-68-71.
14. Syrova ID, Trubnikova OA, Tarasova IV, et al. Effect of preoperative mild cognitive impairment on cerebrovascular events and cognitive status in patients undergoing coronary artery bypass grafting (5-year follow-up). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4519. (In Russ.) Сырова И.Д., Трубникова О.А., Тарасова И.В. и др. Влияние предоперационного умеренного когнитивного расстройства на цереброваскулярные события и когнитивный статус пациентов, перенесших коронарное шунтирование (5-летнее наблюдение). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4519. doi:10.15829/1560-4071-2021-4519.
15. Shavelle RM, Paculdo DR, Strauss DJ, et al. Cognitive impairment and mortality in the Cardiovascular Health Study. J Insur Med. 2009;41(2):110-6.
16. Bhatt DL. CABG the clear choice for patients with diabetes and multivessel disease. Lancet. 2018;391:913-4. doi:10.1016/S0140-6736(18)30424-0.
17. Alekseevich GYu, Rodikov MV, Mozheyko EYu. Problems of cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. Siberian Medical Review. 2015;6:30-2. (In Russ.) Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Можейко Е.Ю. Проблемы когнитивной дисфункции после аортокоронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2015;6:30-2.
18. Dembele A, Pastukhova NK. Perioperative complications of coronary artery bypass grafting depending on the duration of the period from the onset of acute myocardial infarction. International Research Journal. 2015;5(36):59-61. (In Russ.) Дембеле А., Пастухова Н.К. Периоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования в зависимости от длительности периода от начала острого инфаркта миокарда. Международный научно-исследовательский журнал. 2015;5(36):59-61.
19. Pokachalova MA, Silutina MV. Pathophysiological aspects of the development of cognitive impairment against the background of chronic heart failure in elderly patients. Kazan Medical Journal. 2018;99(2):260-4. (In Russ.) Покачалова М.А., Силутина М.В. Патофизиологические аспекты развития когнитивных нарушений на фоне хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. Казанский медицинский журнал. 2018;99(2):260-4.
20. Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. Int J Cardiol. 2019;289:43-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.065.
21. Burkauskas J, Lang P, Bunevičius A, et al. Cognitive function in patients with coronary artery disease: A literature review. J Int Med Res. 2018;46(10):4019-31. doi:10.1177/0300060517751452.
22. Zimnitskaya OV, Mozheyko EYu, Petrova MM. Biomarkers of vascular cognitive dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(3):2677. (In Russ.) Зимницкая О.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2677. doi:10.15829/1728-8800-2021-2677.
23. Dubovskaya SS, Bitchuk ND, Lantukhnova ND. Diagnosis of cognitive dysfunction in the postoperative period. Journal International scientific and practical conference world science. 2017;4(11):44-6. (In Russ.) Дубовская С.С., Битчук Н.Д., Лантухнова Н.Д. Диагностика когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде. Журнал Международная научно-практическая конференция "Мировая наука". 2017;4(11):44-6.
24. Zarudskiy AA, Perutskiy EA, Perutskiy DN. Cognitive dysfunction in elderly and senile patients with chronic systolic heart failure. Scientific results of biomedical research. 2021;7(2):195-201. (In Russ.) Зарудский А.А., Перутская Е.А., Перутский Д.Н. Когнитивная дисфункция у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(2):195-201. doi:10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-10.
25. Habib S, Khan Au, Afridi MI, et al. Frequency and predictors of cognitive decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(8):543-8.
26. Osipova OA, Shekhovtsova LV, Shepel RN, et al. Prediction of electrophysiological myocardial instability in the most acute period of acute coronary syndrome with ST segment elevation as an indicator of the effectiveness of prevention of sudden cardiac death. Preventive medicine. 2021;24(5):81-6. (In Russ.) Осипова О.А., Шеховцова Л.В., Шепель Р.Н. и др. Прогнозирование электрофизиологической нестабильности миокарда в остром периоде острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST как индикатор эффективности профилактики внезапной сердечной смерти. Профилактическая медицина. 2021;24(5):81-6. doi:10.17116/profmed20212405181.
27. Ilitsky AN, Belousov NI, Osipova OA, Fesenko EV. Scientific research in the field of gerontology and geriatrics in the decade of healthy aging (2021-2030). Doctor. 2021;32(6):5-8. (In Russ.) Ильницкий А.Н., Белоусов Н.И., Осипова О.А., Фесенко Э.В. Научные исследования в области геронтологии и гериатрии в десятилетие здорового старения (2021-2030). Врач. 2021;32(6):5-8.

Факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактика ведения инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса

Мальчикова С. В., Трушникова Н. С., Казаковцева М. В., Максимчук-Колобова Н. С.

ФГБОУ ВО "Кировский государственный медицинский университет". Киров, Россия

Цель. Изучить факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактику ведения инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса.

Материал и методы. Из 92 пациентов с ИМ, средний возраст $81,6 \pm 4,2$, сформированы 3 группы: "Синдром старческой астении (ССА)" — 35 (38,0%), "Преастения" — 16 (17,4%) и "Без ССА" — 41 (44,6%). Опросники: "Возраст не помеха", краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA), индекс Бартел, шкала Ловтона, тест равновесия, скорости ходьбы, "Встань и иди", динамометрия, краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), тест рисования часов, гериатрическая шкала депрессии.

Результаты. Шанс выявления у пациента ССА выше при наличии ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², перенесенном инсульте, наличии сердечной недостаточности. При возникновении клинических проявлений острого коронарного синдрома (ОКС) больные без ССА раньше обращались за помощью (в первые 2 ч — 26,8% пациентов ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$)). Большинство пациентов с преастенией и ССА вызвали медицинскую помощь позднее, но в первые 12 ч — 68,8 и 74,3%, соответственно ($\chi^2=15,6$, $p=0,012$). Частота проведения тромболизиса — 23,2%, чрескожного коронарного вмешательства — 30,4% и не зависела от гериатрического статуса. Шансы обнаружить многососудистое поражение выше у пациентов с мальнутрицией или риском ее развития. Основные показатели гемодинамики, эхокардиографии, лабораторные показатели у па-

циентов с ИМ не зависели от гериатрического статуса. Согласно оценке STOPP/START — критериев больные с ССА чаще получали в стационаре нерекомендованные лекарства.

Заключение. ССА у пациентов с ИМ был ассоциирован с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, более поздним обращением за медицинской помощью и более частым использованием нерекомендованных лекарственных средств.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гериатрический статус, синдром старческой астении, факторы сердечно-сосудистого риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/08-2022

Рецензия получена 17/08-2022

Принята к публикации 19/11-2022



Для цитирования: Мальчикова С. В., Трушникова Н. С., Казаковцева М. В., Максимчук-Колобова Н. С. Факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактика ведения инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3376. doi:10.15829/1728-8800-2023-3376. EDN GBXVPJ

Cardiovascular risk factors, clinical manifestations and management of myocardial infarction in elderly and long-living patients depending on geriatric status

Malchikova S. V., Trushnikova N. S., Kazakovtseva M. V., Maksimchuk-Kolobova N. S.
Kirov State Medical University. Kirov, Russia

Aim. To study cardiovascular risk factors, clinical manifestations and management of myocardial infarction (MI) in elderly and long-living patients depending on geriatric status.

Material and methods. Out of 92 patients with MI (mean age, $81,6 \pm 4,2$), 3 following groups were formed: "frailty" — 35 (38,0%), "prefrailty" — 16 (17,4%), and "no frailty" — 41 (44,6%). The following questionnaires were used: Age Is Not a Hindrance, Mini Nutritional Assessment (MNA), Barthel Index for Activities of Daily Living, Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale, balance test, Gait Speed Test, Timed Up and Go test, grip test, Mini Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test, Geriatric Depression Scale.

Results. Frailty probability in patients is higher in the presence of obesity, type 2 diabetes, a decrease in glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m², a stroke, and heart failure. In the event of clinical manifestations of acute coronary syndrome (ACS), patients without frailty sought medical assistance earlier (in the first 2 hours — 26,8% of patients ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$)). Most patients with prefrailty and frailty called an ambulance later, but in the first 12 hours — 68,8 and 74,3%, respectively ($\chi^2=15,6$, $p=0,012$). The prevalence of thrombolysis is 23,2%, percutaneous coronary intervention — 30,4% and did not depend on geriatric status. The probability of multivessel disease is higher in patients with or at risk of malnutrition. The main hemodynamic parameters,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: malchikova@list.ru

[Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Трушникова Н. С. — врач, ORCID: 0000-0002-9627-3315, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Максимчук-Колобова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры семейной медицины, ORCID: 0000-0001-9840-7033].

echocardiography, laboratory parameters in patients with MI did not depend on geriatric status. According to the STOPP/START criteria, frail patients with more often received nonrecommended in-hospital medicines.

Conclusion. Frailty in patients with MI was associated with multiple cardiovascular risk factors, later medical assistance, and more frequent non-recommended treatment.

Keywords: myocardial infarction, geriatric status, frailty, cardiovascular risk factors.

Relationships and Activities: none.

Malchikova S.V.* ORCID: 0000-0002-2209-9457, Trushnikova N.S. ORCID: 0000-0002-9627-3315, Kazakovtseva M.V. ORCID: 0000-0002-0981-3601, Maksimchuk-Kolobova N.S. ORCID: 0000-0001-9840-7033.

*Corresponding author:
malchikova@list.ru

Received: 02/08-2022

Revision Received: 17/08-2022

Accepted: 19/11-2022

For citation: Malchikova S.V., Trushnikova N.S., Kazakovtseva M.V., Maksimchuk-Kolobova N.S. Cardiovascular risk factors, clinical manifestations and management of myocardial infarction in elderly and long-living patients depending on geriatric status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3376. doi:10.15829/1728-8800-2023-3376. EDN GBXVPJ

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — ИМ с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ЛС — лекарственные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССА — синдром старческой астении, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Текущие руководящие принципы не содержат конкретных рекомендаций для пациентов старших возрастных групп в отношении тактики ведения острого коронарного синдрома из-за недостатка доказательств.
- Синдром старческой астении является независимым предиктором смерти и нежелательных явлений у пациентов с острым коронарным синдромом.

Что добавляют результаты исследования?

- Понимание необходимости изучения реальной практики ведения пациентов с инфарктом миокарда с учетом гериатрического статуса.
- Гериатрическая оценка позволяет выделить группу высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, в т.ч. инфаркта миокарда, для своевременной коррекции факторов риска, профилактики позднего обращения за медицинской помощью, выбора стратегии и более тщательного выбора лекарственных средств с учетом вероятности синдрома старческой астении.

Key messages

What is already known about the subject?

- Current guidelines do not provide specific recommendations for older patients in the management of acute coronary syndromes due to lack of evidence.
- Frailty is an independent predictor of death and adverse events in patients with acute coronary syndrome.

What might this study add?

- Studying the real practice of managing patients with myocardial infarction, taking into account the geriatric status, is required.
- Geriatric assessment makes it possible to identify a group at high risk of cardiovascular events, including myocardial infarction, for the timely modification of risk factors, the prevention of delay in seeking help, the choice of treatment plan, and a more careful selection of drugs, taking into account the likelihood of frailty.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ), являясь одним из наиболее серьезных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность которого увеличивается с возрастом, заслуживает особого внимания [1]. Достижения в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) позволили снизить частоту острого коронарного синдрома (ОКС) и отсрочить начало инцидента. Среди пациентов, умирающих вследствие болезней сердечно-сосудистой системы, >80% — старше 65 лет, ~60% — старше 75 лет [2].

Предыдущие исследования показали, что пациенты с ИМ старшего возраста подвергаются более высокому риску смерти, кровотечения и осложнений независимо от лечения [3]. Однако с разработкой и внедрением новых антитромботических препаратов, технологий и устройств результаты у пациентов пожилого и старческого возраста улучшились [4]. Вместе с тем, текущие руководящие принципы не содержат конкретных рекомендаций для пациентов старших возрастных групп в отношении тактики ведения ОКС из-за недостатка доказательств. Для стратификации риска ОКС в этой

популяции в последние годы предлагается учитывать гериатрические синдромы [5]. Синдром старческой астении (ССА) — это потеря физиологических резервов, которая приводит к нарушениям гомеостаза после стрессовых событий и вызывает уязвимость к неблагоприятным исходам, таким как падения, госпитализации или смертность. Примером стрессового события является ИМ. Согласно текущим исследованиям и обзорам литературы, ССА нередко встречается у пожилых людей с ОКС [6-8]. Распространенность ССА колеблется от 5 до 82,4% и составляет в среднем 31,5% [9], по данным исследования "Хрусталь" — от 14,1 до 21,7% в зависимости от применяемой модели диагностики ССА [10]. Кроме того, ССА является независимым предиктором смерти и нежелательных явлений у пациентов с ОКС [11].

С 10.02.2020г в России стартовал регистр "Рекорд 80+" с целью получения информации о ведении пациентов с ОКС >80 лет, включая клинические, функциональные и лабораторные показатели, особенности терапии, исходы и осложнения реваскуляризации. Однако результаты исследования пока не опубликованы. Поскольку знания о выборе стратегии лечения и соответствующих результатах у пациентов старческого возраста ограничены, изу-

чение реальной практики ведения, в т.ч. с учетом гериатрического статуса, является актуальным.

Цель — изучить факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), клинические проявления и тактику ведения ИМ у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гериатрического статуса.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование включено 92 пациента, перенесших ИМ, из них 59 (64,1%) женщин и 33 (35,9%) мужчин, в возрасте от 75 до 93 лет (средний возраст $81,6 \pm 4,2$). Критерии включения в исследование: возраст от 75 лет, наличие документированного диагноза ИМ (на основании общепринятых критериев клинической картины, данных электрокардиограммы, теста на тропонин), наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: несогласие участвовать в исследовании. В настоящей публикации представлены результаты исходной клинико-функциональной и гериатрической оценки, лечебной тактики в стационаре. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО "Кировский государственный медицинский университет" (выписка из протокола № 14-06 от 16.04.2018г).

Оценка гериатрического статуса проводилась кардиологом с учетом имеющихся рекомендаций [12] не ранее 10 дня от момента госпитализации. Для скрининга ССА использовали валидированный опросник "Возраст не

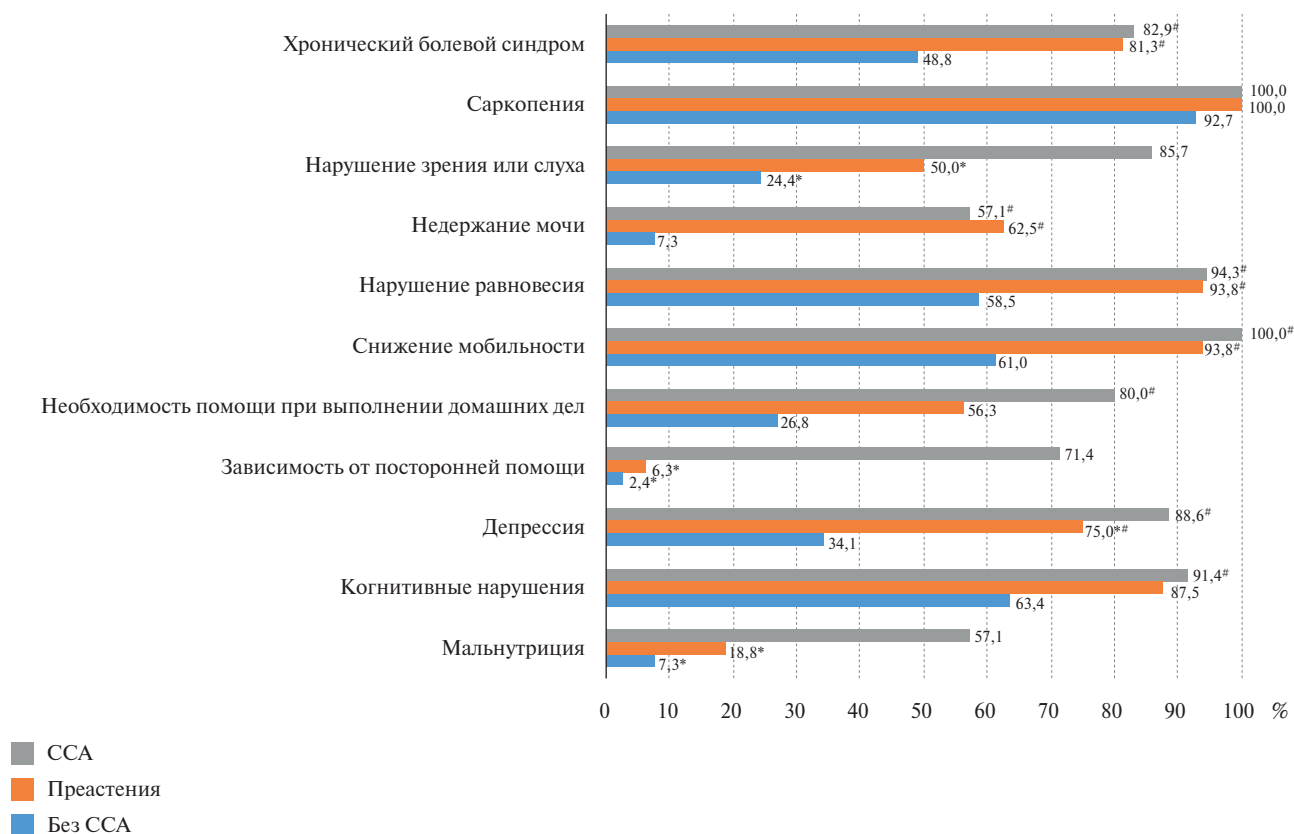


Рис. 1 Гериатрические синдромы у пациентов с ИМ.

Примечание: % — число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; * — различия с группой "ССА" статистически значимы, [#] — различия с группой "Без САА" статистически значимы. ССА — синдром старческой астении.

Таблица 1

Факторы ССР и ССЗ у пациентов с ИМ старческого возраста и долгожителей (n=92)

Показатель	Без ССА (n=41)	Преастения (n=16)	ССА (n=35)
Курение, n (%)	2 (4,9)	—	—
Курение в прошлом, n (%)	12 (29,3)	—	3 (8,6) [#]
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±4,2	28,6±3,9	28,7±4,3 [#]
Ожирение, n (%)	8 (19,5)	6 (37,5)	17 (48,6) [#]
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (97,6)	16 (100)	34 (97,1)
СД, n (%)	7 (17,1)	5 (31,3)	16 (45,7) [#]
Гиперхолестеринемия, n (%)	16 (39,0)	6 (37,5)	16 (45,7)
СКФ СКD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	16 (39,0)	11 (68,8)	30 (85,7) [#]
Анемия, n (%)	17 (41,5)	7 (43,8)	20 (57,1)
Анамнез инсульта, n (%)	3 (7,3)	2 (12,5)	9 (25,7)
Переменяющаяся хромота, n (%)	6 (14,6)	3 (18,8)	8 (22,9)
Значимый атеросклероз БЦА, n (%)	9 (22,0)	6 (37,5)	7 (20,0)
ФП, n (%)	9 (22,0)	4 (25,0)	12 (34,3)
Анамнез ИМ, n (%)	12 (29,3)	7 (43,8)	18 (51,4)
ХСН по стадиям болезни:			
I стадия	24 (58,5)	6 (37,5)	6 (17,1)
IIa стадия	15 (36,6)	10 (62,5)	26 (74,3)
IIb стадия	2 (4,9)	—	3 (8,6)
ХСН по выраженности симптомов:			
I ФК	24 (58,5)	6 (37,5)	6 (17,1)
II ФК	11 (26,8)	10 (62,5)	18 (51,4)
III ФК	6 (14,6)	—	11 (31,4)

Примечание: n — число больных; % — число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе, М±SD — среднее значение ± стандартное отклонение, [#] — различия с группой "Без ССА" статистически значимы, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс по NYHA (New-York Heart Association), ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Вероятность выявления ССА при определенных факторах ССР и ССЗ

Показатель	Без ССА (n=57)	ССА (n=35)	ОШ	95% ДИ
СКФ СКD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ²	27	30	6,7	2,3-19,6
ХСН IIa, IIb стадия	27	29	5,4	1,9-14,9
ХСН III ФК	6	11	3,9	1,3-11,8
Анамнез инсульта	9	5	3,6	1,1-11,8
СД	12	16	3,2	1,3-7,9
Ожирение	14	17	2,9	1,2-7,1

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

помеха". При результате 3-4 балла проводили краткую батарею тестов физического функционирования и тест Мини-Ког. Были сформированы 3 группы: "ССА" — 35 (38,0%) пациентов с ИМ, "преастения" — 16 (17,4%) человек и "без ССА" — 41 (44,6%). Опросники: "Возраст не помеха", краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA), индекс Бартел, шкала Лоттона, тест равновесия, скорости ходьбы, "Встань и иди", динамометрия, краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), тест рисования часов, гериатрическая шкала депрессии. Данные амбулаторных карт, историй болезни и опросников занесли в разработанные структурированные карты.

Для статистических расчетов использовали Statistica 10 for Windows (StatInc., США). Для межгрупповых сравнений использовали U-тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса для количественных и порядковых переменных; анализ таблиц сопряженности, критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса или двусторонний точный тест Фишера (при необходимости) для качественных переменных. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовалось отношение шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ (при сравнении двух групп), $p < 0,017$ (при сравнении трех групп) [13].

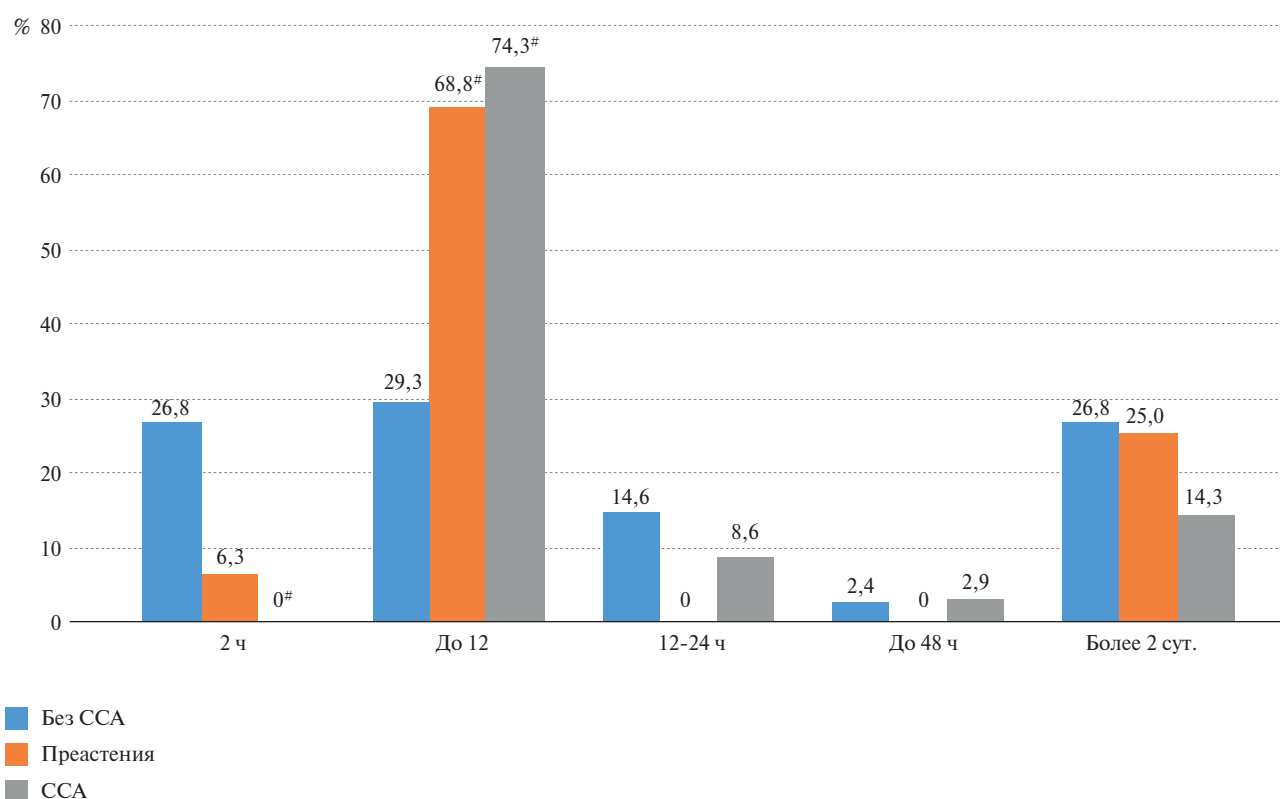


Рис. 2 Распределение пациентов с ИМ по срокам обращения за медицинской помощью в зависимости от гериатрического статуса. Примечание: % — число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; [#] — различия с группой "Без ССА" статистически значимы. ССА — синдром старческой астении.

Результаты

Анализ доменов гериатрического статуса показал, что у пациентов на момент осмотра имеют место различные гериатрические синдромы и дефициты (рисунок 1). В группе "ССА" выявлено максимальное количество нарушений со стороны гериатрического статуса. У пациентов с преастиениями достоверно чаще, чем в группе "Без ССА" встречались хронический болевой синдром ($p=0,038$), недержание мочи ($p=0,000$), депрессия ($p=0,008$), нарушение мобильности ($p=0,022$) и равновесия ($p=0,011$).

Анализ анамнеза, результатов объективного осмотра и дополнительных методов обследования позволили выявить основные факторы ССР и имеющиеся ССЗ у пациентов, включенных в исследование (таблица 1).

Пациенты с ССА реже курили в прошлом ($p=0,049$). Однако среди них чаще регистрировались ожирение ($p=0,014$) и, соответственно, больший индекс массы тела ($p=0,001$), сахарный диабет (СД) 2 типа ($p=0,012$) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² ($p=0,001$).

Для поиска факторов, ассоциированных с ССА, всех обследуемых распределили на 2 группы: 1) пациенты с ССА ($n=35$); 2) пациенты без ССА ($n=57$), в эту группу объединили пациентов без ССА и с пре-

астенией. В таблице 2 представлены только те факторы риска и ССЗ, которые имеют прямую связь с вероятностью развития ССА. Как следует из таблицы 2, шансы обнаружить ожирение, СД 2 типа, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², инсульт в анамнезе, симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ССА выше в несколько раз.

При возникновении ОКС боль за грудиной отмечали большинство пациентов — 36 (87,8%) без ССА, 14 (87,5%) с преастиениями и 32 (91,4%) с ССА. Как эквиваленты болевого синдрома выступали: одышка, синкопе, слабость и боли в животе.

Установлено, что 2/3 пациентов чаще обращались за помощью в первые сут. от начала клинических проявлений ОКС (рисунок 2). При этом больные без ССА раньше обращались за помощью (в первые 2 ч — 26,8% пациентов ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$)). Большинство пациентов с преастиениями и ССА вызвали медицинскую помощь позднее, но 68,8 и 74,3%, соответственно, в первые 12 ч ($\chi^2=15,6$, $p=0,012$).

Тип ИМ не зависел от гериатрического статуса (таблица 3). Среди осложнений ИМ: у 1 (2,4%) без ССА и 2 (5,7%) с ССА пациентов — развитие полной атриовентрикулярной блокады, требующей имплантации временного электрокардиостимулятора; у 2 (5,7%) с ССА — рецидив ИМ, а также у 1 (2,9%) — острое повреждение почек. Нарушения

Таблица 3

Характеристика ИМ у пациентов в зависимости от гериатрического статуса (n=92)

Показатель	Без ССА (n=41)	Преастения (n=16)	ССА (n=35)
ИМпST, n (%)	17 (41,5)	8 (50,0)	18 (51,4)
ИМбпST, n (%)	24 (58,5)	8 (50,0)	17 (48,6)
Сердечная недостаточность, Killip, n (%) I/II/III/IV	36 (87,8)/3 (7,3)/2 (4,9)*/-	13 (81,2)/2 (12,5)/0*/1 (6,3)	24 (68,6)/3 (8,6)/8 (22,9)/-
Осложнения, n (%)	4 (9,8)	4 (25,0)	9 (25,7)
Тромболизис, n (%)	4 (9,8)	1 (6,3)	5 (14,3)
КАГ, n (%)	28 (68,3)	10 (62,5)	19 (54,3)
ЧКВ, n (%)	13 (31,7)	2 (12,5)	13 (37,1)
1 стент без л/п	8 (19,5)	2 (12,5)	9 (25,7)
2 стента без л/п	5 (12,2)	0	4 (11,4)

Примечание: % — число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе, * — различия с группой "ССА" статистически значимы. л/п — лекарственное покрытие, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ССА — синдром старческой астении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Сравнительная характеристика ангиографии КА у пациентов с ИМ в зависимости от гериатрического статуса (n=57)

Параметр	Без ССА (n=28)	Преастения (n=10)	ССА (n=19)
Нет ангиографически значимых поражений КА, n (%)	1 (3,6)	2 (20,0)	2 (10,5)
1 или 2 КА, n (%)	10 (35,7)	1 (10,0)	4 (21,1)
3 и более КА, n (%)	17 (60,7)	7 (70,0)	13 (68,4)
Поражение ствола ЛКА, n (%)	7 (25,0)	5 (50,0)	2 (10,5)
Поражение ПКА, n (%)	21 (75,0)	8 (80,0)	14 (73,7)

Примечание: n — число больных, которым была проведена КАГ, % — число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе. КА — коронарная артерия, ЛКА — левая КА, ПКА — правая КА, ССА — синдром старческой астении.

ритма сердца — фибрилляция предсердий (ФП) возникла у 3 (7,1%) в группе "Без ССА" и у 4 (11,4%) в группе "ССА". Наряду с регистрацией данной аритмии у 3 (18,8%) пациентов с преастенией, у 1 (6,3%) ИМ осложнился фибрилляцией желудочков.

Частота выполнения тромболизиса при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) не превышала 14,3%. Коронароангиография (КАГ) проведена у 57 (62,0%) пациентов. Причинами невыполнения КАГ стал отказ самих пациентов в 12,3% случаев и невозможность ее проведения по причине выраженного снижения СКФ в 8,8%. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) осуществлено у 28 (30,4%) пациентов с использованием 1 или 2 стентов без лекарственного покрытия. ЧКВ не было проведено чаще всего из-за многососудистого поражения коронарного русла и высокого периоперационного риска.

Ангиографические показатели пациентов представлена в таблице 4. По данным КАГ значимых различий между группами выявлено не было. Однако при проведении дополнительного анализа оказалось, что шансы обнаружить многососудистое поражение выше у пациентов с мальнутрицией или ее опасностью — ОШ 5,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1-26,8.

Основные показатели гемодинамики, эхокардиографии, лабораторные показатели у пациентов с ИМ не зависели от гериатрического статуса.

Всем пациентам оказывалась помощь по стандарту ведения ОКС. При анализе лекарственной терапии в стационаре было выявлено, что лишь 76% пациентам были назначены ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, причем у 2 пациентов причиной этому послужила почечная недостаточность (острое повреждение почек и хроническая болезнь почек 5 стадия) и у 3 человек — гипотензия; абсолютных противопоказаний к назначению лекарственных препаратов данных групп среди других пациентов не установлено. В структуре назначений широко представлены статины — 100%, β -блокаторы — 88,0%, блокаторы кальциевых каналов — 66,3%, петлевые диуретики — 44,6%. Большинству больных (96,7%) были назначены парентеральные антикоагулянты, внутривенную терапию нитратами получили 29,3% больных и 23,9% перорально, морфин в качестве обезболивания использовали в 19,6% случаев.

При анализе групп по проводимой терапии в стационаре статистически значимых различий не выявлено, кроме более частого использования петлевых диуретиков у пациентов с ССА — 62,9% vs 34,1% в группе "Без ССА" и 31,3% в группе "Преастения" ($\chi^2=6,24$, $p=0,013$).

В гериатрической практике одним из наиболее часто используемых инструментов для оптимизации фармакотерапии, предотвращения потенци-

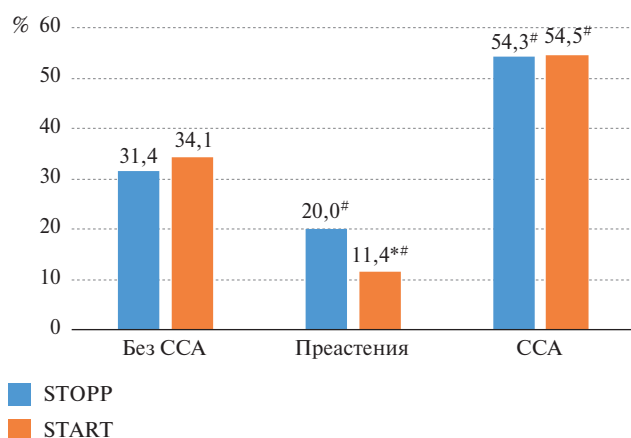


Рис. 3 STOPP/START-критерии у больных ИМ в зависимости от гериатрического статуса.

Примечание: % — число назначений в процентном отношении к общему количеству STOPP/ START-критериев, * — различия с группой "САА" статистически значимы, [#] — различия с группой "Без САА" статистически значимы. САА — синдром старческой астении.

ально некорректного назначения лекарственных средств (ЛС) пациентам пожилого и старческого возраста и сокращения риска нежелательных побочных реакций являются STOPP/START-критерии. Количество пациентов, которым были назначены 37 потенциально нерекомендованных ЛС, составило 29 (31,5%). Количество пациентов, которым не были назначены рекомендованные 44 ЛС — 37 (40,2%). Наиболее частые выявленные STOPP-критерии: 1) петлевые диуретики при отсутствии клинических признаков ХСН при сопутствующем недержании мочи могут усилить недержание (35,1%); 2) вазодилататоры при гипотензии повышают риск синкопе и падений (43,2%); 3) нестероидные противовоспалительные средства с антикоагулянтами или антиагрегантами без ингибитора протонной помпы (21,6%). Наиболее частые выявленные START критерии: 1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента после острого ИМ (50,0%); 2) варфарин при ФП (31,8%).

При сопоставлении STOPP/START-критериев в группах в зависимости от гериатрического статуса (рисунок 3) было выявлено, что пожилые больные ИМ и с САА чаще получали в стационаре нерекомендованные лекарства по сравнению с пациентами без признаков САА ($\chi^2=10,1$, $p=0,002$) и при преастении ($\chi^2=20,9$, $p=0,001$). Несмотря на то, что у 31,4% пациентов с САА были показания к использованию петлевых диуретиков, у 20% пациентов назначения ЛС этого класса можно было избежать. Это же касается избыточного применения вазодилататоров в этой группе. Напротив, бережное, медленное титрование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инициирова-

ние приема оральных антикоагулянтов упущено у 28,6% и 25,8%, соответственно.

Обсуждение

Связь между САА и ССЗ является двунаправленной, потому что САА связан с повышенным риском ССЗ, в т.ч. ИБС и ХСН, и смерти от них [14].

Установлена связь данного синдрома и с различными факторами риска ИБС, такими как концентрация гомоцистеина крови, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, СД, курение, абдоминальное ожирение [7, 15, 16]. Нейроиммунэндокринный провоспалительный статус также претерпевает изменения у пациентов старших возрастных групп при присоединении САА. Развитие возраст-специфичной астенизации достоверно ассоциировано с повышением содержания цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [17]. По данным ряда исследований у пациентов с ОКС и САА чаще в анамнезе имелись артериальная гипертензия, инсульт, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и ФП [8, 18]. В настоящем исследовании также среди пациентов с САА преобладали пациенты с множественными ФР — ожирением, СД 2 типа и снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Авторы другого исследования выявили, что у пациентов без САА распространенность ожирения I-III ст. (суммарно) оказалась достоверно выше ($p<0,05$), чем у пациентов с САА (65 vs 45%). Известно, что потеря веса является одним из основных симптомов САА, поэтому ожирение II-III ст., как правило, не встречается у пациентов с этим гериатрическим синдромом [19].

Наличие САА оказывает влияние на своевременность обращения за медицинской помощью. Так, при возникновении ОКС 24,4% пациентов без САА обращаются к врачу в первые 2 ч, а большинство пациентов с преастенией и САА в промежутке между 2 и 12 ч после проявления клинических признаков. Согласно исследованию Corsini F, средний интервал между появлением симптомов и поступлением в отделение неотложной кардиологии составлял 9 ч у пожилых людей (≥ 75 лет) по сравнению с 4,5 ч в группе пациентов 50-70 лет [20]. Это связывают с особенностями клинической картины. Боль в груди присутствует у 40% людей >85 лет по сравнению с $\sim 80\%$ у лиц <65 лет [21]. У пожилых людей обычно наблюдаются вегетативные симптомы, включая одышку (49,3%), потоотделение (26,2%), тошноту и рвоту (24,3%), а также предобморочное состояние и обморок (19,1%) [22]. В настоящем исследовании боль за грудиной отмечали большинство пациентов, вне зависимости от гериатрического статуса. Логистический регрессионный анализ, проведенный в общей выборке из 958 пациентов, также не показал взаимосвязи

индекса типичности болевого синдрома при ОКС с возрастом [23]. Вместе с тем, промедление в оказании неотложной помощи по причине сложностей диагностики или позднего обращения способствует увеличению частоты осложнений и госпитальной смертности.

Частота проведения тромболизиса была невысокой — 23,2% от числа ИМпСТ и не зависела от гериатрического статуса. Уже >20 лет назад в результатах метаанализа 9 крупных рандомизированных клинических исследований, каждое из которых включало >1000 пациентов (всего 58600), тромболитическая терапия при ИМ подтвердила пользу у пожилых людей [24]. С другой стороны, пациенты старческого возраста, получающие лечение тромболитами, имеют высокий риск геморрагических осложнений, особенно внутричерепных кровотечений, а также риск разрыва сердца. В Канадском региональном регистре ИМ в 2015г, обнаружено, что среди больных в возрасте ≥ 75 лет частота внутричерепных кровотечений после тромболитической терапии с использованием современных препаратов составила 1,9% [25]. Недавно было показано, что фармакоинвазивная стратегия была такой же полезной, как первичное ЧКВ, и могла спасти 2 из 3 неотложных процедур пожилым людям (>75 лет) [26].

КАГ была проведена у 62,0% пациентов, включенных в исследование. Причинами невыполнения КАГ стал отказ самих пациентов и невозможность ее проведения по причине выраженного снижения СКФ. Однако наиболее интересной находкой представляется корреляция проявлений старческой астении с данными КАГ. Выявлено, что шансы обнаружить многососудистое поражение при проведении КАГ выше у пациентов с такими гериатрическими синдромами, как опасность недоедания и мальнутриция (ОШ 5,4; 95% ДИ: 1,1-26,8). Эти данные в определенной степени согласуются с работой, авторы которой продемонстрировали, что у пациентов с ССА чаще встречалось многососудистое поражение или стеноз ствола левой КА, чем у больных с преастицией или без ССА — 74 vs 68 и 60%, соответственно ($p=0,019$) [27].

ЧКВ выполнено у 30,4% с использованием 1 или 2 стентов без лекарственного покрытия, причинами невозможности процедуры чаще всего были многососудистое поражение коронарного русла и высокий периперационный риск. Частота проведения процедур не зависела от гериатрического статуса. В другом исследовании пациенты с ОКС и ССА реже подвергались ЧКВ — 41,7 vs 58,3% ($p=0,003$) [28]. Интересно, что, хотя пациенты с ССА реже получали инвазивные вмешательства, такие как ЧКВ и аортокоронарное шунтирование, их больничная смертность была ниже, если у них были эти вмешательства, а не их отсутствие — ОШ

0,59, 95% ДИ: 0,55-0,63 для ЧКВ; ОШ 0,77, 95% ДИ: 0,65-0,93 для аортокоронарного шунтирования [29].

У пациентов с ССА в исследовании, охватившем 7398572 пациентов с ОКС [30], было значительно больше кровотечений, сосудистых осложнений, случаев внутрибольничного инсульта и внутрибольничной смерти. Этим пациентам реже делали КАГ — 31,0, 54,8 и 70,9% в группах с ССА, преастицией, без ССА, и ЧКВ — 42,9, 21,0 и 14,6%, соответственно. Среди пациентов, перенесших ЧКВ, пациенты с ССА имели более высокие риски внутрибольничной смерти — ОШ 9,91; 95% ДИ: 7,17-13,71, и кровотечения — ОШ 4,99; 95% ДИ: 3,82-6,51.

В последние годы было опубликовано много исследований с использованием STOPP/START-критериев для оценки адекватности назначения ЛС в различных условиях, таких как первичная медико-санитарная помощь, центры социального здоровья, дома престарелых и больницы [31, 32]. Кроме того, в нескольких исследованиях были выявлены факторы, связанные с назначением потенциально нерекомендованных ЛС, такие как полипрагмазия, количество заболеваний или возраст, а также связь с клиническими исходами, такими как госпитализация или смертность [33, 34].

Количество пациентов, которым были назначены потенциально нерекомендованные ЛС, составило 29 (31,5%) человек. Напротив, в многоцентровом проспективном когортном исследовании, включившем 800 пожилых пациентов [35], поступивших в стационар с обострением хронических заболеваний, у 603 (81,5%, 95% ДИ: 78,5-84,1) было зарегистрировано, по крайней мере, одно потенциально ненадлежащее назначение.

Что касается потенциального упущения при назначении ЛС, то, они были выявлены у 37 (40,2%) пациентов в нашем исследовании. Это согласуется с результатами вышеупомянутой работы [35], в которой доля пациентов, которым не были назначены рекомендованные ЛС, составила 35,5%.

Ограничением исследования является относительно небольшое количество испытуемых.

Заключение

Таким образом, ССА у пациентов с ИМ был ассоциирован с множественными факторами сердечно-сосудистого риска, более поздним обращением за медицинской помощью и более частым использованием нерекомендованных лекарственных средств, усиливающих проявления гериатрических синдромов.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):4952. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952.
- Ryzhkova YD, Kanareykina EV, Atabegashvili MR, et al. Acute coronary syndrome in elderly: aspects of patient management. Klinitsist = The Clinician. 2019;13:19-26. (In Russ.) Рыжкова Ю.Д., Канарейкина Е.В., Атабегашвили М.Р. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов. Клиницист. 2019;13(1-2):19-26. doi:10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-19-26.
- Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, et al. Clinical outcome after acute coronary syndrome in Japanese patients: an observational cohort study. J Cardiol. 2010;55(1):69-76. doi:10.1016/j.jjcc.2009.08.007.
- Peiyuan H, Jingang Y, Haiyan X, et al. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in Patients ≥ 75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. PLoS One. 2016;11(11):e0165672. doi:10.1371/journal.pone.0165672.
- Montilla Padilla I, Martín-Asenjo R, Bueno H. Management of Acute Coronary Syndromes in Geriatric Patients. Heart Lung Circ. 2017;26(2):107-13. doi:10.1016/j.hlc.2016.07.008.
- Chung KJNC, Wilkinson C, Veerasamy M, et al. Frailty Scores and Their Utility in Older Patients with Cardiovascular Disease. Interv Cardiol. 2021;16:e05. doi:10.15420/icr.2020.18.
- Sedova EV, Paleev FN, Kozlov KL, Korshun EI. Vliyaniye ostrogo koronarnogo sindroma na formirovaniye i progressirovaniye sindroma starcheskoj astenii. Klinicheskaya gerontologiya. 2017;3-4:23-31. (In Russ.) Седова Е.В., Палеев Ф.Н., Козлов К.Л., Коршун Е.И. Влияние острого коронарного синдрома на формирование и прогрессирование синдрома старческой астении. Клиническая геронтология. 2017;3-4:23-31.
- Soselia NN, Bagmanova NH, Villevalde SV, et al. Manifestations of senile asthenia syndrome in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. Bulletin of RUDN Medicine. 2018;2(22):141-7. (In Russ.) Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом. Вестник РУДН Медицина. 2018;2(22):141-7. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147.
- Bebb O, Smith FG, Clegg A, et al. Frailty and acute coronary syndrome: A structured literature review. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018;7(2):166-75. doi:10.1177/2048872617700873.
- Turusheva AV, Frolova EV, Bogdanova TA. The prevalence of frailty, measured with different diagnostic tools, and autonomy decline: Results of the Crystal study. Russian Family Doctor. 2021;1(25):35-43. (In Russ.) Турушева А.В., Фролова Е.В., Богданова Т.А. Распространенность синдрома старческой астении и его влияние на функциональный статус в зависимости от используемой диагностической модели: результаты исследования "Хрусталь". Российский семейный врач. 2021;1(25):35-43. doi:10.17816/RFD61632.
- Nowak W, Kowalik I, Kuzin M, et al. Comparison of the prognostic value of frailty assessment tools in patients aged ≥ 65 years hospitalized in a cardiac care unit with acute coronary syndrome. J Geriatr Cardiol. 2022;19(5):343-53. doi:10.11909/j.issn.1671-G.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, 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.
- Narkevich AN, Vinogradov KA, Grjibovski AM. Multiple Comparisons in Biomedical Research: the Problem and its Solutions. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2020;10:55-64. (In Russ.) Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения. Экология человека. 2020;10:55-64. doi:10.33396/1728-0869-2020-10-55-64.
- Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. Ageing Res Rev. 2017;35:63-73. doi:10.1016/j.arr.2017.01.003.
- Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. BMC Geriatr. 2018;18(1):264. doi:10.1186/s12877-018-0955-4.
- Eruslanova KA, Matchekhina LV, Dudinskaya EN, et al. Lipid and glucose metabolism in centenarians: risk factors of cardiovascular diseases and frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;4:294-304. (In Russ.) Ерусланова К.А., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. и др. Состояние липидного и углеводного обмена у столетних пациентов: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома старческой астении. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;4:294-304. doi:10.37586/2686-8636-4-2020-294-304.
- García-Blas S, Bonanad C, Fernández-Cisnal A, et al. Frailty Scales for Prognosis Assessment of Older Adult Patients after Acute Myocardial Infarction. J Clin Med. 2021;10(18):4278. doi:10.3390/jcm10184278.
- Khmelnitsky A, Prashchayev K, Elistratov D. The features of neuroimmune endocrine and geriatric status in patients with coronary artery disease scheduled coronary artery bypass surgery. Vrach. 2019;30(7):46-9. (In Russ.) Хмельницкий А., Процаев К., Елистратов Д. Особенности нейроиммунноэндокринного и гериатрического статусов у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым показано плановое аортокоронарное шунтирование. Врач. 2019;30(7):46-9. doi:10.29296/25877305-2019-07-09.
- Titova NE, Semionenkova NV, Bazhenov SM, et al. Risk factors for cardio-vascular diseases and geriatric syndromes — epidemiology issues and relationship in older age patients. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2022;12(1):57-65. (In Russ.) Титова Н.Е., Семио-ненкова Н.В., Баженов С.М. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и гериатрические синдромы — вопросы эпидемиологии и взаимосвязи у пациентов старших возрастных групп. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье. 2022;12(1):57-65. doi:10.20340/vmi-rvz.2022.1.
- Corsini F, Scaglione A, Iacomino M, et al. L'infarto miocardico acuto nell'ultrasessantacinquenne. Studio caso-controllo con una popolazione più giovane e rassegna della letteratura [Acute myocardial infarction in the elderly. A case-control study with

- a younger population and review of literature]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006;66(1):13-9. doi:10.4081/monaldi.2006.537.
21. Arora G, Bittner V. Chest pain characteristics and gender in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(2):5. doi:10.1007/s11886-014-0557-5.
22. Carlton EW, Than M, Cullen L, et al. 'Chest pain typicality' in suspected acute coronary syndromes and the impact of clinical experience. *Am J Med.* 2015;128(10):1109-1116.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.04.012.
23. Filgueiras PHC, Cerqueira Junior AM, et al. Does Advanced Age Reduce the Typicality of Clinical Presentation in Patients with Acute Chest Pain Related to Coronary Artery Disease? *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1039-45. doi:10.36660/abc.20190089.
24. Sinnaeve PR, Danays T, Bogaerts K, et al. Drug Treatment of STEMI in the Elderly: Focus on Fibrinolytic Therapy and Insights from the STREAM Trial. *Drugs Aging.* 2016;33(2):109-18. doi:10.1007/s40266-016-0345-6.
25. Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice: Insights From the Vital Heart Response Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(10):e008059. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059.
26. Armstrong PW, Bogaerts K, Welsh R, et al. The Second Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM-2) study optimizing pharmacoinvasive reperfusion strategy in older ST-elevation myocardial infarction patients. *Am Heart J.* 2020;226:140-6. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.029.
27. Gharacholou SM, Roger VL, Lennon RJ, et al. Comparison of frail patients versus nonfrail patients ≥ 65 years of age undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1569-75. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.384.
28. Nguyen TV, Le D, Tran KD, et al. Frailty in Older Patients with Acute Coronary Syndrome in Vietnam. *Clin Interv Aging.* 2019;14:2213-22. doi:10.2147/CIA.S234597.
29. Damluji AA, Huang J, Bandeen-Roche K, et al. Frailty Among Older Adults With Acute Myocardial Infarction and Outcomes From Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013686. doi:10.1161/JAHA.119.013686.
30. Kwok CS, Lundberg G, Al-Faleh H, et al. Relation of Frailty to Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2019;124(7):1002-11. doi:10.1016/j.amjcard.2019.07.003.
31. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679-700. doi:10.1007/s00228-018-2446-0.
32. Moriarty F, Bennett K, Cahir C, et al. Potentially inappropriate prescribing according to STOPP and START and adverse outcomes in community-dwelling older people: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):849-57. doi:10.1111/bcp.12995.
33. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(5):1382-92. doi:10.1111/bcp.13055.
34. Safonova KA, Silinkina ED, Golovanova ED. Drug therapy in older patients with geriatric syndromes. 2019;3:83-6. (In Russ.) Сафонова К.А., Силинкина Е.Д., Голованова Е.Д. Медикаментозная терапия у пациентов старших возрастных групп с гериатрическими синдромами. *Символ науки: международный научный журнал.* 2019;3:83-6. EDN: ZCRDYGX.
35. Baré M, Lleal M, Ortonobes S, et al. Factors associated to potentially inappropriate prescribing in older patients according to STOPP/START criteria: MoPIM multicentre cohort study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):44. doi:10.1186/s12877-021-02715-8.

Базовая функциональная активность у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении после перенесенного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Агарков Н.М.^{1,2}, Осипова О.А.², Шурыгин С.Н.³, Колпина Л.В.⁴, Коломиец В.И.¹

¹ФГБОУ ВО "Юго-Западный государственный университет". Курск, Россия; ²ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород, Россия; ³ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов". Москва, Россия; ⁴Тель-Авивский университет. Тель-Авив, Израиль

Цель. Анализ базовой функциональной активности (БФА) пожилых пациентов через 6 мес. после перенесенного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбнST) с артериальной гипертензией (АГ) и синдромом старческой астении (ССА).

Материал и методы. БФА изучена у 114 пациентов пожилого возраста (60-74 лет) с ИМбнST, с АГ и ССА и 80 пациентов того же возраста с ИМбнST и АГ, но без ССА. БФА определялась по шкале Бартел через 6 мес. после перенесенного ИМбнST.

Результаты. БФА у пациентов с ССА была снижена в большей степени — 55,8 [52,4-57,9] балла, чем у пациентов без ССА — 72,9 [70,3-78,6] балла ($p < 0,01$); согласно факторному анализу ограничение БФА у пациентов с ССА в сравнении с пациентами без ССА обусловлено преимущественно вставанием со стула/постели — 6,4 [6,2-6,8] vs 9,8 [8,1-11,5] баллов ($p < 0,001$), движением по ровной поверхности — 8,1 [8,0-8,5] vs 10,6 [9,4-12,7] ($p < 0,001$), подъемом по лестнице — 5,3 [5,1-5,7] vs 7,4 [6,8-8,9] ($p < 0,001$). Величина БФА у пациентов с ССА и артериальным давлением (АД) $< 160/100$ мм рт.ст. составила 62,1 [60,3-69,9] балла (умеренная зависимость), что статистически значимо выше, чем у пациентов с ССА и АД $\geq 160/100$ мм рт.ст. — 48,0 [36,3-53,2] балла, что соответствовало выраженной зависимости в посторонней помощи со стороны окружающих ($p < 0,01$).

Заключение. У пациентов 60-74 лет с ССА, по сравнению с пациентами без ССА, через 6 мес. после перенесенного ИМбнST БФА

достоверно ниже по таким составляющим как подъем по лестнице, движение по ровной поверхности, вставание со стула/постели. У пациентов с ССА и АД $< 160/100$ мм рт.ст. БФА существенно выше, чем у пациентов с более высокими показателями АД.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, синдром старческой астении, базовая функциональная активность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/07-2022

Рецензия получена 24/08-2022

Принята к публикации 09/01-2023



Для цитирования: Агарков Н.М., Осипова О.А., Шурыгин С.Н., Колпина Л.В., Коломиец В.И. Базовая функциональная активность у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении после перенесенного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3363. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3363. EDN NGAKES

Activities of Daily Living Index in elderly patients with hypertension and frailty syndrome after non-ST segment elevation myocardial infarction

Agarkov N. M.^{1,2}, Osipova O. A.², Shurygin S. N.³, Kolpina L. V.⁴, Kolomiets V. I.¹

¹Southwest State University. Kursk, Russia; ²Belgorod State National Research University. Belgorod, Russia; ³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia; ⁴Tel Aviv University. Tel Aviv, Israel

Aim. To analyze Barthel Index of Activities of Daily Living (ADL) in elderly patients with hypertension (HTN) and frailty 6 months after non-ST segment elevation myocardial infarction non-STEMI).

Material and methods. ADL was studied in 114 elderly patients (60-74 years old) with non-STEMI, HTN and frailty and 80 patients of the same age with non-STEMI and HTN, but without frailty. ADL was determined 6 months after suffering non-STEMI.

Results. ADL in patients with frailty was reduced to a greater extent (55,8 [52,4-57,9]) than in non-frail patients (72,9 [70,3-78,6]) ($p < 0,01$).

According to factor analysis, ADL reduction in frail patients compared with non-frail patients was mainly due to bed-chair transfer — 6,4 [6,2-6,8] vs 9,8 [8,1-11,5] ($p < 0,001$), walking test — 8,1 [8,0-8,5] vs 10,6 [9,4-12,7] ($p < 0,001$), stair climbing — 5,3 [5,1-5,7] vs 7,4 [6,8-8,9] ($p < 0,001$). ADL in patients with frailty and blood pressure (BP) $< 160/100$ mm Hg was 62,1 [60,3-69,9], which is significantly higher than in frail patients with BP $\geq 160/100$ mm Hg (48,0 [36,3-53,2]) ($p < 0,01$).

Conclusion. In frail patients aged 60-74 years, compared with non-frail patients, 6 months after non-STEMI, ADL was significantly lower in

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vitalaxen@mail.ru

[Агарков Н. М. — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии, с.н.с. "Проблемы старения", ORCID: 0000-0002-4821-3692, Осипова О. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Фесенко Э. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ORCID: 0000-0003-2187-5060, Колпина Л. В. — к.с.н., доцент кафедры социальных технологий, ORCID: 0000-0002-2441-4940, Коломиец В. И. — заочный аспирант, ORCID: 0000-0001-8074-3776].

such components as stair climbing, walking, and bed-chair transfer. In patients with frailty and BP <160/100 mm Hg, ADL is significantly higher than in patients with higher blood pressure.

Keywords: myocardial infarction, hypertension, frailty syndrome, activities of daily living.

Relationships and Activities: none.

Agarkov N. M.* ORCID: 0000-0002-4821-3692, Osipova O. A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Shurygin S. N. ORCID: 0000-0003-2187-5060, Kolpina L. V. ORCID: 0000-0002-2441-4940, Kolomiets V. I. ORCID: 0000-0001-8074-3776.

*Corresponding author:
vitalaxen@mail.ru

Received: 16/07-2022

Revision Received: 24/08-2022

Accepted: 09/01-2023

For citation: Agarkov N. M., Osipova O. A., Shurygin S. N., Kolpina L. V., Kolomiets V. I. Activities of Daily Living Index in elderly patients with hypertension and frailty syndrome after non-ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3363. doi:10.15829/1728-8800-2023-3363. EDN NGAKES

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БФА — базовая функциональная активность, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Известно о нарушении базовой функциональной активности (БФА) в 96% случаев у пациентов 61-90 лет с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, однако ограничены сведения о ведущем гериатрическом синдроме — синдроме старческой астении среди пациентов с обсуждаемыми кардиологическими заболеваниями.
- В исследованиях частота нарушений БФА изучена без оценки ее составляющих, что не позволяет всесторонне проанализировать параметры, по которым произошло изменение БФА для того, чтобы определить виды возникших ограничений у пациентов с последующей их коррекцией.

Что добавляют результаты исследования?

- БФА среди пожилых пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST с артериальной гипертензией определяется преимущественно затруднениями, связанными с подъемом по лестнице, движением по ровной поверхности, вставанием со стула или с постели.
- Указанные ограничения (составляющие) БФА определяют характер посторонней помощи пациентам 60-74 лет, перенесшим инфаркт миокарда с наличием синдрома старческой астении и артериальной гипертензии, в раннем реабилитационном периоде и приоритетность их физической реабилитации.

Key messages

What is already known about the subject?

- It is known about reduced activities of daily living (ADL) in 96% of patients aged 61-90 years with non-ST elevation acute coronary syndrome. However, information is limited on frailty among patients with cardiac diseases.
- In studies, the frequency of ADL disorders was studied without assessing its components, which does not allow a comprehensive analysis in order to determine the types of limitations to correct it.

What might this study add?

- ADL among elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction with hypertension is determined predominantly by difficulties in stair climbing, walking, and bed-chair transfer.
- These limitations determine the nature of assistance to patients aged 60-74 after myocardial infarction with frailty and hypertension in the early rehabilitation period and the priority of their physical rehabilitation.

Введение

Трендом в современной эпидемиологии инфаркта миокарда (ИМ) и артериальной гипертензии (АГ) многими исследователями считается неуклонное повышение доли пожилых пациентов [1, 2], составляющих в зарубежных странах среди больных АГ от 37,4 [3] до 75-81% [4], а в Российской Федерации — 67,0-76,25% [5]. Среди пациентов

с ИМ на долю лиц пожилого и старческого возраста приходится 75-80% случаев заболевания [6].

Ведущим фактором риска ИМ в пожилом возрасте выступает АГ, диагностируемая в 82-87% случаев соответственно при типичном и атипичном развитии ИМ и оказывающая существенное влияние на гериатрический статус больных сердечно-сосудистой патологией [7]. Однако такие рас-

пространенные и изученные в общей популяции гериатрические синдромы как саркопения, мальнотриция, когнитивные нарушения, сенсорный дефицит, снижение двигательной активности, нарушение мочеиспускания и сна у пациентов после ИМ на фоне АГ практически не анализировались. При АГ обычно рассматриваются такие гериатрические синдромы как когнитивные нарушения, депрессия и тревога [7].

Ограничены сведения о ведущем гериатрическом синдроме — синдроме старческой астении (ССА) — среди пациентов с обсуждаемыми кардиологическими заболеваниями.

ССА представляет собой неблагоприятный вариант старения, ассоциируемый с возрастом, различными соматическими заболеваниями, в т.ч. с ИМ и АГ, в основе которого лежат расстройства множества взаимосвязанных физиологических систем, приводящие с возрастом к постепенному снижению физиологических или функциональных резервов, что при развитии ССА происходит более быстрыми темпами [8-10]. Сложные и не полностью изученные механизмы формирования ССА способствуют кумулятивному снижению функции многих физиологических систем, последующему ослаблению гомеостатического резерва, уязвимости к непропорциональным изменениям в состоянии здоровья даже после воздействия относительно незначительных стрессовых событий и вызывают ограничения в различных видах функциональной активности, которая практически остается неизученной среди пациентов пожилого возраста с ССА, перенесших ИМ на фоне АГ. Известно о нарушении базовой функциональной активности (БФА) в 96% случаев у пациентов 61-90 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST [11]. Вместе с тем установленная авторами только частота нарушений базовой функциональной активности без оценки ее составляющих не позволяет всесторонне проанализировать параметры, по которым произошло изменение базовой функциональности для того, чтобы определить виды возникших ограничений у пациентов с последующей их коррекцией (таргетным воздействием).

Цель исследования — анализ БФА пожилых пациентов с АГ через 6 мес. после перенесенного ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и наличием ССА.

Материал и методы

БФА изучена у 80 пациентов пожилого возраста с ИМбпST, АГ без ССА — 67,9 [65,8-71,4] лет, и 114 больных пожилого возраста с ИМбпST, АГ и ССА — 68,7 [65,9-70,3] лет. В городской поликлинике № 1 г. Курска в 2019-2020гг в исследование методом случайного отбора из общего числа 228 пациентов включались пациенты с АГ в возрасте 60-74 лет с ССА и без ССА, проходившие

диспансерное наблюдение через 6 мес. после развития ИМбпST.

В исследование не включались: пациенты, не достигшие 60 лет и старше 74 лет, с АГ 3 стадии, с преаестнией, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (ФК), осложненными формами ИМ (отек легких, кардиогенный шок), онкологической патологией, индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, острыми и хроническими заболеваниями печени и почек, с печеночной и почечной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы, перенесенным нарушением мозгового кровообращения, острой инфекционной патологией. Диагноз ИМбпST был отражен в выписках из медицинской истории болезни стационарного больного и устанавливался на основании критериев Европейского общества кардиологов [12].

АГ регистрировалась в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 4-го пересмотра по диагностике и лечению АГ [13]. Пациенты с ССА (n=114) по достигнутому уровню артериального давления (АД) на визите включения были разделены на две группы: 1 группа — пациенты с АД $<160/100 \text{ мм рт.ст.}$ (n=32), 2 группа — с АД $\geq 160/100 \text{ мм рт.ст.}$ (n=82).

Определение ССА и синдрома старческой преаестнии проводили по шкале Fried LP [14]. При наличии двух положительных ответов на вопросы шкалы Fried LP определялась преаестния, а наличие трех положительных ответов рассматривалось как наличие ССА. При отсутствии положительных ответов пациента относили к группе с отсутствием ССА. Гериатрический статус и БФА исследованы в соответствии с Клиническими рекомендациями Всероссийской ассоциации геронтологов и гериатров [14]. При определении ССА критерии шкалы Fried LP дополнялись объективными исследованиями. В частности, мышечная сила определялась с помощью динамометра "ДМЭР-120", скорость ходьбы определялась с применением секундомера — за сколько секунд проходит пациент 6 м. Низкая физическая активность соответствовала <15 мин ежедневных движений пациента.

При оценке БФА (индекс Бартел) изучены все десять составляющих с последующей интерпретацией в зависимости в посторонней помощи от суммы набранных баллов:

- полная зависимость — 0-20 баллов;
- выраженная зависимость — 21-60 баллов;
- умеренная зависимость — 61-90 баллов;
- 91-99 баллов — легкая зависимость;
- полная независимость — 100 баллов.

Пациенты ССА включались в вышеуказанные группы 1 и 2 после получения письменного информированного согласия в период амбулаторного обследования, а само исследование проводилось с соблюдением требований Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики "Good Clinical Practice".

Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3), абсолютных и относительных величин. Задачей факторного анализа являлось выявление общих факторов, относящихся к составляющим БФА, с одновременным стремлением минимизировать их число. При этом исходили из того, что для заданной структуры связей между исходными признаками определялись такие факторы, которые объ-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты без ССА, n=80	Пациенты с ССА, n=114	p
Возраст, лет, Ме [Q1-Q3]	67,9 [65,8-71,4]	68,7 [65,2-70,3]	0,587
Мужчины/женщины, n/%	36/44 (45,0; 55,0)	49/65 (42,9; 57,1)	0,321
АГ 1 стадии, n/%	24/30,0	32/28,1	0,674
АГ 2 стадии, n/%	56/70,0	82/71,9	0,285
Продолжительность АГ, лет, Ме [Q1-Q3]	6,4 [5,1-7,9]	13,3 [11,6-14,5]	0,013
Передняя локализация ИМбпST, n/%	48/60,0	71/62,3	0,406
Задняя локализация ИМбпST, n/%	32/40,0	43/37,7	0,782
Перенесенный ИМбпST, n/%	8/10,0	10/8,8	0,975
ХСН I ФК, n/%	61/76,3	84/73,7	0,612
ХСН II ФК, n/%	19/23,7	30/26,3	0,537
Сахарный диабет 1 и 2 типов, n/%	18/22,5	31/27,2	0,708
Анемия, n/%	6/7,5	13/11,4	0,014
Постинфарктная стенокардия, n/%	38/47,5	69/60,5	0,012
ХПН, n/%	23/28,8	40/35,1	0,118
САД, мм рт.ст., Ме [Q1-Q3]	151,8 [148,2-155,6]	150,2 [146,5-157,8]	0,239
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q1-Q3]	95,6 [92,4-97,8]	97,9 [95,2-100,6]	0,341
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1-Q3]	74,8 [70,5-79,2]	76,3 [71,0-85,4]	0,286
Прохождение реабилитации, n/%	27/33,8	30/26,3	0,192

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, САД — систолическое артериальное давление, ССА — синдром старческой астении, ФК — функциональный класс, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Показатели БФА у пожилых пациентов с ИМбпST, АГ и ССА по сравнению с пациентами с ИМбпST, АГ без ССА через 6 мес. (Ме [Q1-Q3])

Показатель, баллы	Пациенты без ССА, n=80	Вклад фактора	Пациенты с ССА, n=114	Вклад фактора
Прием пищи	7,8 [7,6-8,1]	0,286	6,4 [6,1-6,6]	0,357
Выполнение личной гигиены	4,1 [4,0-6,3]	0,325	3,2 [3,0-3,6]	0,418
Одевание одежды, обуви	7,6 [7,5-7,9]	0,331	6,2 [5,9-6,6]	0,455
Прием ванны	3,0 [2,8-3,4]	0,624	2,3 [2,2-2,5]	0,772
Контроль мочеиспускания	5,2 [4,9-5,6]	0,518	3,1 [2,9-3,5]*	0,714
Контроль дефекации	8,6 [8,1-9,7]	0,492	7,3 [7,0-7,5]*	0,548
Посещение туалета	8,7 [8,0-9,8]	0,358	7,5 [7,1-7,8]*	0,502
Вставание со стула, с постели	9,8 [8,1-11,5]	0,743	6,4 [6,2-6,8]***	0,806
Движение на ровной поверхности	10,6 [9,4-12,7]	0,705	8,1 [8,0-8,5]***	0,824
Подъем по лестнице	7,4 [6,8-8,9]	0,789	5,3 [5,1-5,7]**	0,965
Всего баллов	72,9 [70,3-78,6]	—	55,8 [52,4-57,9]**	—

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. ССА — синдром старческой астении.

ясняли бы наличие корреляции между различными парами признаков. Вклад фактора расценивался как значимый (приоритетный) при величине $> 0,500$. При сравнении показателей БФА между группами использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1, демонстрирующей отсутствие существенных различий по боль-

шинству рассматриваемых признаков за исключением значимых различий по продолжительности АГ, наличию анемии и постинфарктной стенокардии.

Изучение БФА по индексу Бартел через 6 мес. после ИМбпST свидетельствует о наличии умеренной зависимости в посторонней помощи у пациентов с АГ и без ССА и выраженной зависимости в посторонней помощи у пациентов с АГ и наличием ССА (таблица 2). Наибольший вклад в формирование зависимости в посторонней помощи у пациентов с ССА вносят такие ограничения, как

Таблица 3

Показатели БФА у пожилых пациентов 1 группы (с достигнутым уровнем АД <160/100 мм рт.ст.) и 2 группы (с достигнутым уровнем АД ≥160/100 мм рт.ст.) через 6 мес. после ИМбпСТ (Ме [Q1-Q3])

Показатель, баллы	1 группа, n=32	Вклад фактора	Максимально возможная величина	2 группа, n=82	Вклад фактора
Прием пищи	5,4 [5,0-5,6]	0,162	10	7,2 [6,8-7,4]*	0,294
Выполнение личной гигиены	5,6 [5,4-5,8]	0,188	5	3,1 [2,9-3,3]	0,386
Одевание одежды, обуви	7,5 [7,0-7,9]	0,127	10	4,9 [4,2-5,3]*	0,327
Прием ванны	4,3 [4,1-4,6]	0,436	5	1,2 [1,0-1,5]*	0,601
Контроль мочеиспускания	5,4 [5,2-5,7]	0,382	10	1,3 [1,1-1,8]*	0,658
Контроль дефекации	6,7 [6,1-7,4]	0,287	10	7,9 [7,2-8,7]	0,431
Посещение туалета	7,9 [7,0-8,5]	0,103	10	7,1 [6,7-7,7]	0,362
Вставание со стула, с постели	5,6 [5,1-5,9]	0,518	15	4,2 [3,9-4,7]*	0,785
Движение по ровной поверхности	7,9 [7,3-8,1]	0,542	15	6,3 [5,9-6,6]**	0,812
Подъем по лестнице	5,8 [5,6-6,2]	0,576	10	4,6 [4,3-5,1] ***	0,864
Всего баллов	62,1 [60,3-69,9]	—	100	48,0 [36,3-53,2]**	—

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ между пациентами 1 и 2 групп.

подъем по лестнице, вставание со стула или с постели, передвижение по ровной поверхности, однако не выявлено достоверных различий по следующим критериям: одевание одежды, обуви, выполнение личной гигиены, посещение туалета, прием ванны (таблица 2). Факторная нагрузка выше-названных ограничений среди пациентов без ССА также ниже, чем для аналогичных ограничений в группе с ССА. У пациентов без ССА в меньшей степени вызывает затруднение контроль мочеиспускания, посещение туалета.

Раздельное изучение параметров БФА в 1 и 2 группах пациентов выявило определенные статистически достоверные различия. Так, среди пациентов пожилого возраста 1 группы снижение БФА через 6 мес. после ИМбпСТ обусловлено, прежде всего, потребностью в посторонней помощи при подъеме по лестнице, при передвижении по ровной поверхности, вставании с кровати или со стула. Выше-названные показатели БФА, согласно результатам выполненного нами факторного анализа, имеют максимальную факторную нагрузку в ограничении жизнедеятельности больных 1 группы в пожилом возрасте. Однако факторный вклад этих и других показателей БФА в 1 группе существенно ниже, чем без учета степени заболевания (таблица 3).

Далее в порядке ограничений БФА находятся такие показатели, как отсутствие контроля мочеиспускания и дефекации. В меньшей степени ограничения БФА у больных 60-74 лет 1 группы связаны с посещением туалета и одеванием одежды, обуви. По величине суммарного числа баллов у пожилых пациентов 1 группы диагностирована умеренная зависимость через 6 мес. после ИМбпСТ.

БФА среди пациентов пожилого возраста 2 группы (с АД ≥160/100 мм рт.ст.) через 6 мес. более существенно снижена по сравнению с больными

ми 1 группы (таблица 3). Итоговая сумма баллов по шкале Бартел у больных 2 группы соответствовала выраженной зависимости.

Повышение зависимости в посторонней помощи у больных 60-74 лет 2 группы связано, согласно результатам факторного анализа, с подъемом по лестнице, движением по ровной поверхности, с вставанием со стула или с постели. Среди пациентов 2 группы выше факторная нагрузка как названных ранее, так и других составляющих БФА. В частности, выше степень воздействия в данной клинической группе таких ограничений как прием ванны, отсутствие контроля мочеиспускания. БФА пациентов 2 группы через 6 мес. после ИМбпСТ также ниже по таким ограничениям функциональности как прием пищи, одевание одежды или обуви.

Показатели БФА статистически значимо ниже у пациентов 2 группы через 6 мес. после ИМбпСТ по вставанию с постели или с кровати. Сравниваемые подгруппы больных пожилого возраста 1 и 2 групп также статистически значимо различаются по ограничениям в приеме пищи. Однако по некоторым составляющим шкалы Бартел: выполнение мероприятий личной гигиены, контроль дефекации, посещение туалета, достоверные различия отсутствуют ($p > 0,05$).

Таким образом, БФА после перенесенного ИМбпСТ, АГ и ССА в пожилом возрасте существенно снижена через 6 мес., что проявляется умеренной зависимостью в посторонней помощи. Последняя более выражена во 2 группе и определяется подъемом по лестнице, движением по ровной поверхности и вставанием со стула или с постели.

Обсуждение

Оценить объективно влияние ССА на интегральный показатель БФА у пациентов с ОКС без

подъема сегмента ST [11] крайне сложно по многим причинам. Во-первых, авторами [11] не указано, в какие дни после заболевания изучалась БФА. Во-вторых, пожалуй, самое главное, на наш взгляд, что результаты этого исследования Лавриновой Е. А. и др. [11] о нарушении БФА, несмотря на их актуальность и практическую значимость, получены на гетерогенной по возрастному составу группе пациентов. Так, изменение БФА исследовано у пациентов с ОКС и ССА в возрасте от 64,0 до 90,0 лет (средний возраст 80,0 лет) и сохранение БФА выявлено только в 4,0% случаев, что обусловлено, по нашему мнению, не только влиянием ССА, но и возрастом, существенно превышающим возраст пациентов с ОКС без ССА — от 61,0 до 80 лет и в среднем 67,0 лет, среди которых БФА сохранена в 87,0% случаев. Кроме того, авторами, в отличие от настоящего исследования, не рассматривались составляющие БФА пациентов пожилого и старческого возраста с ССА и ОКС без подъема сегмента ST [11].

Анализ БФА в общенациональной когорте пациентов с ИМ с подъемом и ИМбпST без ССА в возрасте $81,3 \pm 4,9$ лет из различных больниц США, выполненный, как и в настоящей работе, спустя 6 мес. после ИМ и по аналогичной шкале, показал наличие нарушений у 12,8% по одной и более позициям (показателям) данной шкалы vs 11,0% пациентов с таким же числом позиций, по которым наблюдалось ухудшение БФА при госпитализации [15]. Однако в рассматриваемой публикации обсуждается влияние только ИМбпST на БФА пациентов через 6 мес. после заболевания, но не учитывается худший гериатрический статус пациентов, обусловленный ССА и АГ. Вместе с тем авторами сообщается, что пациенты, у которых БФА через 6 мес. после ИМбпST снизилась, в среднем были старше и чаще женского пола, чем с отсутствием снижения БФА. Среди пациентов со снижением БФА преобладали лица с ИМбпST, хотя в общей когорте их было также больше — почти три четверти; лица с высоким бременем сопутствующих заболеваний и реже подвергались коронарной ангиографии. Пациенты со сниженной БФА вследствие ИМбпST статистически значимо чаще имели нарушения БФА на исходном уровне [15].

Как и в настоящем исследовании среди пациентов 60-74 лет с ИМбпST, АГ и ССА, авторами выявлено, что ведущими причинами снижения БФА выступают ограничения в движении, умеренные нарушения подвижности с отношением рисков 6,0 и тяжелые нарушения подвижности с отношением рисков 6,66 [15]. В целом же частота ухудшения БФА, установленная в вышеуказанной работе, ниже чем в предыдущем исследовании, проведенном

в США [16], где она достигала 43% у пациентов с ИМбпST через 1 год после заболевания и средним возрастом 59,3 года.

Однако, как и в работе [15], авторами сообщается о том, что пациенты с ИМ и ухудшением БФА были старше, чаще являлись женщинами, одинокими, незастрахованными и имели более выраженные депрессивные симптомы. Аналогично рассмотренному ранее исследованию, в данной когорте пациенты через 1 год после ИМбпST и с худшей БФА имели достоверно большее число сердечно-сосудистых заболеваний, но без выделения стадии АГ и указания наличия или отсутствия ССА [16], что не позволяет, в отличие от наших результатов, оценить влияние ССА и АГ на параметры БФА.

Полученные нами результаты о ведущих ограничениях БФА позволяют оптимизировать медико-социальную помощь пациентам пожилого возраста с ИМбпST, АГ и ССА как со стороны родственников, так и социальных служб. Эти данные доказывают необходимость оптимизации медико-социальной и гериатрической помощи для снижения степени зависимости пациентов пожилого возраста с ИМбпST, АГ и ССА в посторонней помощи и особенно во 2 группе пациентов с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт.ст. Выявленные ограничения базовой функциональной активности пожилых пациентов с ИМбпST, АГ и ССА требуют внимания со стороны родственников, медицинского персонала и социальных работников. Выявленные причины снижения БФА пациентов 60-74 лет с ИМбпST, АГ и ССА определяют также содержание реабилитационных программ, которые необходимо осуществлять в отношении вышеуказанного контингента.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение изменения БФА у пациентов с ИМ, АГ, преаестений и анализ различных вариантов антигипертензивной терапии с достижением и недостижением целевых значений АД на параметры БФА.

Заключение

БФА у пациентов пожилого возраста с ССА через 6 мес. после перенесенного ИМ на фоне АГ статистически значимо снижена и характеризуется умеренной зависимостью в посторонней помощи со стороны окружающих. Ухудшение БФА среди анализированного контингента обусловлено преимущественно затруднениями, связанными с подъемом по лестнице, движением по ровной поверхности, вставанием со стула, с постели.

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

Литература/References

1. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Memorandum of experts of the Russian Society of Cardiology on the recommendations of the European Society of Cardiology/ European Society for Hypertension on the treatment of hypertension 2018. Russian Journal of Cardiology. 2018;(12):131-42. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):131-42. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
2. Li PW, Yu DC. Predictors of pre-hospital delay in Hong Kong Chinese patients with acute myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Nurs. 2018;17(1):75-84. doi:10.1177/1474515117718914.
3. Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. Korean J Inter Med. 2019;34(4):687-95. doi:10.3904/kjim.2019.196.
4. Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, et al. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015;94(22):e952. doi:10.1097/MD.0000000000000952.
5. Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Morozov AP. Target blood pressure levels in patients with arterial hypertension and senile asthenia syndrome. Systemic hypertension. 2019;16(4):52-60. (In Russ.) Остроумова О.Д., Черняева М.С., Морозов А.П. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении. Системные гипертензии. 2019;16(4):52-60. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190577.
6. Garganeeva AA, Okrugin SA, Borel KN, et al. Myocardial infarction at the turn of two centuries: demographic and social trends. Clinical medicine. 2016;94(6):463-6. (In Russ.) Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции. Клиническая медицина. 2016;94(6):463-6. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-466.
7. Luzina AV, Neudakhina VO, Shakhgildyan LD, et al. Therapy of arterial hypertension in the elderly and patients with senile asthenia syndrome. Cardiology: news, opinions, training. 2019;7(3):18-25. (In Russ.) Лузина А.В., Неудахина В.О., Шахгильдян Л.Д. и др. Терапия артериальной гипертензии у пожилых и пациентов с синдромом старческой астении. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(3):18-25. doi:10.24411/2309-1908-2019-13002.
8. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
9. Soselia NN, Bagmanova NH, Villevalde SV, Kobalava JD. Manifestations of senile asthenia syndrome in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. 2018;22(2):141-7. (In Russ.) Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллеальде С.В., Кобалава Ж.Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом. Вестник Российского университета дружбы народов. 2018;22(2):141-7. doi:10.22363/2313-0245-2018-22-2-141-147.
10. Lutai YA. Mismatch of daily biorhythms of blood pressure and heart rate in elderly patients with myocardial infarction. Research Results in Biomedicine. 2021;7(1):80-5. (In Russ.) Лутай Ю.А. Рассогласование суточных биоритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений у пожилых больных инфарктом миокарда. Научные результаты биомедицинских исследований. 2021;7(1):80-5. doi:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-8.
11. Lavrinova EA, Brylyakova DN, Kukharchik GA. The effect of senile asthenia syndrome on the course of acute coronary syndrome without ST segment elevation and outcomes in elderly patients and senile age. Emergency medical care. 2020;21(2):48-54. (In Russ.) Лавринова Е.А., Брылякова Д.Н., Кухарчик Г.А. Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и исходы у пожилых пациентов и старческого возраста. Скорая медицинская помощь. 2020;21(2):48-54. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-2-48-54.
12. Roffie M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
13. Chazova IE, Zhernakova YuV. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
14. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical recommendations "Senile asthenia". 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.
15. Hajdik AM, Dodson JA, Murphy TE, et al. Risk Model for Decline in Activities of Daily Living Among Older Adults Hospitalized with Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study. J Am Heart Assoc. 2020;9(19):e015555. doi:10.1161/JAHA.119.015555.
16. Dodson JA, Arnold SV, Reid KJ, et al. Physical function and independence 1 year after myocardial infarction: observations from the Translational Research Investigating Underlying disparities in recovery from acute Myocardial infarction: Patients' Health status registry. Am Heart J. 2012;163(5):790-6. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.

Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад наземного и подземного рельсового транспорта города Москвы

Жидкова Е. А.^{1,2}, Гуревич К. Г.^{1,3}, Гутор Е. М.², Жельвис В. В.⁴, Джигоева О. Н.^{1,5}, Орлова А. А.⁵, Драпкина О. М.^{1,5}

¹ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва; ²Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО "РЖД". Москва; ³ГБУ "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы". Москва; ⁴ГУП "Московский метрополитен". Москва; ⁵ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить особенности корригируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди работников рельсового транспорта в зависимости от места работы: ОАО "РЖД" и ГУП "Московский метрополитен".

Материал и методы. В исследовании приняли участие 2638 работников локомотивных бригад (РЛБ): 778 из них работали в ОАО "РЖД" и 1860 в ГУП "Московский метрополитен". Работникам была предложена анкета, оценивающая общие данные, особенности медицинской активности, образ жизни. Сбор и обработка полученных данных осуществлялись с помощью программ Microsoft Excel и Statistica.

Результаты. Изучаемые группы были сопоставимы по возрастной структуре. Чуть >40% респондентов обеих групп курили на момент исследования, ~70% употребляли недостаточное количество овощей. Работники ОАО "РЖД" в 2 раза чаще употребляли алкоголь ≥2 раз в нед. и в 1,2 раза чаще питались в ресторанах быстрого питания. Также ~40% участников в обеих группах часто или всегда досаливали пищу, почти 20% не занимались спортом. Сотрудники ОАО "РЖД" были менее физически активны. Работники ГУП "Московский метрополитен" питались менее регулярно и употребляли недостаточное количество фруктов. Средние значения индекса массы тела у РЛБ обеих групп соответствовали избыточной массе тела.

Заключение. Ведущими поведенческими факторами риска ССЗ у принявших участие в исследовании машинистов и их помощников

являются недостаточное потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность, курение. Полученные результаты позволят усовершенствовать рекомендации по модификации образа жизни РЛБ, разработать и уточнить корпоративные программы и программы первичной профилактики ССЗ.

Ключевые слова: работники локомотивных бригад, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, корпоративное здоровье.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/11-2022

Рецензия получена 05/12-2022

Принята к публикации 21/01-2023



Для цитирования: Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Гутор Е. М., Жельвис В. В., Джигоева О. Н., Орлова А. А., Драпкина О. М. Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад наземного и подземного рельсового транспорта города Москвы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3479. doi:10.15829/1728-8800-2023-3479. EDN LIMRUC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aorlova345@yahoo.com

[Жидкова Е. А. — к.м.н., старший преподаватель кафедры ЮНЕСКО "Здоровый образ жизни — залог успешного развития", начальник, ORCID: 0000-0002-6831-9486, Гуревич К. Г. — д.м.н., профессор РАН, зав. кафедрой ЮНЕСКО "Здоровый образ жизни — залог успешного развития", с.н.с., ORCID: 0000-0002-7603-6064, Гутор Е. М. — начальник отдела медицинского обеспечения безопасности движения поездов и производственной медицины, ORCID: 0000-0001-5725-5918, Жельвис В. В. — главный врач — начальник медицинской службы, ORCID: 0000-0003-3139-8413, Джигоева О. Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, руководитель, с.н.с. лаборатории адаптивной диагностики и визуализирующих методов исследования, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Орлова А. А.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-6365-5261, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Modifiable risk factors for cardiovascular diseases in staff of aboveground and underground rail transport in Moscow

Zhidkova E. A.^{1,2}, Gurevich K. G.^{1,3}, Gutor E. M.², Zhelvis V. V.⁴, Dzhioeva O. N.^{1,5}, Orlova A. A.⁵, Drapkina O. M.^{1,5}

¹A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ²Central Directorate of Healthcare — branch of Russian Railways. Moscow; ³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management. Moscow; ⁴State Unitary Enterprise Moscow Metro. Moscow; ⁵National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study modifiable risk factors for cardiovascular disease (CVD) among rail transport workers, depending on the place of work: Russian Railways and Moscow Metro.

Material and methods. The study involved 2638 workers of locomotive crews: 778 persons worked at Russian Railways, 1860 — Moscow Metro. The workers were offered a questionnaire assessing general data, features of medical activity, and lifestyle. The collection and processing of data was carried out using Microsoft Excel and Statistica programs.

Results. The studied groups were comparable in age structure. Slightly above 40% of respondents in both groups currently smoked, while ~70% did not eat enough vegetables. Workers of Russian Railways were 2 times more likely to drink alcohol ≥ 2 times a week and 1,2 times more likely to eat at fast food restaurants. Also, ~40% of participants in both groups often or always added salt to food, almost 20% did not engage in athletics. Workers of Russian Railways were less physically active. Moscow Metro workers ate less regularly and did not consume enough fruit. The average body mass index of both groups corresponded to overweight.

Conclusion. The leading behavioral risk factors for CVD in rail transport workers are insufficient consumption of vegetables and fruits, low physical activity, and smoking. The obtained results will allow to improve the guidelines for lifestyle modification of rail transport workers, to develop and refine corporate programs for primary CVD prevention.

Keywords: rail transport workers, risk factors, cardiovascular diseases, prevention, corporate health.

Relationships and Activities: none.

Zhidkova E. A. ORCID: 0000-0002-6831-9486, Gurevich K. G. ORCID: 0000-0002-7603-6064, Gutor E. M. ORCID: 0000-0001-5725-5918, Zhelvis V. V. ORCID: 0000-0003-3139-8413, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Orlova A. A. * ORCID: 0000-0002-6365-5261, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: aorlova345@yahoo.com

Received: 14/11-2022

Revision Received: 05/12-2022

Accepted: 21/01-2023

For citation: Zhidkova E. A., Gurevich K. G., Gutor E. M., Zhelvis V. V., Dzhioeva O. N., Orlova A. A., Drapkina O. M. Modifiable risk factors for cardiovascular diseases in staff of aboveground and underground rail transport in Moscow. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3479. doi:10.15829/1728-8800-2023-3479. EDN LIMRUC

ИМТ — индекс массы тела, РЛБ — работники локомотивных бригад, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Здоровье машинистов и их помощников — краеугольный камень безопасности перевозок на рельсовом транспорте.
- Совокупное воздействие производственных факторов на рельсовом транспорте, поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний приводит к увеличению заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями среди машинистов и их помощников и наносит значительные экономический ущерб.

Что добавляют результаты исследования?

- Ведущими поведенческими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний явились недостаточное потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность, курение.
- Именно на модификацию вышеназванных факторов риска могут быть направлены практические рекомендации и корпоративные программы здравоохранения.

Key messages

What is already known about the subject?

- The health of engine drivers and their assistants is the cornerstone of rail transport safety.
- The cumulative impact of workplace factors in rail transport, behavioral risk factors for cardiovascular diseases leads to an increase in the incidence of noncommunicable diseases among engine drivers and their assistants and causes significant economic damage.

What might this study add?

- The leading behavioral risk factors for cardiovascular disease were insufficient consumption of fruits and vegetables, low physical activity, and smoking.
- It is on the modification of the above risk factors that practical guidelines and corporate healthcare programs can be directed.

Введение

Железнодорожный транспорт является ключевым способом перевозки пассажиров и грузов в Российской Федерации. Его основными преимуществами являются доступность и безопасность, имеющие высокую цену в современном обществе.

Здоровье машинистов и их помощников — краеугольный камень безопасности перевозок на рельсовом транспорте. Психоземotionalное напряжение, недостаток физической активности на рабочем месте, наличие переработок и сменный график работы — основные профессиональные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у работников локомотивных бригад (РЛБ) [1-3]. Для работников метрополитена важным производственным фактором является также работа в условиях отсутствия естественного освещения [4].

Совокупное воздействие производственных факторов, поведенческих ФР ССЗ приводит к увеличению заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Они становятся основной причиной временной и стойкой утраты трудоспособности, а также обуславливают преждевременную смертность. Поэтому исследования последних лет свидетельствуют, что такие ФР, как курение, нерациональное питание и избыточное потребление соли, наносят значительный экономический ущерб [5-7].

Проведение масштабного анкетирования машинистов рельсового транспорта, оценивающего образ жизни и поведенческие ФР ХНИЗ, позволяет представить структуру ФР ССЗ, возможные причины и закономерности их развития и предложить меры по устранению влияния данных ФР [8].

Ранее авторами исследовались особенности труда и ведущие ФР ССЗ у РЛБ ОАО "РЖД" и АО "ЦППК", работающих в Московском регионе [9]. Интерес настоящего исследования — в сравнении ФР ССЗ у РЛБ ОАО "РЖД" г. Москвы и ГУП "Московский метрополитен".

Цель настоящего исследования — изучить особенности корректируемых ФР среди работников рельсового транспорта в зависимости от места работы: ОАО "РЖД" г. Москвы и ГУП "Московский метрополитен".

Материал и методы

Исследование одобрено межвузовским комитетом по этике и проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

К участию в исследовании приглашались все РЛБ — машинисты и их помощники. Согласились принять участие 7% работников ОАО "РЖД" и 10% работников ГУП "Московский метрополитен". Таким образом, участниками исследования стали 2638 РЛБ: 778 из них работали в ОАО "РЖД" и 1860 в ГУП "Московский метрополитен". Исследование проведено путем удаленного анкетирования

с помощью онлайн-формы. Машинистам и помощникам машинистов предлагалось заполнить анкету, которая уточняет возрастной диапазон и антропометрические данные респондентов, должность и место работы, семейный и социальный статус, особенности медицинской активности и образа жизни. Вопросы о корректируемых ФР ССЗ были разработаны с помощью инструментария STEPS (курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, недостаток физической активности). Подробно анкета описана ранее [10]. В исследовании в подавляющем большинстве участвовали мужчины, поскольку до конца 2021г женщины законодательно не могли работать на должностях машинист/помощник машиниста, и только 20 женщин в группе ГУП "Московский метрополитен" были включены в исследование. Сбор первичной информации продолжался с 19.03.2021г по 26.04.2021г в группе ОАО "РЖД" и с 26.01.2022г по 16.02.2022г в группе ГУП "Московский метрополитен". Все лица, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

Сбор и обработка полученных данных осуществлены с использованием программ Microsoft Excel и Statistica. Сравнение величин, выраженных в процентах, проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона, сравнение средних величин — на основании U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Ответы респондентов отражали их субъективное мнение, поэтому при интерпретации ФР применялись единые критерии. Не ежедневное потребление овощей и фруктов считалось недостаточным, а нерегулярным считалось питание 1 или 2 раза в день. Питание в ресторанах быстрого питания ≥ 1 раз в нед. считалось значимым. Частое или постоянное досаливание пищи респондентами интерпретировалось как частое употребление соли. Низкую физическую активность на рабочем месте участники исследования оценивали самостоятельно. Показатели индекса массы тела (ИМТ) дополнительно рассчитывались по формуле на основе предоставленных данных о росте и весе.

Результаты

Исследуемые группы были сравнимы по возрасту и ряду социальных характеристик (таблица 1). Группа работников ОАО "РЖД" включала 778 респондентов мужского пола, 70,1% из которых — машинисты, а 29,9% — их помощники. Возрастная структура имеет следующую характеристику: до 18 лет — 0,1% ($n=1$), 18-24 года — 9,1% ($n=71$), 25-29 лет — 18,4% ($n=143$), 30-34 лет — 22,9% ($n=178$), 35-44 года — 29,3% ($n=228$), 45-54 года — 17,0% ($n=132$), лица старше 55+ лет — 3,2% ($n=25$) респондентов. В браке состояли 70,8% работников, у 89,7% была отдельная квартира или собственный дом.

Исследуемая группа работников ГУП "Московский метрополитен" включала 1860 человек, 93% из которых являлись машинистами и 7% — их помощниками. Среди опрошенных было 20 (1,1%) женщин. Возраст принявших участие в исследовании: 18-24 года — 7,7% ($n=143$), 25-29 лет — 19,1% ($n=356$),

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование (%)

Место работы	Число машинистов	Состоят в официальном браке	Проживают в отдельной квартире/ собственном доме	n
ОАО "РЖД"	70,1	70,8	89,7	778
ГУП "Московский метрополитен"	93	63	85,4	1860
p	<0,001	<0,001	0,003	

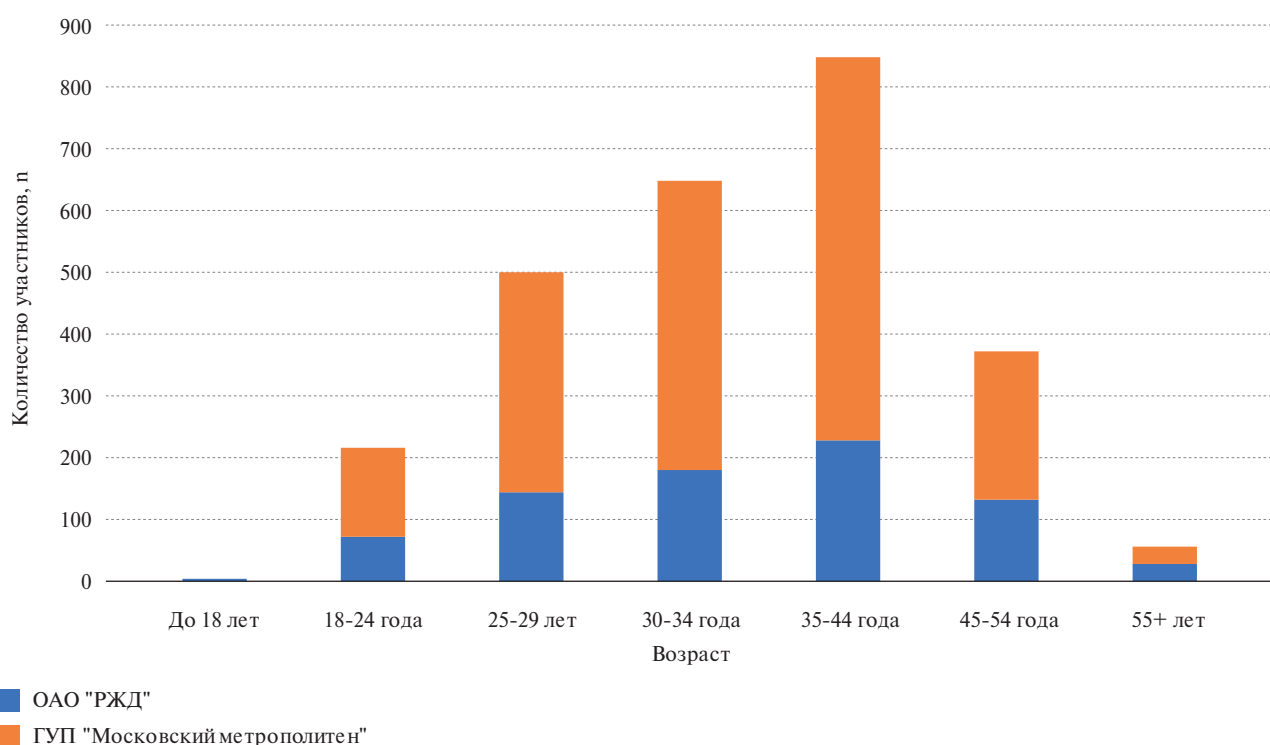


Рис. 1 Возрастная структура исследуемых групп.

30-34 лет — 25,3% (n=471), 35-44 года — 33,3% (n=619), 45-54 года — 12,9% (n=240), 55+ лет — 1,7% (n=31). 63% работников Московского метрополитена состояли в браке, у 85,4% была отдельная квартира или собственный дом. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (рисунок 1).

В отличие от машинистов Московского метрополитена, осуществляющих исключительно пассажирские перевозки, только 37,3% опрошенных работников ОАО "РЖД" осуществляли пассажирские перевозки, 43,4% — грузовые, 19,3% выполняли маневровую работу.

Дорога до работы составляла >60 мин у четверти (25,4%) опрошенных в группе ОАО "РЖД" и у более половины (55,7%) опрошенных в группе Московского метрополитена. 43,6% работников ОАО "РЖД" добирались на работу на личном транспорте, 39,3% — на общественном, 15% — пешком. Подавляющее большинство (84,1%) работников Московского метрополитена при этом добирались на работу общественным транспортом и только 10,4%

использовали личный транспорт для передвижения, 3,4% — ходили на работу пешком.

В случае недомогания выходили на работу 49% сотрудников ОАО "РЖД" и 52,4% сотрудников Московского метрополитена (таблица 2). Принимали лекарства, биологически активные добавки около половины респондентов в обеих группах (48,6 и 50,1%, соответственно), при этом работники метрополитена в 2 раза чаще не имели назначения врача. Обращались к врачу за последний год 64,3% работников ОАО "РЖД" и 66% работников ГУП "Московский метрополитен", вызывали бригаду скорой медицинской помощи (СМП) — 5,1 и 11,7%, соответственно. Необходимость предрейсовых осмотров признают 50,5% работников ОАО "РЖД" и 65,6% респондентов в группе ГУП "Московский метрополитен". 72,1% сотрудников ОАО "РЖД" и 40,6% сотрудников Московского метрополитена получили рекомендации по изменению образа жизни. Большинство из них касались снижения веса тела, отказа от курения и ограничения потребления жирной пищи.

Таблица 2

Сравнение групп по медицинской активности

Показатель (%)	ОАО "РЖД"	ГУП "Московский метрополитен"	p
Прием препаратов, включая витаминные и минеральные комплексы	48,6	50,1	0,492
Прием препаратов без назначения врача	10,8	20,3	<0,001
Обращение к врачу за последние 12 мес.	64,3	66	0,402
Вызов СМП за последние 12 мес.	5,1	11,7	<0,001
Выходили на работу, чувствуя недомогание	49	52,4	0,107
Считают, что предрейсовые осмотры нужны	50,5	65,6%	<0,001
Получали рекомендации по изменению образа жизни	72,1	40,6	<0,001

Примечание: СМП — скорая медицинская помощь.

Таблица 3

Сравнение групп по наличию поведенческих ФР (%)

Показатель (%)	ОАО "РЖД"	ГУП "Московский метрополитен"	p
Курение	41,5	42,5	0,632
Хотели бы бросить курить	32,4	26,5	0,003
Употребление алкоголя ≥ 2 раз в нед.	9,5	4,6	<0,001
Недостаточное потребление овощей	72,1	69,9	0,255
Недостаточное потребление фруктов	75,8	80,1	0,015
Нерегулярное питание	23,9	29,8	0,003
Питание в ресторанах быстрого питания	33,9	27,3	<0,001
Частое употребление соли	41,1	39,4	0,411
Субъективно низкая физическая активность на работе	57,6	50,2	<0,001
Не занимаются спортом/физкультурой	19,4	17	0,138
Отсутствие прогулок на свежем воздухе	14,8	10	<0,001

Курили примерно равные части респондентов изучаемых групп — 41,5 и 42,5%, при этом 32,4% от общего числа работников ОАО "РЖД" и 26,5% работников Московского метрополитена хотели бы бросить курить (таблица 3). Чуть больше трети машинистов ОАО "РЖД" и их помощников не употребляли алкоголь, употребляли алкоголь ≥ 2 раз в нед. — 9,5% участников. В группе работников ГУП "Московский метрополитен" немногим более четверти воздерживались от алкоголя, 4,6% употребляли алкоголь ≥ 2 раз в нед.

Статистически значимых различий не было получено по частоте употребления овощей: ~70% употребляли недостаточное количество порций. В обеих группах ~40% участников часто или всегда досаливали пищу, почти 20% не занимались спортом. При этом сотрудники ОАО "РЖД" были менее физически активны. Кроме того, машинисты ОАО "РЖД" и их помощники чаще питались в ресторанах быстрого питания. Работники ГУП "Московский метрополитен" питались менее регулярно и потребляли недостаточное количество фруктов.

Средние значения ИМТ в исследуемых группах статистически значимо не различаются и соответствуют избыточной массе тела согласно классифи-

кации ожирения, предложенной Всемирной организацией здравоохранения: 26,39 (24,34; 28,73) кг/м² в группе ОАО "РЖД" и 26,23 (23,99; 29,00) кг/м² в группе ГУП "Московский метрополитен".

Обсуждение

В результате проведенного анализа были выявлены сходства и различия в образе жизни и ФР РЛБ ОАО "РЖД" г. Москвы и ГУП "Московский метрополитен". Следует отметить, что машинисты метрополитена имеют более короткую смену — до 8,5 ч, при максимальной длительности смены работников ОАО "РЖД" — 12 ч.

Тем не менее, сравниваемые группы не различались по частоте обращения к врачу, приема лекарственных препаратов и витаминных комплексов, выхода на работу в случае недомогания. Из 100 человек за последний год 5,1 человек в группе ОАО "РЖД" и 11,7 человек в группе Московского метрополитена обращались за СМП.

Обращает на себя внимание то, что большинство курящих респондентов в обеих группах хотели бы бросить курить, при этом сотрудники ОАО "РЖД" более мотивированы на отказ от курения. Следует отметить, что сотрудники ОАО "РЖД" чаще получают профилактическое консультирование

в рамках корпоративной программы укрепления здоровья [11]. Можно предположить, что участники осведомлены о рисках и угрозах здоровью, которые влечет за собой курение сигарет, и испытывают трудности в преодолении своей зависимости. Поэтому программы, содействующие сотрудникам в отказе от курения, могут быть расширены [12].

Частота употребления алкоголя была выше у РЛБ ОАО "РЖД", однако полученные данные достаточно ограничены для корректной интерпретации. Для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя, рекомендованы специальные опросники, в частности, тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [13].

Преобладающими поведенческими ФР ССЗ являются недостаточное потребление овощей и фруктов, а также низкая физическая активность на рабочем месте. Выявленные ФР подсказывают направление дальнейшей профилактической деятельности: массовое внедрение принципов рационального питания, повышение физической активности. Подобная профилактическая деятельность невозможна без проведения программ медико-санитарного просвещения. Наиболее эффективно подобные мероприятия реализуются в виде корпоративных программ здравоохранения, которые уже существуют в ОАО "РЖД" и должны быть разработаны для Московского метрополитена.

Средние значения ИМТ выше нормальных в сравниваемых группах являются отражением вышеперечисленных поведенческих ФР. Показатель ИМТ независимо повышает вероятность развития ХНИЗ [14].

Результаты анкетирования показали, что медицинскими работниками на приеме чаще подчеркиваются следующие ФР ССЗ: избыточный вес тела или ожирение, курение и нерациональное питание. Чаще рекомендации по модификации образа жизни получали сотрудники ОАО "РЖД", что может

быть обусловлено более широким охватом медицинскими осмотрами.

Ограничения исследования. В исследовании согласились принять участие до 10% от общего числа РЛБ, что не позволяет с уверенностью говорить о репрезентативности полученных данных. Исследование базировалось на результатах опроса, который носит субъективный характер. При этом правдивость полученных ответов невозможно подтвердить объективными данными. Условия пандемии новой коронавирусной инфекции 2019г COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) обусловили применение дистанционных технологий, сбор объективной клинико-диагностической информации не проводился.

Помимо этого, опрос проводился не одномоментно: работники ОАО "РЖД" заполняли анкеты зимой, а работники ГУП "Московский метрополитен" — весной, что могло повлиять на результаты оценки физической активности, питания, ИМТ.

Заключение

Ведущими поведенческими ФР ССЗ у принявших участие в исследовании являются недостаточное потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность, курение. Работники ОАО "РЖД" чаще питались в ресторанах быстрого питания, а также были менее физически активны. Работники ГУП "Московский метрополитен" питались менее регулярно, и потребляли недостаточное количество фруктов. Средние значения ИМТ у РЛБ обеих групп соответствуют избыточной массе тела.

Полученные результаты позволяют усовершенствовать рекомендации по модификации образа жизни РЛБ, разработать и уточнить корпоративные программы и программы первичной профилактики ССЗ.

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

Литература/References

- Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):6738. doi:10.3390/ijerph18136738.
- Jiang Y, Wu C, Hu T, et al. Association for combined exposure to job strain, shift work on mental health among Chinese railway workers: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(10):e037544. doi:10.1136/bmjopen-2020-037544.
- Chapman J, Naweed A, Wilson C, et al. Sleep for heart health: investigating the relationship between work day sleep, days off sleep, and cardiovascular risk in Australian train drivers. *Ind Health*. 2019;57(6):691-700. doi:10.2486/indhealth.2018-0194.
- Samarskaya NA. Analysis of peculiarities of working conditions and development of measures of ensure safety of metro workers. *Labor economics*. 2019;6(3):1271-84. (In Russ.) Самарская Н.А. Анализ особенностей условий труда и разработка мероприятий по обеспечению безопасности работников метрополитена. *Экономика труда*. 2019;6(3):1271-84. doi:10.18334/et.6.3.41051.
- Kontsevaya AV, Kalinina AM. Costs of the health care in Russia associated with smoking. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):306-12. (In Russ.) Концевая А.В., Калинина А.М. Затраты системы здравоохранения России, ассоциированные с курением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(3):306-12. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-3-306-312.
- Mukaneeva D, Kontsevaya A, Karamnova N, et al. Economic burden of insufficient consumption of vegetables and fruits in Russia. *Human Ecology*. 2020;27(9):28-35. (In Russ.) Муканеева Д.К., Концевая А.В., Карамнова Н.С. и др. Экономический ущерб от недостаточного потребления овощей и фруктов в России. *Экология человека*. 2020;27(9):28-35. doi:10.33396/1728-0869-2020-9-28-35.

7. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic damage associated with excess salt intake of Russian people in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):62-8. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб, ассоциированный с избыточным потреблением соли в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):62-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-62-68.
8. Zhidkova EA, Gutor EM, Vilk MF, et al. Adherence to healthy lifestyles of locomotive crew workers according to sociodemographic characteristics. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(6): 28-35. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Вильк М.Ф. и др. Приверженность здоровому образу жизни работников локомотивных бригад в зависимости от социально-демографических характеристик. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6):28-35. doi:10.17116/profmed20202306128.
9. Zhidkova EA, Gutor EM, Tkachenko YuA, et al. Features of labor activity and modifiable risk factors for the development of cardiovascular diseases among employees of locomotive crews working on the railways of Moscow. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(2):26-31. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А. и др. Особенности трудовой деятельности и модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад, работающих на железных дорогах г. Москвы. *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):26-31. doi:10.17116/profmed20222502126.
10. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, et al. Analysis of factors associated with the incidence of members of locomotive crews. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):102-6. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р. и др. Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):102-6. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-102-106.
11. Zhidkova EA, Gurevich KG, Kontsevaya AV, et al. Specifics of corporate health programs for railway workers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2900. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гуревич К.Г., Концевая А.В. и др. Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2900. doi:10.15829/1728-8800-2021-2900.
12. Zhidkova EA, Gutor EM, Naygovzina NB, et al. Modification risk factors in drivers of railway locomotives. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(1):74-8. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Найговзина Н.Б. и др. Модифицируемые факторы риска у работников локомотивных бригад. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):74-8. doi:10.17116/profmed20192201174.
13. Lange S, Shield K, Monteiro M, et al. Facilitating Screening and Brief Interventions in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of the AUDIT as an Indicator of Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(10):2028-37. doi:10.1111/acer.14171.
14. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):280-7. doi:10.1001/jamacardio.2018.0022.

Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью

Смирнова М. П., Чижов П. А.

ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ярославль, Россия

Цель. Установить факторы, ассоциированные с наличием дефицита железа (ДЖ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследовано 294 больных с ХСН II-IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association), из которых 213 пациентов имели ДЖ, 81 — без ДЖ. Всем больным проводили клиническое обследование, сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести коморбидных состояний, лекарственный анамнез, эхокардиографию, общий анализ крови, определение в сыворотке крови уровня железа, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина железом, растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, эритропоэтина, рутинные лабораторные исследования, определяли наличие и выраженность астении, тревоги, депрессии.

Результаты. Установлено 29 клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей, имеющих достоверные различия в группах больных с ДЖ и без ДЖ и достоверные корреляции с ДЖ. Определение отношения шансов для данных 29 параметров выявило 7 факторов, достоверно ассоциированных с наличием ДЖ у больных с ХСН. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа установлено достоверное совокупное влияние данных факторов на вероятность развития ДЖ.

Заключение. ДЖ у больных с ХСН ассоциирован с возрастом, III-IV функциональным классом ХСН, повышенным уровнем гепсидина, длительностью анамнеза гипертонической болезни и сахарного диабета, анамнезом использования >1 года ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и новых оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дефицит железа, отношение шансов, факторы риска дефицита железа.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/07-2022

Рецензия получена 09/09-2022

Принята к публикации 22/12-2022



Для цитирования: Смирнова М. П., Чижов П. А. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3367. doi:10.15829/1728-8800-2023-3367. EDN METODG

Factors associated with iron deficiency in heart failure

Smirnova M. P., Chizhov P. A.

Yaroslavl State Medical University. Yaroslavl, Russia

Aim. To establish the factors associated with iron deficiency (ID) in patients with heart failure (HF).

Material and methods. We examined 294 patients with NYHA class II-IV HF as follows: 213 — with ID, 81 — without ID. All patients underwent a clinical examination, collection of medical history taking into account the presence, duration and severity of comorbidities, drug history, echocardiography, complete blood count, serum iron, ferritin, transferrin, transferrin saturation, soluble transferrin receptors, hepcidin, erythropoietin, and routine laboratory tests. In addition, we determined the presence and severity of asthenia, anxiety, and depression.

Results. Twenty-nine clinical, laboratory and echocardiographic parameters were established, which had significant differences in patients with and without ID and significant correlations with ID. Determining the odds ratio for these 29 parameters revealed 7 factors significantly associated with ID in patients with HF. Using multivariate logistic regression, a significant cumulative effect of these factors on the ID risk was established.

Conclusion. ID in patients with HF is associated with age, class II-IV HF, elevated hepcidin levels, duration of hypertension and diabetes,

history of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and novel oral anticoagulants for >1 year.

Keywords: heart failure, iron deficiency, odds ratio, risk factors for iron deficiency.

Relationships and Activities: none.

Smirnova M. P.* ORCID: 0000-0002-8988-998X, Chizhov P. A. ORCID: 0000-0001-7969-6538.

*Corresponding author: msm76-743@yandex.ru

Received: 18/07-2022

Revision Received: 09/09-2022

Accepted: 22/12-2022

For citation: Smirnova M. P., Chizhov P. A. Factors associated with iron deficiency in heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3367. doi:10.15829/1728-8800-2023-3367. EDN METODG

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: msm76-743@yandex.ru

[Смирнова М. П. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8988-998X, Чижов П. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7969-6538].

ААГ — антиагреганты, ГБ — гипертоническая болезнь, ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферина железом, МК-пика — максимальная скорость позднего предсердного наполнения левого желудочка, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Дефицит железа является частой сопутствующей патологией у больных с сердечной недостаточностью.

Что добавляют результаты исследования?

- Установлены факторы риска дефицита железа у больных с сердечной недостаточностью: возраст, III-IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности, повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа, прием >1 года препаратов групп новых оральных антикоагулянтов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Key messages

What is already known about the subject?

- Iron deficiency is a common comorbidity in patients with heart failure.

What might this study add?

- There are following established risk factors for iron deficiency in patients with heart failure: age, class III-IV HF, elevated hepcidin levels, duration of hypertension and type 2 diabetes, history of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and novel oral anticoagulants for >1 year.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Частым коморбидным состоянием у больных с ХСН являются анемия и дефицит железа (ДЖ). Последний выявляется у 34-83% пациентов с ХСН [1-4]. Развитию ДЖ у больных ХСН могут способствовать разные факторы: нарушение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте из-за нарушений гемодинамики, микрокровоотечения, депонирования железа в макрофагах на фоне системного воспаления и повышенного синтеза гепсидина [1, 3].

ДЖ значительно снижает качество жизни больных с ХСН, увеличивает частоту госпитализаций и смертность [3, 5, 6]. Коррекция ДЖ у пациентов с ХСН улучшает функциональные способности больных и качество их жизни и снижает число повторных госпитализаций [5-8].

В большинстве работ, посвященных исследованию обмена железа, у пациентов с ХСН анализируются факторы риска не ДЖ, а его конечной стадии — железодефицитной анемии [9-11]. Что касается ДЖ, то в доступной литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные по этому вопросу. В частности, на смешанной группе больных с ХСН с низкой и сохраненной фракцией выброса (ФВ) была показана взаимосвязь ДЖ с наличием анемии, более высоким функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association), более высоким уровнем N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4, 12, 13], более низким средним объемом эритроцитов и жен-

ским полом [12, 13], фибрилляцией предсердий (ФП) [4]. Однако данные авторы не выявили ассоциации ДЖ с особенностями терапии и активностью воспаления, в то время как в других работах была показана взаимосвязь ДЖ у больных с ХСН с воспалением [11, 14-16], приемом антиагрегантов (ААГ) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [15], а вот связи ДЖ с уровнем NT-proBNP, функциональным классом ХСН NYHA и ФВ левого желудочка установлено не было [17]. Следует подчеркнуть низкую выявляемость анемии и латентного ДЖ в Российской Федерации, что связано с неспецифичностью клинических проявлений этих состояний, образовательными пробелами врачей первичного звена, недостаточным внедрением в клиническую практику таких исследований, как определение уровня сывороточного ферритина [18].

Учитывая недостаточную изученность вопроса и противоречивость имеющихся литературных данных, была определена цель работы — установить факторы, ассоциированные с ДЖ у больных с ХСН.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования одобрены локальным Этическим комитетом. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) наличие ХСН II-IV ФК (по NYHA), развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ). Критерии не включения: наличие воспалительных, аутоиммунных, онкологических, тяжелых заболеваний печени, заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопровождавшихся кровотечениями и/или мальабсорбцией, прием железосодержащих препаратов. Исследование было кросс-секционным, набор пациентов проведен в пе-

риод: март 2015г — ноябрь 2019г. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [19]. Под наблюдением в терапевтическом отделении находились 294 больных (средний возраст $71,3 \pm 0,4$ года) с ХСН разного ФК (по NYHA): II ФК — 105 (36%) больных, III ФК — 142 (48%), IV ФК — 47 (16%). Причиной госпитализации явилось ухудшение течения ИБС и/или ГБ и нарастание симптомов ХСН. У 227 (77%) пациентов была диагностирована ХСН с сохраненной ФВ ($>50\%$), у 38 (13%) — ХСН с промежуточной ФВ (40–49%), у 29 (10%) — ХСН с низкой ФВ ($<40\%$) [19]. Все больные получали стандартную терапию ХСН в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [19].

У всех включенных в исследование проводили комплексное обследование, включающее клинический осмотр с оценкой шкалы клинического состояния, тест 6-минутной ходьбы, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела). Кроме того, проводили тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести наиболее распространенных у больных с ХСН таких коморбидных состояний, как ГБ, ИБС, сахарный диабет 2 типа (СД-2), хроническая болезнь почек (ХБП) [20], ФП, получаемого лечения.

Всем больным проводили эхокардиографию на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков [21, 22].

У всех больных проводили общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов (анализатор МЕК 6500, Япония).

Концентрацию железа в мкмоль/л, трансферрина в г/л, ферритина в мкг/л, С-реактивного белка в мг/л (СРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным фотометрическим методом по конечной точке (анализатор Sapphire 400, Япония), рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом в % (КНТЖ).

Иммуноферментным методом на ИФА-ридере Immunochem-2100 определяли уровень NT-proBNP в пг/мл, эритропоэтина в МЕ/мл, растворимых рецепторов трансферрина в нмоль/л, гепсидина в нг/мл (норма от 0 до 25 нг/мл).

ДЖ устанавливали, исходя из рекомендаций Европейского кардиологического общества: ферритин сыворотки крови <100 мкг/л или ферритин в диапазоне 100–299 мкг/л и КНТЖ $<20\%$ [23] ДЖ диагностирован у 213 (72%) обследованных больных, из них женщин — 166 (78%), мужчин — 47 (22%), отсутствие ДЖ — у 81 (28%) больного, из которых 54 (67%) — женщины, 27 (33%) — мужчины. В группе больных с ДЖ уровень ферритина составлял $55,0$ ($32,0$; $83,5$) мкг/л, КНТЖ — $28,45 \pm 13,22\%$, что достоверно ниже, чем у пациентов без ДЖ: ферритин — $160,5$ ($133,0$; $210,0$) мкг/л ($p < 0,000$), КНТЖ — $38,84 \pm 11,49\%$ ($p < 0,000$).

Общепринятыми методами определяли в крови концентрацию глюкозы, общего белка, протромбиновый индекс, уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, билирубина, концентрацию аланиновой и аспарагиновой трансаминаз.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) с оценкой в баллах таких ее проявлений, как общая астения, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации, понижение активности, суммарный балл выраженности астении, для определения наличия тревоги и депрессии — госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (the Hospital Anxiety and Depression Scale) в баллах.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сравнения средних значений двух выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ. Данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух группах применяли U-тест Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для определения различий качественных признаков использовали критерий χ^2 . Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент корреляции гамма (γ). Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с определением 95% доверительных интервалов (ДИ). Для проведения системного многомерного моделирования использован множественный логистический регрессионный анализ. За уровень достоверности принят $p < 0,05$.

Результаты

На начальном этапе было проведено несколько сопоставлений, позволяющих предполагать наличие взаимосвязей между какими-либо факторами и ДЖ у больных с ХСН. Для этого сначала проведено сопоставление групп больных с ХСН с ДЖ и без ДЖ по всем исследуемым количественным и качественным показателям. На втором этапе работы были изучены корреляционные связи всех исследованных показателей с наличием ДЖ с определением коэффициента корреляции γ . Далее было проведено сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с наличием ДЖ, и параметров, по которым были установлены различия в группах больных с ДЖ и без ДЖ.

В таблице 1 представлены клиничко-анамнестические данные больных в группах с ДЖ и без ДЖ и корреляции этих показателей с наличием ДЖ. Больные в группе с ДЖ достоверно старше, имеют большую массу тела, больший стаж ГБ и СД-2. Кроме того, достоверно большая часть пациентов с ДЖ имеют ХСН IIБ–III стадий, III–IV ФК ХСН, ХБП 3А–3Б стадии, постоянную форму ФП и использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ААГ и НОАК больше 1 года. Для всех этих клиничко-анамнестических показателей, за исключением постоянной формы ФП, установлены также достоверные коэффициенты корреляции γ с ДЖ.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ХСН
в группах с наличием и отсутствием ДЖ

Показатели	Группы	ДЖ n=213	Без ДЖ n=81	p	Коэффициент корреляции γ с ДЖ	
					γ	p
Возраст, лет		72,1 $\pm$ 7,3	69,3 $\pm$ 9,5	0,010	0,381	0,000
Вес, кг		76,9 $\pm$ 9,9	82,0 $\pm$ 10,6	0,013	-0,173	0,008
ХСН стадия IIБ-III Стражеско-Василенко, n (%)		123 (58)	36 (44)	0,047	0,363	0,001
ХСН III-IV ФК (по NYHA), n (%)		145 (68)	44 (54)	0,042	0,358	0,001
ГБ, n (%)		200 (94)	77 (95)	0,754	-0,069	0,726
ГБ, стаж, лет		12,0 $\pm$ 5,6	10,5 $\pm$ 5,3	0,047	0,498	0,007
ИБС: стенокардия, n (%)		145 (68)	58 (72)	0,537	-0,103	0,285
ИБС: ПИКС, n (%)		47 (22)	10 (12)	0,059	0,328	0,006
ФП постоянная, n (%)		53 (25)	11 (14)	0,049	0,090	0,276
ФП пароксизмальная, n (%)		30 (14)	6 (7)	0,106	0,071	0,346
СД-2, n (%)		47 (22)	24 (30)	0,080	0,025	0,767
СД-2, стаж, лет		5,9 $\pm$ 3,9	4,9 $\pm$ 3,2	0,043	0,469	0,003
ХБП 3А-3Б, n (%)		105 (49)	28 (25)	0,044	0,394	0,015
Анемия, n (%)		53 (25)	13 (16)	0,114	0,314	0,011
в т.ч. железодефицитная анемия		22 (10)	0			
в т.ч. анемия хронического заболевания		16 (8)	13 (16)	0,082	0,146	0,587
в т.ч. сочетание железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания		15 (7)	0			
иАПФ в анамнезе >1 года, n (%)		181 (85)	58 (72%)	0,025	0,423	0,002
ААГ в анамнезе >1 года, n (%)		109 (51)	31 (39)	0,047	0,403	0,006
НОАК в анамнезе >1 года, n (%)		83 (39)	18 (22)	0,020	0,404	0,003

Примечание: ААГ — антиагреганты, ГБ — гипертоническая болезнь, ДЖ — дефицит железа, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, n — число больных, количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Таблица 2

Лабораторные показатели в группах больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ

Показатели	Группы	ДЖ n=213	Без ДЖ n=81	p	Коэффициент корреляции γ с ДЖ	
					γ	p
Железо,		14,7 $\pm$ 6,4	19,3 $\pm$ 6,2	0,000	-0,246	0,000
Гепсидин, нг/мл		26,8 (10,6; 33,2)	6,9 (3,0; 18,5)	0,035	0,641	0,000
Эритропоэтин, МЕ/мл		7,7 (4,9; 15,6)	4,7 (2,0; 6,9)	0,024	0,451	0,001
Гемоглобин, г/л		129,2 $\pm$ 16,9	137,4 $\pm$ 15,1	0,000	-0,294	0,000
Гематокрит, %		37,1 $\pm$ 4,9	39,2 $\pm$ 4,9	0,002	-0,246	0,000
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг		29,1 $\pm$ 3,1	30,2 $\pm$ 2,0	0,003	-0,226	0,000
Цветовой показатель		0,87 $\pm$ 0,09	0,90 $\pm$ 0,06	0,011	-0,193	0,002
Триглицериды, ммоль/л		1,67 $\pm$ 0,8	2,06 $\pm$ 1,2	0,001	-0,403	0,005
Общий ХС, ммоль/л		5,2 $\pm$ 1,6	5,8 $\pm$ 1,5	0,040	-0,157	0,015
Креатинин, мкмоль/л		90,7 $\pm$ 19,5	92,0 $\pm$ 18,5	0,613	-0,039	0,535
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		64,2 $\pm$ 15,3	64,8 $\pm$ 15,6	0,761	-0,026	0,688

Примечание: n — число больных, данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me (Q25; Q75), ДЖ — дефицит железа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС — холестерин.

Сопоставление лабораторных показателей в исследованных группах больных (таблица 2) показало, что достоверные отличия в зависимости от наличия ДЖ, а также достоверные коэффициенты корреляции с ДЖ имеют такие показатели, как уровень железа, концентрация гепсидина, эритро-

поэтина, триглицеридов, общего ХС, гемоглобина, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в эритроците и цветовой показатель.

При сравнении показателей эхокардиографии, астении, тревоги и депрессии (таблица 3) в исследованных группах установлено, что достоверные

Таблица 3

Эхокардиоскопические показатели и выраженность астении, тревоги и депрессии в группах больных с ХСН с наличием и отсутствием ДЖ

Показатели	Группы	ДЖ	Без ДЖ	p	Коэффициент корреляции γ с ДЖ	
		n=213	n=81		γ	p
Правый желудочек, размер, мм		28,0 (26,0; 30,9)	27,0 (24,0; 28,5)	0,006	0,217	0,002
МК-пика, м/с		0,71±0,37	0,79±0,29	0,034	-0,440	0,006
MFI-20 общая астения, балл		14,0 (12,0; 16,0)	12,0 (10,0; 16,0)	0,030	0,200	0,003
MFI-20 физическая астения, балл		14,0 (12,0; 17,0)	12,0 (10,0; 14,0)	0,006	0,346	0,000
MFI-20 пониженная активность, балл		14,0 (11,0; 16,0)	12,0 (10,0; 14,0)	0,014	0,347	0,000
MFI-20 снижение мотивации, балл		12,0 (10,0; 14,0)	11,0 (9,0; 13,0)	0,003	0,230	0,000
MFI-20 психическая астения, балл		11,0 (8,0; 13,0)	10,0 (7,0; 12,0)	0,010	0,190	0,005
MFI-20 сумма, балл		64,0 (53,0; 74,0)	59,0 (47,5; 69,0)	0,004	0,418	0,000
HADS Тревога, балл		8,0 (5,0; 10,0)	7,0 (4,0; 8,5)	0,016	0,207	0,002
HADS Депрессия, балл		9,0 (6,0; 12,0)	8,0 (4,0; 10,5)	0,008	0,421	0,001

Примечание: n — число больных, данные представлены в виде $M \pm SD$ или Me (Q25; Q75). ДЖ — дефицит железа, МК-пика — максимальная скорость позднего предсердного наполнения левого желудочка, HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), MFI-20 — Multidimensional Fatigue Inventory (субъективная шкала оценки астении).

Таблица 4

Многофакторный анализ для факторов, ассоциированных с наличием ДЖ у пациентов с ХСН

Показатель	Коэффициент уравнения регрессии, В	χ^2 Вальда	p
Возраст	-0,04	4,95	0,027
ФК ХСН	1,51	3,39	0,041
ГБ стаж	0,77	4,37	0,037
СД стаж	0,28	4,02	0,045
иАПФ	-2,12	5,76	0,019
НОАК	-2,04	4,60	0,036
Гепсидин	-0,11	7,80	0,007

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

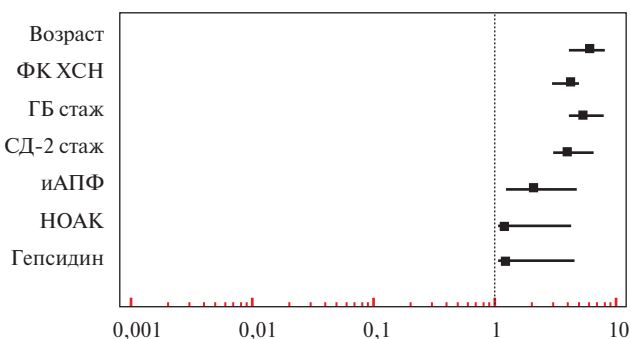


Рис. 1 Форест-диаграмма ОШ для факторов, ассоциированных с ДЖ у больных с ХСН.

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

различия в зависимости от наличия ДЖ и достоверные коэффициенты корреляции γ с ДЖ касаются размера правого желудочка, максимальной скорости позднего предсердного наполнения левого желудочка (МК-пика), всех изученных показателей астении, тревога и депрессия.

Таким образом, проведенное исследование выявило 29 показателей, по которым имеются достоверные различия в группах с наличием и отсутствием ДЖ и достоверные корреляции с ДЖ, что позволяет предполагать их вероятностную связь с наличием ДЖ у больных с ХСН.

Далее с целью определения факторов, ассоциированных с ДЖ у пациентов с ХСН, были рассчитаны ОШ для 29 выделенных показателей.

Форест-диаграмма распределения ОШ представлена на рисунке 1. На форест-диаграмме показано, что достоверные ОШ имеют такие факто-

ры, как возраст, высокий ФК ХСН, длительность ГБ, СД-2, анамнез использования >1 года иАПФ, НОАК и повышенный уровень гепсидина.

Для оценки взаимного воздействия различных комбинаций вышеперечисленных факторов, ассоциированных с наличием ДЖ у больных с ХСН, проведено системное многомерное моделирование. При использовании многофакторного логистического регрессионного анализа установлено совокупное влияние выделенных ранее факторов на вероятность развития ДЖ (таблица 4). По результатам данного анализа построена модель логистической регрессии. В качестве результативной переменной выбрана бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие ДЖ, в качестве независимых переменных были выбраны ранее установленные факторы. Модель имеет высокую статистическую значимость: критерий $\chi^2=25,42$ при $p<0,001$.

Обсуждение

Оценка ОШ показала, что с наличием ДЖ у больных с ХСН достоверно ассоциированы такие факторы, как возраст, высокий ФК ХСН, повышенный уровень гепсидина, длительность ГБ, СД-2, анамнез использования >1 года иАПФ и НОАК.

Важную роль возраста для развития ДЖ у больных с ХСН ранее отмечали и другие исследователи [4, 13, 24]. Возможное значение возраста в качестве фактора, способствующего возникновению ДЖ может определяться возрастными атрофическими процессами в слизистой кишечника, нарушающими всасывание железа.

Взаимосвязь ДЖ с повышенным уровнем гепсидина свидетельствует о роли воспаления в возникновении ДЖ у больных с ХСН. При развитии воспаления повышается концентрация гепсидина, что способствует нарушению высвобождения железа в кровь из желудочно-кишечного тракта и депонированию железа в макрофагах [15, 16, 25].

Ассоциацию ДЖ с тяжестью ХСН отмечали и другие исследователи [4, 12-15]. В основе возможного влияния данного фактора на развитие ДЖ могут лежать нарушение питания у больных с тяжелой ХСН, отек слизистой кишечника, синдром мальабсорбции [15, 25, 26]. Кроме того, необходимо учитывать, что в почках фильтруется и удаляется гепсидин. При почечной недостаточности, которая наблюдается у половины больных с ХСН, особенно при высоких ФК, его концентрация увеличивается, что может способствовать развитию функционального ДЖ [14].

Нами впервые установлена ассоциация длительного стажа ГБ с ДЖ у больных с ХСН. В основе данной ассоциации может лежать то, что ГБ является самой распространенной причиной развития ХСН и в значительной степени определяет тяжесть ХСН [23].

Активацией воспаления и увеличением функционального ДЖ может быть обусловлена ассоциация длительности СД-2 с ДЖ у больных с ХСН. В частности, ранее установлено, что при СД-2 имеет место активация воспаления, о чем свидетельствует достоверное повышение таких маркеров воспаления, как СРБ, интерлейкин-6 [27]. В свою очередь, активация системного воспаления, как указано выше, способствует развитию функционального ДЖ за счет усиления депонирования железа в ретикулоэндотелиальной системе. По данным Klip IT, et al. (2013), СД-2 встречается достоверно чаще у больных с ХСН с наличием ДЖ, по сравнению с больными без ДЖ. В другом исследовании показано, что у женщин ДЖ достоверно связан с наличием СД-2 [17]. Определенное значение для развития ДЖ у больных с СД-2 может иметь микроангиопатия в желудочно-кишечном тракте и снижение всасывания железа [26]. Ранее ни в од-

ном исследовании не было показано ассоциации длительности СД-2 с ДЖ у больных с ХСН.

Длительный прием НОАК может способствовать развитию ДЖ из-за более частых микрокровотечений на их фоне [1, 25].

Еще одним фактором, для которого впервые в нашем исследовании была установлена ассоциация с ДЖ у больных с ХСН, является длительное использование иАПФ. Ранее было неоднократно обнаружено, что иАПФ являются фактором риска развития анемии у больных с ХСН [13]. В основе этого лежит снижение продукции эритропоэтина и уменьшение синтеза гемоглобина [25]. Влияние длительного приема иАПФ на развитие ДЖ в определенной степени может быть обусловлено тем, что иАПФ способствуют повышению уровня интерлейкина-12 [28], что приводит к увеличению продукции интерферона- γ и фактора некроза опухолей- α [29].

Интерферон- γ снижает экспрессию переносчика железа ферропортина и ингибирует экспорт железа из макрофагов. Под влиянием фактора некроза опухолей- α активируется накопление и сохранение железа в макрофагах [30]. В конечном итоге, все эти процессы могут вести к возникновению латентного ДЖ.

К сожалению, в реальной клинической практике диагностика ДЖ у больных с ХСН проводится крайне редко. Полученные данные облегчат прогнозирование риска развития ДЖ у больных с ХСН с последующим обязательным назначением определения маркеров ДЖ (уровень ферритина и КНТЖ) с целью установления наличия ДЖ и его коррекции.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является относительно небольшое количество включенных пациентов. Личный контакт с каждым больным позволил повысить точность получаемых результатов и компенсировать относительную малочисленность обследуемой группы.

Заключение

Факторами, ассоциированными с ДЖ у больных с ХСН, являются возраст, III-IV ФК ХСН по NYHA, повышенный уровень гепсидина, длительность анамнеза ГБ, длительность СД-2, прием >1 года препаратов групп иАПФ и НОАК.

Профиль больного с ХСН с ДЖ по данным настоящего исследования может быть представлен следующим образом: это пациент с ХСН III-IV ФК в возрасте $\geq 72,1 \pm 7,3$ лет, который имеет повышенный уровень гепсидина (> 25 нг/мл) и длительный стаж ГБ ($\geq 12,0 \pm 5,6$ лет) и СД-2 ($\geq 5,9 \pm 3,9$ лет). Усугубляет возможный ДЖ использование в течение >1 года иАПФ и НОАК.

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

Литература/References

- Kurz K, Lanser L, Seifert M, et al. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7:1880-90. doi:10.1002/ehf2.12755.
- Moliner P, Enjuanes C, Tajes M, et al. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients with Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e010887. doi:10.1161/JAHA.118.010887.
- Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, et al. Iron deficiency in 78805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart*. 2020;7:e001153. doi:10.1136/openhrt-2019-001153.
- Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4-8. (In Russ.) Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4-8. doi:10.18087/cardio.2022.5.n2083.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95. doi:10.1002/ehf.473.
- Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, 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;20:125-33. doi:10.1002/ehf.823.
- Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova Yu L, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2021;61(4):73-8. (In Russ.) Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л. и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73-8. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1639.
- Zhirov IV, Safronova NV, Tereshchenko SN. Treatment of iron deficiency in patients after acute decompensation: a new target in the treatment of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4949. (In Russ.) Жиров И.В., Сафронова Н.В., Терещенко С.Н. Коррекция дефицита железа у пациентов после острой декомпенсации: новая цель в лечении сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2S):4949. doi:10.15829/1560-4071-2022-4949.
- Larina VN, Bart BY, Balabanova EL. Anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(3):34-40. (In Russ.) Ларина В.Н., Барт Б.Я., Балабанова Э.Л. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(3):34-40.
- van der Wal H, van Deursen VM, van der Meer P, et al. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:35-66. doi:10.1007/164_2017_27.
- von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2017;7(1):36-46. doi:10.1016/j.jchf.2018.07.015.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575-582.e3. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.017.
- 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.
- Silverberg D, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):14056-74. doi:10.3390/ijms160614056.
- Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients with Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:1-10. doi:10.3389/fcvm.2021.709872.
- Solomahina NI, Nahodnova ES, Ershov VI, et al. The role of hepcidin in the formation of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia in patients with chronic heart failure in the elderly and senile age *Kardiologiya*. 2018;58(3):20-7. (In Russ.) Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. и др. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(3):20-7. doi:10.18087/cardio.2018.3.10094.
- Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2014;16:984-91. doi:10.1002/ehf.139.
- Drapkina OM, Martynov AI, Baida AP, et al. Resolution of the expert council "Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2700. (In Russ.) Драпкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П. и др. Резолюция экспертного совета "Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2700. doi:10.15829/1728-8800-2020-2700.
- Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). *Nefrologiya*. 2021; 25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82. doi:10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;8(1):1-39. e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw383.
- González-Costello J, Comin-Colet J, Lupón J, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor

- of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):206. doi:10.1186/s12872-018-0942-x.
25. Vatutin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, et al. Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2019;59(4S):4-20. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. и др. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019;59(4S):4-20. doi:10.18087/cardio.2638.
26. Musina NN, SaprinaTV, Prokhorenko TS, et al. Specifics of inflammation parameters, ferrokinetics and structure of anemic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020; 23(6):7280. (In Russ.) Мусина Н.Н., Саприна Т.В., Прохоренко Т.С. и др. Особенности параметров воспаления, феррокинетики и структуры анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом. *Профилактическая медицина.* 2020;23(6):7280. doi:10.17116/profmed20202306272.
27. Stuklov NI. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
28. Khadartsev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, et al. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor on the plasma concentration of cytokines and vasoactive molecules in patients with coronary heart disease and hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(12):97-102. (In Russ.) Хадартцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. *Терапевтический архив.* 2017;89(12):97-102. doi:10.17116/terarkh2017891297-102.
29. Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problemy endokrinologii.* 2021;67(2):4-9. (In Russ.) Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):4-9. doi:10.14341/probl12744.
30. Rukavitsyn OA, Zenina MN, Demihov VG, et al. Anemia. 2nd edition, revised and enlarged. Under the editorship of Professor O. A. Rukavitsyn. Moskva: izdatel'skaya gruppа GEOTAR-Media, 2016. p. 250. (In Russ.) Рукавицын О.А., Зенина М.Н., Демихов В.Г. и др. Анемии. 2 издание, переработанное и дополненное. Под редакцией профессора О.А. Рукавицына. Москва: издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 250. ISBN: 978-5-9704-3978-4.

Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца

Шабалдин А. В.¹, Шмелевич С. А.¹, Синицкая А. В.¹, Замараев Р. Ю.²

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово; ²Кемеровский филиал Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий. Кемерово, Россия

Частота встречаемости врожденных пороков сердца (ВПС) достигает 1% от всех новорожденных детей. Особое значение имеет группа пороков сердца без семейной истории и хромосомных заболеваний, которая составляет >80% из всех ВПС. Эти пороки сердца можно обозначить как спорадические ВПС, их этиология и патогенез продолжают изучаться.

Цель. Изучить ассоциативные связи между генами цитокинов, Toll-подобных рецепторов (TLR) и ВПС у детей.

Материал и методы. Обследовано 188 детей со спорадическими (без семейной истории) ВПС (основная группа) и 103 условно здоровых детей без ВПС (контрольная группа). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Спорадические ВПС, в целом, и септальные ВПС, в частности, формируются на схожих межгенных ассоциациях, которые детерминируют нарушение регуляции пролиферации и дифференцировки прогениторных клеток сердечно-сосудистой системы. Вероятно, одним из молекулярных механизмов формирования спорадических септальных ВПС может быть неэффективность внутриклеточных сигнальных путей до NF-κB (Nuclear Factor kappa B) из-за первичного дефицита мембранных гетеродимеров TLR1/TLR6, TLR2/TLR6 и TLR1/TLR2.

Заключение. Данные об измененном провоспалительном потенциале в группе спорадических септальных ВПС необходимо учитывать в постнатальном периоде при проведении кардиохирургического лечения этих нозологий.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, цитокины, Toll-подобные рецепторы, метод сокращения многофакторной размерности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/07-2022

Рецензия получена 26/07-2022

Принята к публикации 06/09-2022



Для цитирования: Шабалдин А. В., Шмелевич С. А., Синицкая А. В., Замараев Р. Ю. Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3368. doi:10.15829/1728-8800-2023-3368. EDN KSXIER

Role of intergenic interactions between cytokine and Toll-like receptor genes in the etiology of congenital heart defects

Shabaldin A. V.¹, Shmulevich S. A.¹, Sinitskaya A. V.¹, Zamaraev R. Yu.²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²Kemerovo Branch of the Federal Research Center for Information and Computational Technologies. Kemerovo, Russia

The incidence of congenital heart defects (CHDs) reaches 1% of all newborns. Of particular importance is the group of heart defects without a family history and chromosomal disorders, which makes up >80% of all CHDs. These heart defects can be designated as sporadic CHDs, and their etiology and pathogenesis continue to be studied.

Aim. To study the association of cytokine and Toll-like receptor (TLR) genes with CHDs in children.

Material and methods. We examined 188 children with sporadic (without family history) CHDs (main group) and 103 healthy children without CHDs (control group). Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Sporadic CHDs, in general, and septal CHDs, in particular, are formed on similar intergenic associations that determine the

disregulation of the proliferation and differentiation of progenitor cells of the cardiovascular system. Probably, one of the molecular mechanisms for sporadic septal CHDs may be the inefficiency of intracellular signaling pathways for Nuclear Factor kappa B (NF-κB) due to the primary deficiency of membrane heterodimers TLR1/TLR6, TLR2/TLR6, and TLR1/TLR2.

Conclusion. Data on altered proinflammatory potential in the group of sporadic septal CHDs should be taken into account in the postnatal period when conducting cardiac surgery.

Keywords: congenital heart defects, cytokines, Toll-like receptors, multivariate dimension reduction method.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: serov1991@gmail.com

[Шабалдин А. В. — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории пороков сердца, ORCID: 0000-0002-8785-7896, Шмелевич С. А. — к.м.н., старший преподаватель научно-образовательного отдела, ORCID: 0000-0002-7316-2962, Синицкая А. В.* — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Замараев Р. Ю. — к.т.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-4822-4794].

Shabaldin A. V. ORCID: 0000-0002-8785-7896, Shmulevich S. A. ORCID: 0000-0002-7316-2962, Sinitskaya A. V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Zamaraev R. Yu. ORCID: 0000-0003-4822-4794.

*Corresponding author: cepov1991@gmail.com

Received: 19/07-2022

Revision Received: 26/07-2022

Accepted: 06/09-2022

For citation: Shabaldin A. V., Shmulevich S. A., Sinitskaya A. V., Zamaraev R. Yu. Role of intergenic interactions between cytokine and Toll-like receptor genes in the etiology of congenital heart defects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3368. doi:10.15829/1728-8800-2023-3368. EDN KSXIER

ВПС — врожденные пороки сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ССС — сердечно-сосудистая система, IL — интерлейкин, MDR — Multifactor Dimensionality Reduction, NF-κB — фактор транскрипции κB, TLR — Toll-like receptors (Toll-подобные рецепторы), TNF-α — фактор некроза опухоли α.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В патогенез врожденных пороков сердца (ВПС) вовлечен комплекс экологических, социальных и генетических факторов.
- Период формирования сердечно-сосудистой системы приходится на 3-8 нед. гестации, на протяжении которого идет активное "приживание" эмбриона, регулируемое межклеточными контактами и цитокиновой регуляцией.

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что спорадические ВПС в целом и септальные ВПС (дефект межжелудочковой перегородки/дефект межпредсердной перегородки), в частности, формируются на схожих межгенных ассоциациях.
- Данные об измененном провоспалительном потенциале в группе спорадических септальных ВПС необходимо учитывать в постнатальном периоде при проведении кардиохирургического лечения этих нозологий.

Key messages

What is already known about the subject?

- The pathogenesis of congenital heart defects (CHDs) involves a complex of environmental, social and genetic factors.
- The period of cardiovascular system formation falls on 3-8 weeks of gestation with an active "engraftment" of the embryo, regulated by intercellular contacts and cytokine regulation.

What might this study add?

- Sporadic CHDs in general and septal CHDs (ventricular septal defect/atrial septal defect) in particular have been shown to develop on similar intergenic associations.
- Data on altered proinflammatory potential in the group of sporadic septal CHDs should be taken into account in the postnatal period when conducting cardiac surgery.

Введение

Современные исследования этиологии и патогенеза врожденных пороков сердца (ВПС) показали неоспоримую значимость молекулярно-генетических особенностей, лежащих в основе данной патологии [1]. В то же время, на сегодняшний день существуют проблемы изучения патогенетических механизмов развития ВПС, которые связаны с большой разнородностью нозологических форм ВПС и аномалий сердечно-сосудистой системы (ССС).

Есть незначительная группа ВПС с семейной историей, которые относят к моногенным заболеваниям с наследуемыми миссенс-мутациями, передающимися из поколения в поколение. Литературные данные демонстрируют, что подобного вида мутации кодируют молекулы, преимущественно регулирующие экспрессию функциональных генов [2, 3]. Другая группа ВПС, отдельно учитываемая в мировых регистрах, связана с хромосомными за-

болеваниями, такими как синдром Дауна, синдром Шершевского-Тернера и др. Современные исследования показывают, что существует группа ВПС, при которых обнаруживаются хромосомные транслокации с мало проявляемыми фенотипическими признаками. Удельный вес этих пороков сердца во всей структуре ВПС не >10% [4]. Кроме того, стоит отметить, что >80% из всех ВПС приходится на спорадические (без семейной истории) [5].

Современные Omics технологии (исследования протеома, экзоста, транскриптома и метаболома) при ВПС показали значимые отклонения в регуляторных сетях, детерминирующих пролиферацию клеток, формирующих зачатки ССС у эмбриона. Получены схожие данные и для комбинированных ВПС, таких как тетрада Фалло. В некоторых работах показана ассоциативная связь с ВПС генов цитокинов и мембранных рецепторов межклеточных контактов [6].

Изучение генетических, социальных, семейных, экологических факторов, ассоциированных с ВПС, продемонстрировало, что они являются преимущественно мультифакторным заболеванием. Период формирования ССС приходится на 3-8 нед. гестации, на протяжении которого идет активное "приживание" эмбриона, регулируемое межклеточными контактами и цитокиновой регуляцией. Соответственно, конституционально обусловленные отклонения в данной цепи событий могут оказывать влияние на эмбриогенез ССС [7, 8].

Исходя из этого, была поставлена цель исследования — изучить ассоциативные связи взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors) со спорадическими ВПС у детей.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) и одобрено локально этическим комитетом. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

В исследование включено 188 детей (103 девочки и 85 мальчиков) со спорадическими (без семейной истории) ВПС (основная группа). Все матери детей подписывали информированное согласие на участие в генетическом исследовании. Диагноз ВПС у детей был подтвержден с помощью эхокардиографии и других инструментальных методов. У всех детей с ВПС было исключено наличие хромосомных заболеваний. Структура ВПС представлена в таблице 1.

Доминирующей патологией у детей основной группы были септальные пороки сердца без семейной истории (таблица 1).

Контрольная группа сформирована из 103 условно здоровых детей (52 девочки и 51 мальчик). Группа была сформирована на клинической базе ФГБОУ ВО Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава России. У всех матерей контрольной группы получено информированное согласие на участие в гене-

тическом исследовании. Средний возраст детей основной группы был $3,9 \pm 2,3$ лет, контрольной — $4,7 \pm 1,8$ лет, что было сопоставимо.

Кровь брали из локтевой вены в пробирку, содержащую калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_3 ЭДТА). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили стандартной фенол-хлороформной экстракцией согласно протоколу. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-2000C (Thermo, USA).

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе "Viia7" (Applied Biosystems, США) с использованием Taqman зондов. Для исследования выбрано пять генов цитокинов и их рецепторов: *IL6* (rs1800796, rs2069827), *IL6R* (rs2228145, rs2229238), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871, rs1800896, rs1800872), *TNFA*

Таблица 1

Нозологические формы спорадических ВПС у детей основной группы (n=188)

Нозология	В группах по нозологиям, n (%)
Септальные пороки сердца	
ДМЖП	28 (14,89)
ДМПП	64 (34,04)
ДМЖП и ДМПП	6 (3,19)
Пороки клапанов сердца	
Стеноз аортального клапана	5 (2,66)
Двустворчатый аортальный клапан	3 (1,60)
Стеноз клапана легочной артерии	8 (4,26)
Дисплазия трикуспидального клапана	1 (0,53)
Отдельные нозологии	
Тетрада Фалло	15 (7,98)
Единый желудочек сердца	9 (4,79)
Коарктация аорты	10 (5,32)
Открытый артериальный проток	32 (17,02)
Тотальный anomальный дренаж легочных вен	3 (1,60)
Частичный anomальный дренаж легочных вен	4 (2,13)

Примечание: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

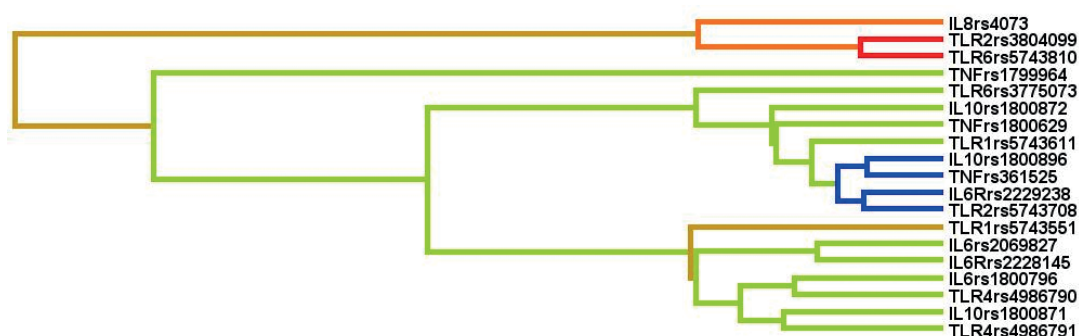


Рис. 1 Дендрограмма взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и TLR.

Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию спорадических ВПС отмечены цветами различного цвета: красный — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие, оранжевый — умеренный синергизм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

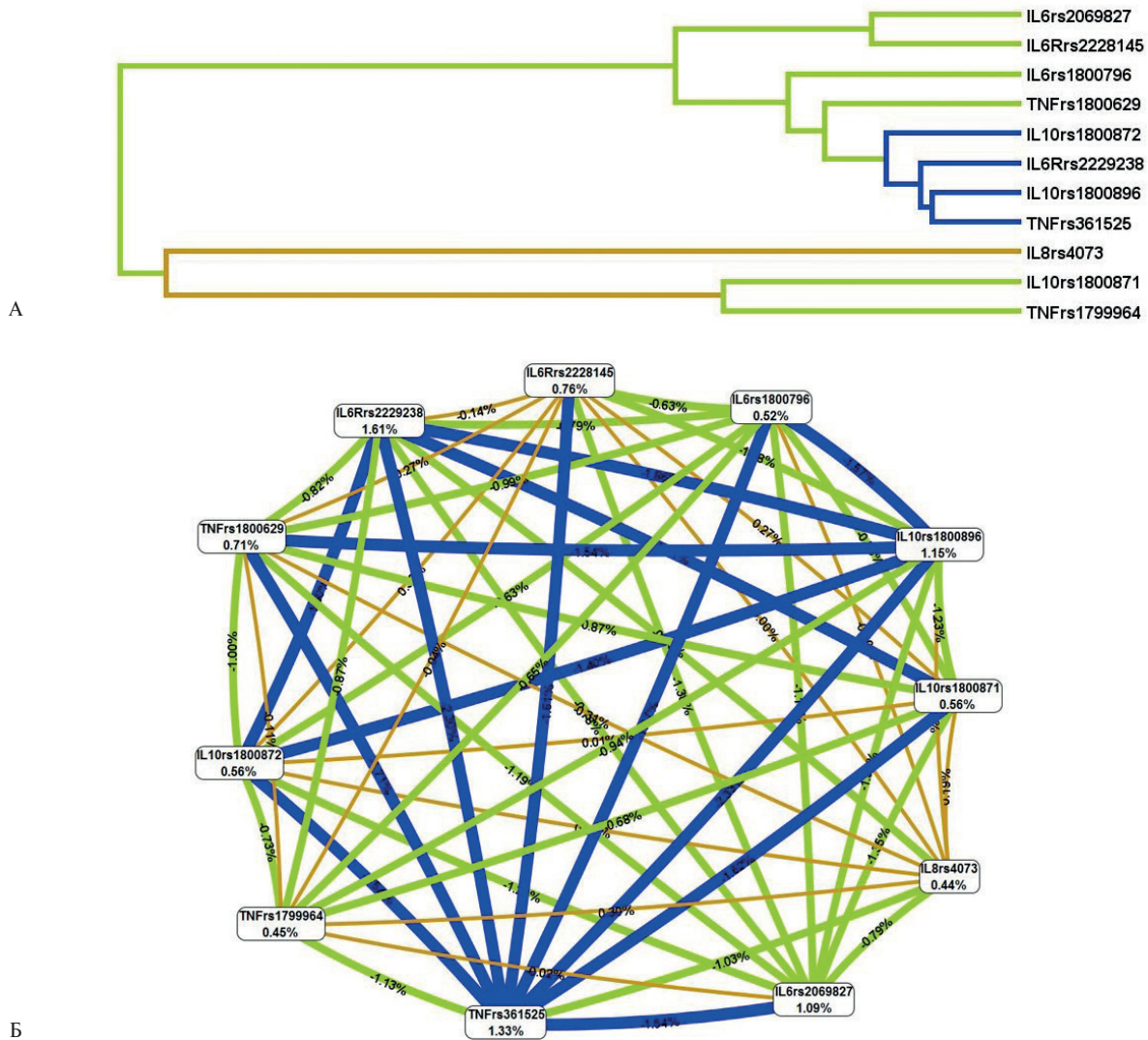


Рис. 2 Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и их рецепторов при спорадических ВПС в целом.

Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию ВПС отмечены цветами различного цвета: зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(rs1800629, rs361525, rs1799964) и четыре гена сигнальных TLR (*TLR1* (rs5743611, rs5743551), *TLR2* (rs5743708, rs3804099), *TLR4* (rs4986791, rs4986790), *TLR6* (rs3775073, rs5743810)). Для отбора полиморфизмов использовались базы данных dbSNP, SNPinfo, SNPnexus.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ SNPstats и MDR (<http://sourceforge.net/projects/mdr>).

Анализ соблюдения закона Харди-Вайнберга проводили при помощи программы SNPstats. Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) [9, 10]. MDR-анализ выполнен для всей основной группы спорадических ВПС (n=188), а также для отдельных нозологических групп: септальные спорадические — дефект межжелудочковой перегородки/дефект межпредсердной перегородки (ДМЖП/ДМПП) (n=98), пороки клапанов сердца (n=17) и по отдельным нозологиям, представлен-

ным в таблице 1. Контрольная группа для всех сравнений была представлена условно-здоровыми детьми (n=103). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [11].

Результаты

Распределение всех частот генотипов цитокинов и TLR в основной и контрольной группах соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

При помощи метода MDR проведена оценка SNP*SNP взаимодействия полиморфных вариантов генов цитокинов и *TLR* со спорадическими ВПС в целом (без разделения на группы). Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия) представлен на рисунке 1.

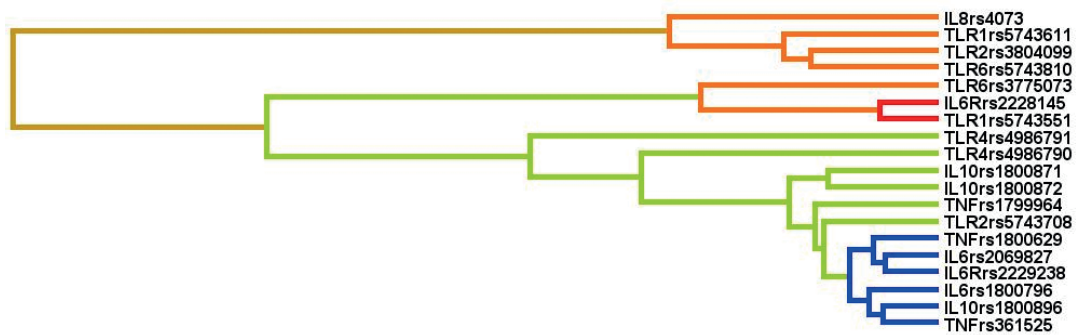


Рис. 3 Дендрограмма взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и TPR при септальных (ДМЖП/ДМПП) ВПС. Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию ВПС отмечены цветами различного цвета: красный — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие, оранжевый — умеренный синергизм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

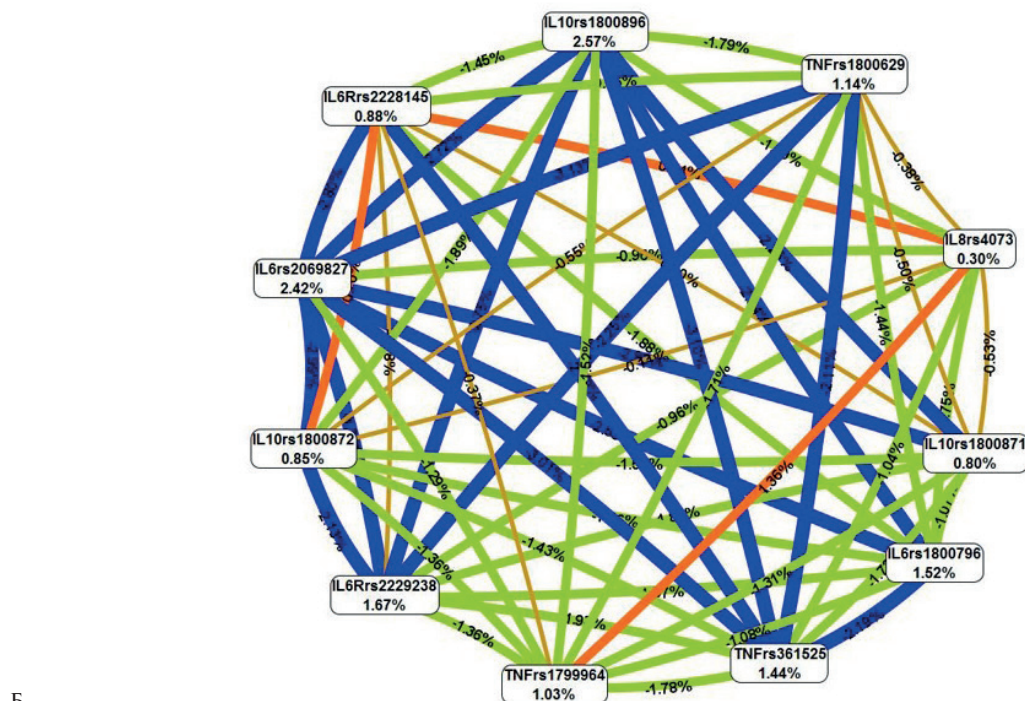


Рис. 4 Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и их рецепторов при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП).

Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию ВПС отмечены цветами различного цвета: зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие, оранжевый — умеренный синергизм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Умеренный синергизм имел место между полиморфным вариантом гена *IL8* (rs4073) с одной стороны, и полиморфизмами *TLR2* (rs3804099) и *TLR6* (rs5743810), с другой (рисунок 1), причем сами по себе взаимодействия *TLR2* (rs3804099) с *TLR6* (rs5743810) носили выраженный антагонистический характер.

Проведенный анализ показал доминирование антагонистических взаимодействий как отдельно между генами семейств цитокинов и TLR, так и между этими группами (TLR-цитокينات). Наиболее значимым первичным антагонизмом обладали: *IL10* (rs1800871) с *TLR4* (rs4986791); *IL6* (rs1800796) с *TLR4* (rs4986790); *IL6* (rs2069827) с *IL6R* (rs2228145). Все эти три кластера также находились между собой в умеренном антагонизме.

Для более детального понимания вклада межгенных взаимодействий в формирование спорадических ВПС проведена оценка ассоциаций отдельно для цитокинов и их рецепторов и TLR. Получены значимые взаимосвязи с ВПС только для генов цитокинов и их рецепторов. Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия), а также доля их вклада в общую энтропию спорадических ВПС представлены на рисунке 2. В результате проведенного анализа выявлено большое количество взаимодействий, однако наибольший долевой вклад в общую энтропию вносили варианты *TNFA* rs361525 (1,33%), *IL6R* rs2229238 (1,61%), *IL6* rs2069827 (1,09%), *IL10* rs1800896 (1,15%).

Анализ межгенных взаимодействий для отдельных нозологических форм ВПС, представленных в таблице 1, выявил значимые взаимосвязи ген-генных взаимодействий только со спорадическими септальными ВПС (ДМЖП/ДМПП). Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия), а также доля вклада в общую энтропию при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП), представлены на рисунке 3.

Умеренный первичный синергизм имел место между полиморфным вариантом гена *TLR2* (rs3804099) с *TLR6* (rs5743810). Этот кластер, в свою очередь, имел умеренный синергизм с *TLR1* (rs5743611) и далее — с *IL8* (rs4073). Четыре полиморфных варианта генов цитокинов и TLR образуют единый синергетический блок, совместно усиливающих формирование спорадических септальных (ДМЖП/ДМПП) ВПС (рисунок 3).

Взаимодействия *TLR1* (rs5743551) с *IL6R* (rs2228145) носили выраженный первичный антагонистический характер. Умеренный первичный антагонизм при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП) выявлен для *IL10* (rs1800871) с *IL10* (rs1800872). Этот первичный кластер имел антагонизм с дополнительными кластерами *TNF* (rs1799964) и *TLR2* (rs5743708), а также третичные и четвертичные антагонистические связи с *TLR4* (rs4986790) и с *TLR4* (rs4986791), соответственно.

Детальное исследование с помощью метода MDR вклада межгенных взаимодействий в формирование спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП) показало наличие значимых взаимосвязей только для генов цитокинов и их рецепторов. Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия), а также доля вклада в общую энтропию при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП), представлены на рисунке 4.

В результате анализа выявлено большое количество взаимодействий, однако наибольший долевой вклад в общую энтропию при септальных спорадических ВПС (ДМЖП/ДМПП) вносили полиморфные локусы *IL10* rs1800896 (2,57%), *IL6* rs2069827 (2,42%), *TNFA* rs361525 (1,44%), *IL6R* rs2229238 (1,67%), *TNFA* rs1800629 (1,14%), *TNFA* rs1799964 (1,03%) (рисунок 4).

Обсуждение

Гипотеза настоящего исследования состояла в том, что возникновение спорадических ВПС связано с конституциональной предрасположенностью к нарушениям регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток, формирующих зачатки CCC у эмбриона. Высказано предположение, что важными молекулярными элементами регуляторных сетей являются цитокины и их рецепторы, а также TPR, как важные мембранные сигнальные системы. Плейотропность цитокинов и TPR реализуется, в т.ч. в эффектах регуляции деления и дифференцировки клеток и иницировании клеточной гибели. Особый путь, ассоциированный с провоспалительными цитокинами, представлен пироптозом — запрограммированной гибелью клетки за счет активации рецепторов апоптоза цитокиновыми лигандами [12]. Метод MDR позволил, преимущественно качественно, оценить вклад синергетических, антагонистических и аддитивных взаимодействий между генами цитокинов и TPR. Важные результаты получены для спорадических ВПС в целом и для спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП). Отсутствие значимых ассоциаций для отдельных нозологий и групп ВПС связано с ограничением размеров выборок и требует дальнейшего изучения.

Выявлено, что важным геном для синергетических взаимодействий, которые ассоциированы со спорадическими ВПС в целом и со спорадическими септальными ВПС (ДМЖП/ДМПП), является *IL8* (rs4073). Молекула IL (интерлейкин)-8 является основным хемокином для нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Синергетическое влияние данного гена может быть связано с конституциональным повышением или понижением (гомозиготность по дикому или мутантному аллелю, соответственно) синтеза или нарушением функциональной активности этого цитокина [13, 14]. Для *IL8* rs4073 получено большое

количество ассоциаций с инфекционной, аутовоспалительной и аутоиммунной патологией [13].

Проведенное исследование также показало, что *IL8* (rs4073) связан синергизмом с кластером *TLR2* (rs3804099) и *TLR6* (rs5743810) как при спорадических ВПС в целом, так и при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП). Различия между этими двумя группами ВПС заключаются в том, что в данном кластере гены взаимодействовали прямо противоположно: при спорадических ВПС с выраженным антагонизмом, а при септальных ВПС с умеренным синергизмом. Это указывает на значимость данных полиморфных вариантов в детерминировании ВПС. Достаточно большое количество исследований показало значимость полиморфного участка rs5743810 гена *TLR6* в формировании провоспалительных, инфекционных, онкологических заболеваний [15–17].

Показано, что *TLR6* образует гетеродимеры с *TLR2*, через которые воспринимаются сигналы от различных лигандов, в т.ч. от молекул регулирующих пролиферацию клеток. Формирование гетеродимеров активирует внутриклеточные каскады, передающие сигналы на ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-κB). В отношении эмбриобласта нет данных об особенностях экспрессии *TLR*. В то же время, исследования транскриптома эндометрия у женщин с повторяющимися репродуктивными потерями после экстракорпорального оплодотворения, показали доминирование регуляторных сетей с активацией *IL-6*, интерферона-γ, *IL-17A*, *IL-23A*, интерферонов-α и β, *IL-2*, *TLR4* и *TLR6*, а также ряда хемокинов и внутриклеточных мессенджеров (*STAT3*, *RAG1*) [18, 19].

Обнаружено, что именно в кластер, определяющий формирование ВПС, входит полиморфный вариант гена *TLR2* (rs3804099). Данный полиморфный участок кодирует синонимичную мутацию (Asn199=), при которой замена Цитозина на Тимин не приводит к изменению аминокислоты в 199 положении. Данный тип мутации может влиять на сплайсинг РНК, на ее стабильность, а также на фолдинг белковой молекулы. Соответственно, через данные эффекты может снижаться как экспрессия самого рецептора, так и его функциональная активность [20, 21].

Еще один значимый синергизм входил в кластер, ассоциированный со спорадическими септальными ВПС (ДМЖП/ДМПП). Это полиморфный участок гена *TLR1* (rs5743611), который детерминирует миссенс-мутацию (Arg80Thr). Как показано выше, сигнальные *TPR* эффективно функционируют как гетеродимеры, в частности *TLR2* с *TLR1* или *TLR6* с *TLR1*. Именно неэффективное образование данных структур может быть основой патогенеза заболеваний ССС, в т.ч. септальных ВПС [21, 22].

Для септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП) получено отдельное ген-генное синергетическое вза-

имодействие (*IL8* rs4073 с *IL6R* rs2228145). Полиморфный участок гена *IL6R* rs2228145 детерминирует миссенс-мутацию (Asp358Ala), которая может изменять функциональную активность рецептора. Для данного полиморфного варианта показана ассоциация с патологической кальцификацией биологического протеза митрального клапана [23].

Для септальных ВПС получен большой антагонистический кластер, в который входят гены, кодирующие молекулы *IL-10*, фактора некроза опухоли-альфа (*TNF-α*), рецептора к *IL-6*, а также *TPR* (*TLR1*, *TLR2*, *TLR4*). *TLR2* rs5743708 является фактором риска формирования хронических инфекционных заболеваний, вызванных *Borrelia burgdorferi* и *Mycobacterium tuberculosis* [24]. Доказано, что мутантный *TLR2* не способен эффективно образовывать гетеродимеры с *TLR4* и активировать внутриклеточные каскады до NF-κB.

В первичный антагонистический кластер входят два полиморфных участка гена *IL10* (rs180871 и rs180872), которые находятся в промоторе и влияют на экспрессию самого гена. В то же время, указанные полиморфизмы имели незначительные ассоциации с atopическими заболеваниями у детей с нарушениями функционирования Т-регуляторных лимфоцитов и Т-хелперов 1 и 2 типов [25]. Молекула *IL-10* играет значительную роль в иммуносупрессии и в ограничении пролиферативной активности клеток [26]. Возможно, первичный антагонизм двух участков гена, определяющих экспрессию *IL10*, является проявлением конкуренции за ограничение пролиферативного потенциала. Это особо актуально в связи с тем, что в антагонистическом кластере находится и полиморфный участок гена *TNFA* rs1799964, который также детерминирует активацию гена. Повышенный синтез самой молекулы *TNF-α* дополнительно к ограничению пролиферации может запускать пироптоз [27].

Заключение

Таким образом, спорадические ВПС, в целом, и септальные ВПС (ДМЖП/ДМПП), в частности, формируются на схожих межгенных ассоциациях, которые детерминируют нарушение регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, формирующих зачатки ССС у эмбриона.

Вероятно, одним из молекулярных механизмов формирования спорадических септальных ВПС может быть неэффективность внутриклеточных сигнальных путей до NF-κB из-за первичного дефицита мембранных гетеродимеров *TLR1/TLR6*, *TLR2/TLR6* и *TLR1/TLR2*, однако данное предположение требует проведения дополнительных исследований.

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

Литература/References

1. Morton SU, Quiat D, Seidman JG, et al. Genomic frontiers in congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(1):26-42. doi:10.1038/s41569-021-00587-4.
2. Wang J, Luo XJ, Xin YF, et al. Novel GATA6 Mutations Associated with Congenital Ventricular Septal Defect or Tetralogy of Fallot. *DNA Cell Biol.* 2012;31(11):1610-7. doi:10.1089/dna.2012.1814.
3. Li C, Li X, Pang S, et al. Novel and Functional DNA Sequence Variants within the GATA6 Gene Promoter in Ventricular Septal Defects. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):12677-87. doi:10.3390/ijms150712677.
4. Byrne A, MacDonald J, Buckley S. Reading, language and memory skills: a comparative longitudinal study of children with Down syndrome and their mainstream peers. *Br J Educ Psychol.* 2002;72(4):513-29. doi:10.1348/00070990260377497.
5. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112:707-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.
6. Chen L, Guan J, Wei Q, et al. Potential role of "omics" technique in prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Clin Chim Acta.* 2018;482:185-90. doi:10.1016/j.cca.2018.04.011.
7. Shabal'din AV, Shmulevich SA, Chistyakova GN, et al. Peculiarities of allogenic interactions in the short-term culture of lymphocytes of spouses who have children with congenital heart diseases or early reproductive losses. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(2):279-92. (In Russ.) Шабалдин А. В., Шмудевич С. А., Чистякова Г. Н. и др. Особенности аллогенных взаимодействий в краткосрочной культуре лимфоцитов супругов, имеющих детей с врожденными пороками сердца или ранние репродуктивные потери. *Медицинская иммунология.* 2019;21(2):279-92. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-279-292.
8. Zhang J, Yang J, Han D, et al. Dvl3 polymorphism interacts with life events and pro-inflammatory cytokines to influence major depressive disorder susceptibility. *Sci Rep.* 2018;8(1):14181. doi:10.1038/s41598-018-31530-2.
9. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene.* 2017;627:451-9. doi:10.1016/j.gene.2017.07.004.
10. Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):4-21. (In Russ.) Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4-21. doi:10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1.
11. Gola D, Mahachie John JM, van Steen K, et al. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods. *Brief Bioinform.* 2015;17(2):293-308. doi:10.1093/bib/bbv038.
12. Chadha S, Behl T, Bungau S, et al. Mechanistic insights into the role of pyroptosis in rheumatoid arthritis. *Curr Res Transl Med.* 2020;68(4):151-8. doi:10.1016/j.retram.2020.07.003.
13. Zhang S, Gao Y, Huang J. Interleukin-8 Gene -251 A/T (rs4073) Polymorphism and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1645-55. doi:10.12659/MSM.913591.
14. Hu D, Wang H, Huang X, et al. Investigation of association between IL-8 serum levels and IL8 polymorphisms in Chinese patients with sepsis. *Gene.* 2016;594(1):165-70. doi:10.1016/j.gene.2016.09.024.
15. Wang H, Zhou S, Zhang J, et al. Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 49 case-control studies. *Immunol Res.* 2019;67(1):142-50. doi:10.1007/s12026-018-9061-0.
16. Semlali A, Almutairi M, Rouabhia M, et al. Novel sequence variants in the TLR6 gene associated with advanced breast cancer risk in the Saudi Arabian population. *PLoS One.* 2018;13(11):e0203376. doi:10.1371/journal.pone.0203376.
17. Kutikhin AG, Ponosenko AV, Khutornaya MV, et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene.* 2016;9:76-89. doi:10.1016/j.mgene.2016.04.001.
18. Amjadi F, Zandieh Z, Mehdizadeh M, et al. The uterine immunological changes may be responsible for repeated implantation failure. *J Reproduct Immunol.* 2020;138:103080. doi:10.1016/j.jri.2020.103080.
19. Shabal'din AV, Tsepokina AV, Shmulevich SA, et al. Genetic predictors of sporadic congenital heart defects in children. *Molecular medicine.* 2022;(1). (In Russ.) Шабалдин А. В., Цепоккина А. В., Шмудевич С. А. и др. Генетические предикторы спорадических врожденных пороков сердца у детей. *Молекулярная медицина.* 2022;(1). doi:10.29296/24999490-2022-01-09.
20. Ilyas M, Afzal S, Alghamdi S, et al. Synonymous and non-synonymous polymorphisms in toll-like receptor 2 (TLR2) gene among complicated measles cases at a tertiary care hospital, Peshawar, Pakistan. *Saudi Medical J.* 2021;42(11):1229-36. doi:10.15537/smj.2021.42.11.20210515.
21. Sharma S, Garg I, Ashraf MZ. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases. *Vasc Pharmacol.* 2016;87:30-7. doi:10.1016/j.vph.2016.10.008.
22. Richard K, Piepenbrink KH, Shirey KA, et al. A mouse model of human TLR4 D299G/T399I SNPs reveals mechanisms of altered LPS and pathogen responses. *J Exp Med.* 2021;218(2):e20200675. doi:10.1084/jem.20200675.
23. Li L, Yu R, Cai T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106939. doi:10.1016/j.intimp.2020.106939.
24. Bhatnager R, Jalthuria J, Sehrawat R, et al. Evaluating the association of TNF- α promoter haplotype with its serum levels and the risk of PCOS: A case control study. *Cytokine.* 2019;114:86-91. doi:10.1016/j.cyto.2018.11.004.
25. Raedler D, Illi S, Pinto LA, et al. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):789-96. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.008.
26. Nakada TA, Takahashi W, Nakada E, et al. Genetic polymorphisms in sepsis and cardiovascular disease: do similar risk genes suggest similar drug targets? *Chest.* 2019;155(6):1260-71. doi:10.1016/j.chest.2019.01.003.
27. Ponosenko AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, et al. A Genomics-Based Model for Prediction of Severe Bioprosthetic Mitral Valve Calcification. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1385. doi:10.3390/ijms17091385.

Структурно-функциональные особенности и показатели деформации левого желудочка сердца у здоровых лиц с различным уровнем физической активности по данным эхокардиографии

Беграмбекова Ю.Л.¹, Дробязко О.А.², Скрипкина Д.В.³, Орлова Я.А.¹, Алехин М.Н.^{3,4}

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО "МГУ им. М.В. Ломоносова". Москва; ²ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России. Москва; ³ФГБУ дополнительного профессионального образования "Центральная государственная медицинская академия" Управления делами Президента РФ. Москва; ⁴ФГБУЗ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Цель. Определение структурно-функциональных характеристик миокарда у молодых людей с различным уровнем физической активности (ФА).

Материал и методы. В исследование включено 108 молодых людей без заболеваний сердечно-сосудистой системы. 72 человека являлись профессиональными спортсменами на выносливость (группа С) и 36 не занимались спортом (группа НеС). Оценивались антропометрические данные. Проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и оценка продольной, радиальной и циркулярной деформации левого желудочка (ЛЖ), а также скручивание ЛЖ. Уровень ФА у НеС определялся с помощью "Короткого международного опросника для определения уровня ФА — IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).

Результаты. Уровень ФА <600 MET-мин/нед. имели 22,3%, умеренный (от 600 до 1500 MET-мин/нед.) — 41,7% и высокий (3000 MET-мин/нед.) — 36% обследованных в подгруппах неактивные, умеренно активные и высоко активные, соответственно. Уровень ежедневных физических нагрузок группы С составлял ~15000 MET-мин/нед. У НеС не наблюдалось статистически достоверных различий показателей ЭхоКГ в подгруппах с разным уровнем ФА. Выявлены статистически значимые различия с группой С. Диастолическая функция ЛЖ была в пределах нормы во всех подгруппах. Показатель Е/А (соотношение пиков Е и А трансмитрального кровотока) был выше в подгруппах с большей ФА (максимальный в подгруппе С). Статистически значимые различия наблюдались между подгруппами неактивные ($p=0,027$) и спортсмены/умеренно активные ($p=0,017$). Показатели продольной, радиальной и циркулярной деформации не различались у С и НеС и соответствовали нормальным значениям.

Заключение. У молодых людей без известных заболеваний сердечно-сосудистой системы в диапазонах ФА от крайне низкого до рекомендуемого ВОЗ, структурно-функциональные характеристики миокарда не выходили за пределы возрастной нормы и достоверно отличались от показателей профессиональных спортсменов. У профессиональных спортсменов показатели также оставались в пределах возрастной нормы. Показатели деформации миокарда находились в пределах нормы у всех обследованных.

Ключевые слова: физические нагрузки, эхокардиография, деформация левого желудочка, speckle tracking, спортсмены.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/11-2022

Рецензия получена 09/12-2022

Принята к публикации 20/01-2023



Для цитирования: Беграмбекова Ю.Л., Дробязко О.А., Скрипкина Д.В., Орлова Я.А., Алехин М.Н. Структурно-функциональные особенности и показатели деформации левого желудочка сердца у здоровых лиц с различным уровнем физической активности по данным эхокардиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3489. doi:10.15829/1728-8800-2023-3489. EDN IUXHVS

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru

[Беграмбекова Ю.Л.* — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Дробязко О.А. — к.м.н., врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-9024-2991, Скрипкина Д.В. — ординатор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-1283-0955, Орлова Я.А. — д.м.н., зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Алехин М.Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528].

Structural and functional characteristics of left ventricular strain in healthy individuals with different physical activity level according to echocardiography

Begrambekova Yu. L.¹, Drobyazko O. A.², Skripkina D. V.³, Orlova Ya. A.¹, Alekhin M. N.^{3,4}

¹Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. Moscow; ²Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies. Moscow; ³Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation. Moscow; ⁴Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation. Moscow, Russia

Aim. To determine the structural and functional characteristics of the myocardium in young people with different levels of physical activity (PA).

Material and methods. The study included 108 young people without cardiovascular diseases. Seventy-two people were professional endurance athletes (Group A) and 36 were non-athletes (Group non-A). Anthropometric data were evaluated. Transthoracic echocardiography and assessment of left ventricular (LV) longitudinal, radial and circumferential strain, as well as LV twisting, were performed. PA level in non-A group was determined using International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

Results. PA level <600 MET-min/week was revealed in 22,3% of participants, moderate PA (from 600 to 1500 MET-min/week) — in 41,7%, and high (3000 MET-min/week) — in 36% of participants of inactive, moderately active and highly active subgroups, respectively. Group A daily PA level was ~15000 MET-min/week. In non-A group, there were no significant differences in echocardiographic parameters in subgroups with different PA levels. Significant differences with group A were revealed. LV diastolic function was within the normal range in all subgroups. The E/A ratio was higher in subgroups with higher PA (maximum in subgroup A). Significant differences were observed between inactive ($p=0,027$) and athletes/moderately active ($p=0,017$) subgroups. Longitudinal, radial and circular strain characteristics did not differ in A and non-A groups and were within normal range.

Conclusion. In young people without cardiovascular diseases with PA ranges from extremely low to those recommended by WHO, the structural and functional myocardial characteristics were within age

normal range and significantly differed from those of professional athletes. In professional athletes, these parameters also remained within the age normal range. Myocardial strain characteristics were within the normal range in all participants.

Keywords: exercise, echocardiography, left ventricular strain, speckle tracking, athletes.

Relationships and Activities: none.

Begrambekova Yu. L.* ORCID: 0000-0001-7992-6081, Drobyazko O. A. ORCID: 0000-0001-9024-2991, Skripkina D. V. ORCID: 0000-0002-1283-0955, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528.

*Corresponding author: Julia.begrambekova@ossn.ru

Received: 21/11-2022

Revision Received: 09/12-2022

Accepted: 20/01-2023

For citation: Begrambekova Yu. L., Drobyazko O. A., Skripkina D. V., Orlova Ya. A., Alekhin M. N. Structural and functional characteristics of left ventricular strain in healthy individuals with different physical activity level according to echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3489. doi:10.15829/1728-8800-2023-3489. EDN IUXHVS

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СМ — скелетная мускулатура, ССС — сердечно-сосудистая система, УО — ударный объем, ФА — физическая активность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФН — физические нагрузки, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — соотношение пиков Е и А трансмитрального кровотока, IPAQ — International Physical Activity Questionnaire (Короткий международный опросник для определения уровня ФА), VO_{2max} — максимальное потребление кислорода при нагрузке.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Высокий уровень аэробных физических нагрузок ассоциирован с более высокими объемными и функциональными показателями миокарда.
- У людей, ведущих малоподвижный образ жизни, уже в среднем возрасте регистрируется увеличение жесткости левого желудочка.

Что добавляют результаты исследования?

- У лиц молодого возраста с уровнем физической активности от крайне низкого до крайне высокого, структурно-функциональные характеристики миокарда и показатели деформации имеют широкий диапазон значений, оставаясь при этом в пределах возрастной нормы.
- В группе с низкой физической активностью наблюдались достоверно более высокие значения фракции выброса левого желудочка, в сочетании с почти двукратным снижением конечно-систолического объема.

Key messages

What is known already known about the subject?

- Regular aerobic exercise is associated with higher volume and functional cardiac parameters.
- In people having sedentary lifestyle, an increase in left ventricular stiffness is recorded already in middle age.

What might this study add?

- In young people with a physical activity level from extremely low to extremely high, the structural and functional myocardial characteristics and strain indicators have a wide range of values, while remaining within the age reference.
- In the low physical activity group, significantly higher left ventricular ejection fraction was observed, in combination with an almost two-fold decrease in end-systolic volume.

Введение

Гиподинамия и преимущественно сидячий образ жизни стали одним из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1, 2]. Сердечно-сосудистая система (ССС) и скелетная мускулатура (СМ), являясь ключевыми системами, обеспечивающими поддержание двигательной активности, находятся в постоянном энергетическом и сигнальном взаимодействии [3, 4]. Неудивительно, что уровень рабочей нагрузки и функциональное состояние СМ оказывают значительное влияние на состояние миокарда. Оба органа характеризуются высокой пластичностью и быстро увеличивают или уменьшают функциональный потенциал в зависимости от рабочей нагрузки [5, 6]. Хронически низкий уровень физической нагрузки (ФН) или полное ее прекращение влечет за собой снижение уровня гемодинамической нагрузки и метаболических потребностей миокарда, что, в свою очередь, приводит к подавлению процессов биогенеза миоцитов и митохондрий [7, 8]. Влияние полного прекращения двигательной активности на состояние ССС было продемонстрировано в "Далласком исследовании постельного режима" (1966г), в котором 5 добровольцев (возраст 20 лет) в течение 21 дня находились на непрерывном постельном режиме. До и после иммобилизации было проведено кардиопульмональное нагрузочное тестирование и эхокардиография (ЭхоКГ). Пребывание на постельном режиме привело к выраженным атрофическим изменениям миокарда и снижению кардиореспираторной выносливости. Масса миокарда уменьшилась на 11%, сердечный выброс на 26%, ударный объем (УО) на 29% и максимальное потребление кислорода при нагрузке (VO_{2max}) на 27%. Затем, после 55 дней высоко интенсивных тренировок VO_{2max} увеличился на 19% по сравнению с исходным уровнем и на 61% по сравнению с данными сразу после иммобилизации [9]. Повторное обследование было проведено в 2006г. За 30 лет нормального старения VO_{2max} снизился в той же степени, что и за 21 день иммобилизации [10].

Для профилактики ХНИЗ и наиболее распространенных видов рака Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует достижение общей физической активности (ФА) не <600 MET мин/нед. (<https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/inactivity-global-health-problem/en/>). В то же время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что наибольшее снижение риска развития ХНИЗ вызывает уровень ФА, в несколько раз превышающий рекомендации ВОЗ. Так, в метаанализе, включившем данные 174 когортных исследований, изучали связь общей ФА и относительного риска пяти хронических заболе-

ваний. По сравнению с малоактивными людьми (общая активность <600 MET мин/нед.) наиболее значительное снижение риска демонстрировали лица, достигавшие уровня общей ФА, в 13 раз превышающего рекомендуемый ВОЗ уровень (≥ 8000 MET мин/нед.): 14% для рака молочной железы, 21% для рака толстой кишки, 28% для сахарного диабета, 25% для ишемической болезни сердца и 26% для ишемического инсульта [11]. Серия метаанализов (2010-2021гг) показала, что элитные спортсмены, для которых характерны "экстремальные" по современным понятиям уровни ФН, имеют более низкий уровень смертности как от сердечно-сосудистых, так и от онкологических заболеваний. В метаанализе 2021г (24 исследования 165033 элитных спортсменов) стандартизированный пропорциональный коэффициент смертности составил у мужчин — 0,69 (95% доверительный интервал: 0,61-0,78), у женщин — 0,51 (95% доверительный интервал: 0,40-0,65) ($p < 0,01$). Наибольший эффект по снижению смертности от всех причин достигался в видах спорта на выносливость (преимущественно аэробные нагрузки) [12]. Молекулярные механизмы адаптации к разным видам нагрузок различаются по многим параметрам. Исследования различий в экспрессии генов у лиц, в различных видах спорта показали, что тренировки на выносливость приводят к масштабному перепрограммированию транскриптома СМ, направленному на улучшение процессов аэробного клеточного дыхания (1711 генов у женщин и 1097 генов у мужчин) по сравнению с контрольными группами (силовые нагрузки и неактивные) [13]. Аэробные ФН (бег, плавание, велосипед), вызывают адаптивное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), выражающееся в увеличении камер сердца, массы ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки, уменьшении конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ без существенного изменения или увеличения конечно-диастолического объема (КДО) [14]. Подобная адаптация миокарда к высоким ФН позволяет поддерживать достаточное поступление крови и кислорода к работающим мышцам в течение продолжительного времени. Адаптация миокарда к высокому уровню нагрузок хорошо изучена как у молодых спортсменов, так и у лиц среднего и пожилого возраста [15]. В то же время влияние малоподвижного образа жизни на структурно-функциональное состояние миокарда изучается в основном у лиц среднего и пожилого возраста или в когортах, включающих небольшое количество молодых людей. Эти исследования демонстрируют, что более низкие значения VO_{2max} связаны с более низкими объемными и функциональными показателями миокарда [5, 16]. В масштабном исследовании по изучению зависимости между уровнем ФА и частотой выявления нарушений диастолической функции

(57449 практически здоровых лиц, средний возраст $40,4 \pm 7,6$ лет) было показано, что уровни ФА обратно пропорциональны распространенности нарушений релаксации ЛЖ [17]. Известно, что снижение ФА происходит еще в возрасте до 18 лет и более высокая ФА активность в молодом возрасте определяет вероятность сохранения более высоких ее уровней на протяжении жизни [18]. Развитие современных ультразвуковых технологий, в частности speckle tracking ЭхоКГ дает возможность применения совершенно иных подходов к оценке функционального состояния CCC, существенно расширяет возможности неинвазивной количественной оценки функции ЛЖ, позволяя изучить влияние различных уровней ФА на функционирование миокарда [19].

Цель настоящего исследования — определение структурно-функциональных характеристик миокарда у молодых людей с различным уровнем ФА.

Материал и методы

Проведено одномоментное обсервационное исследование КОМПАС (Количественная Оценка функции Миокарда с Применением метода Speckle tracking у лиц с различным уровнем физической активности).

В исследование было последовательно включено 108 молодых людей без известных на момент исследования заболеваний CCC. Из них 72 человека являлись профессиональными спортсменами в видах спорта на выносливость (велоспорт и современное пятиборье) (подгруппа С), и 36 неспортсменов (подгруппа НеС). Все участники до включения в исследование подписывали информированное согласие.

Критерии включения: лица обоего пола в возрасте от 18 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: известное заболевание CCC на момент включения в исследование; заболевание или состояние, ограничивающее ФА в течение 3 мес. до включения в исследование. Активный онкологический процесс, иммуносупрессивная, химио- или лучевая терапия в настоящее время или в течение 3 мес., предшествующих включению в исследование; беременность, лактация; неспособность пациента понять суть исследования и дать согласие на участие в нем.

Процедуры и общий дизайн исследования

Оценивались клинично-демографические и антропометрические данные. Проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковом оборудовании VIVID-70 с мультимастотным фазированным датчиком 3S (1,7–4,0 МГц) с параллельной записью электрокардиограммы. Основные позиции двухмерного изображения записывались из парастернального доступа по длинной и короткой оси, из верхушечного доступа на 2 (A2C), 4 (A4C) камеры и по длинной оси (LAX). Измерения размеров и объемов камер сердца, толщины стенок ЛЖ проводили в соответствии с рекомендациями [20]. Определение КСО и КДО левых камер сердца проводили методом дисков, расчет фракции выброса (ФВ) ЛЖ осуществляли по формуле: $ФВ\ ЛЖ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%$. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали 2D методом, нормальные значения индекса массы миокарда ЛЖ ($< 88\text{ г/м}^2$ у женщин и $< 102\text{ г/м}^2$ у мужчин) [20].

Оценка деформации миокарда ЛЖ. Всем обследованным была проведена оценка продольной, радиальной и циркулярной деформации ЛЖ в апикальных позициях и позициях по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и на уровне верхушки. Также оценивали скручивание ЛЖ. Оценку деформации ЛЖ на основе отслеживания пятен серой шкалы (speckle tracking) проводили с использованием программного обеспечения рабочей станции EchoPac (General Electric). Сегментарную оценку деформации ЛЖ проводили по видеоизображениям из апикального (A2C, A4C) и парастернального доступа (LAX). Частота кадров поддерживалась в интервале 40–80/сек. Трассировку полости ЛЖ по границе эндокарда проводили вручную в конце систолы, после чего миокард ЛЖ автоматически разделяли на 6 сегментов в каждой позиции. Затем, при необходимости, вновь вручную выполняли корректировку ширины и формы зоны интереса, после чего программа автоматически рассчитывала значения деформации для каждого сегмента ЛЖ. Сегменты с неоптимальной визуализацией были исключены из расчетов программой или в результате дополнительного анализа исследователем, не вовлеченным в проведение исследования. В результате усреднения всех значений были получены показатели глобальной продольной деформации для каждой из трех позиций (GLPS_A2C, GLPS_A4C и GLPS_LAX), а также глобальной продольной деформации для всего ЛЖ (GLPS_Avg) в виде "бычьего глаза". Значения радиальной и циркулярной деформации миокарда ЛЖ были рассчитаны по видеоизображениям короткой оси на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки.

Оценка уровня повседневных ФН

Уровень ФА у НеС определяли с помощью "Короткого международного опросника для определения физической активности" IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity), 2016 (<https://sites.google.com/site/theipaq>) (Приложение 1.) Для исключения субъективной составляющей в оценке функциональных методов исследования анкетирование для оценки уровня повседневной ФА проводили на заключительном этапе исследования. Данный опросник позволил отнести респондентов к одной из категорий по уровню ФА.

Категория 1 — Неактивные. К этой категории относятся все лица, не соответствующие критериям категорий 2 или 3. **Категория 2 — умеренная ФА:** ≥ 3 дней интенсивной нагрузки не < 20 мин/день или ≥ 5 дней активности средней интенсивности и/или ходьбы не < 30 мин/день или ≥ 5 дней любой комбинации ходьбы, интенсивные занятия с достижением минимальной общей ФА не < 600 МЕТ-мин/нед. **Категория 3 — Высокая ФА:** а) активность высокой интенсивности не < 3 дней с достижением уровня ФН не < 1500 МЕТ-мин/нед. или б) ≥ 7 дней любой комбинации ходьбы, ходьбы средней интенсивности или интенсивная деятельность с достижением уровня ФА не < 3000 МЕТ-мин/нед.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программы SPSS 17.0. Для асимметричного распределения указаны медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовался одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Межгрупповое сравнение проводили с использованием критерия Краскел-

Таблица 1

Демографические, антропометрические и ЭхоКГ характеристики подгруппы спортсмены (С) по сравнению с неспортсменами (HeC)

Показатель, Ме [25;75]	HeC, n=36	С, n=72	p
Возраст, лет	24,5 [22,3;28]	23 [20;26]	0,063
Вес, кг	64 [54,5;85]	67 [55;75]	0,738
ИМТ, кг/м ²	21 [19;26,8]	22,23 [20,6;23,7]	0,970
Мужчины, n (%)	14 (38,9%)	34 (47,2%)	0,030
КДР, см	4,6 [4,33;4,8]	5,0 [4,7;5,4]	<0,001
КСР, см	3,0 [2,8;3,2]	3,4 [3,2;3,8]	<0,001
КДО ЛЖ, мл	86,5 [70;101,8]	112 [93;134]	<0,001
КСО ЛЖ, мл	28 [24,25;38]	44,0 [36;57]	<0,001
УО, мл	56,5 [45,3;62,8]	67 [58;78]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	64 [61;67]	59 [55;62]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	65,5 [58;78]	93 [81;105]	<0,001
ТМЖПд, см	0,8 [0,72;0,9]	1,0 [0,9;1,1]	<0,001
ТЗСЛЖд, см	0,8 [0,73;0,9]	1,0 [0,9;1,1]	<0,001
ТЗСЛЖс, см	1,3 [1,2;1,4]	1,0 [0,13;1,1]	<0,001
Max_wall_LV, см	0,85 [0,72;0,9]	1,0 [0,14;1,1]	<0,001
ПЗР ЛП, см	3,1 [2,83;3,4]	3,5 [0,41;3,1]	<0,001
Объем ЛП, мл	34,5 [26;42]	52,38 [36;62]	<0,001
Объем ПП, мл	31 [24,5;37,75]	42,0 [37,5;52,5]	<0,001
E_peak, см/с	90 [77;108]	89 [81;97]	0,524
A_peak, см/с	54 [48;68,25]	47,00 [41;54]	<0,001
E/A	1,5 [1,3;1,9]	1,9 [1,7;2,2]	<0,001
DT, мс	160,31±30,98	187,04±38,66	<0,001
ГПСД ЛЖ, %	-19,3 [17,9;20,3]	-19,4 [17,8;20,7]	0,44
Скручивание, °	8,7 [5,8;13,0]	8,0 [5,7;9,3]	0,28

Примечание: ГПСД — глобальная продольная систолическая деформация, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗСЛЖс — толщина задней стенки ЛЖ в систолу, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Max_wall_LV — максимальная толщина задней стенки или межжелудочковой перегородки в диастолу, ПЗР ЛП — переднезадний размер левого предсердия, Объем ЛП — объем левого предсердия в систолу желудочков, Объем ПП — объем правого предсердия в систолу желудочков, E_peak — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, A_peak — максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, E/A — соотношение пиков E и A трансмитрального кровотока, DT — время замедления пика E трансмитрального кровотока.

ла-Уоллиса для независимых выборок с поправкой Бонферрони. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На основании количества баллов по опроснику IPAQ в группе HeC низкий уровень ФА (<600 MET-мин/нед.) имели 12 (22,3%) обследованных, умеренный — 15 (41,7%) (от 600 до 1500 MET-мин/нед.) и высокий — 13 (36%) обследованных (3000 MET-мин/нед.). Уровень нагрузки группы С составлял ~15000 MET-мин/нед. (6 тренировок/нед. продолжительностью 5-6 ч). Группы не различались по возрасту и индексу массы тела.

Результаты ЭхоКГ. У лиц, отнесенных к разным категориям по уровню ФА, не наблюдалось статистически достоверных различий в показателях ЭхоКГ. В связи с этим в таблице 1 группа HeC представлена целиком без разделения по уровню

ФА. Спортсмены имели статистически значимо больший конечно-систолический и конечно-диастолический диаметр ЛЖ, УО, массу миокарда ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и размеры предсердий ($p < 0,001$ для всех случаев). ФВ ЛЖ в группе HeC составила 64% [61;67], а у спортсменов — 59% [55;62] ($p < 0,001$) (рисунок 1, таблица 1).

Диастолическая функция ЛЖ. Во всех группах показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ, не выходили за пределы нормы. Показатель E/A (соотношение пиков E и A трансмитрального кровотока) был выше в подгруппах с большей ФА (максимальный в подгруппе спортсменов). Статистически достоверная разница наблюдалась между группами спортсмены/неактивные ($p = 0,027$) и спортсмены/умеренно активные ($p = 0,017$). Между группами спортсмены/активные статистически достоверная разница отсутствовала (рисунок 2).

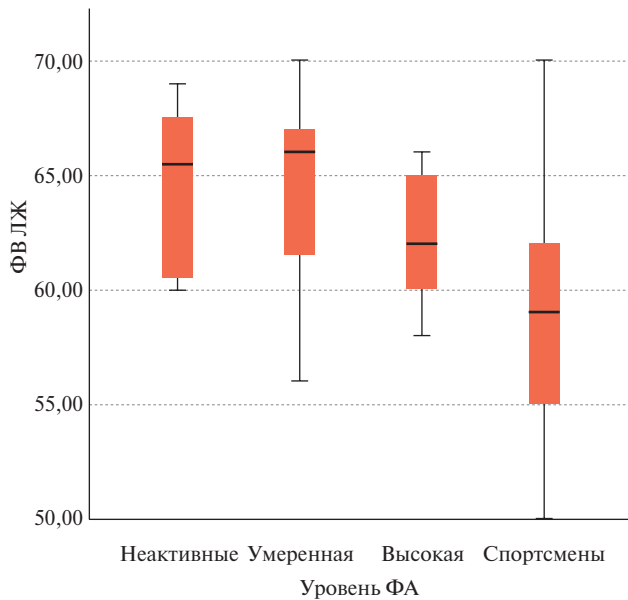


Рис. 1 ФВ ЛЖ в зависимости от уровня ФА.
Примечание: ФА — физическая активность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

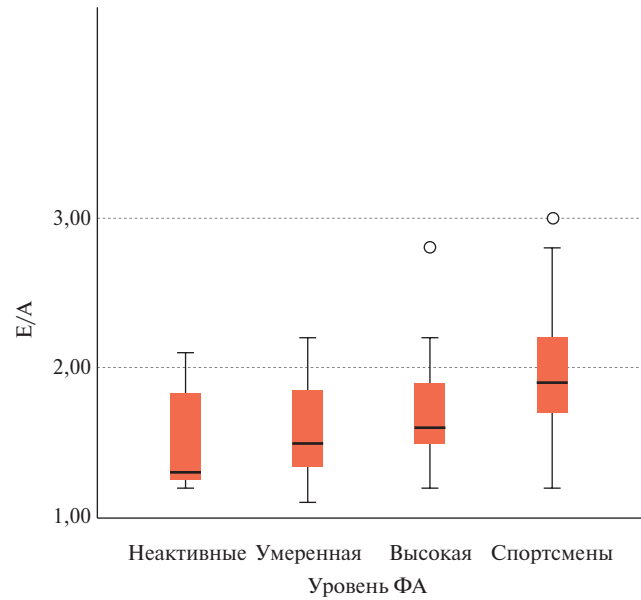


Рис. 2 Коэффициент Е/А в зависимости от уровня ФА.
Примечание: ФА — физическая активность, Е/А — соотношение пиков Е и А трансмитрального кровотока.

Показатели деформации ЛЖ. Показатели продольной, радиальной и циркулярной деформации не отличались у спортсменов и неспортсменов и соответствовали нормальным значениям (таблица 1). Внутри группы НеС также не наблюдалось статистически достоверных различий по этим параметрам.

Обсуждение

В настоящем исследовании >60% молодых людей (Ме 24,9 лет) в группе НеС имели уровень ФА ниже рекомендуемого ВОЗ в настоящее время. Высокий уровень ФА в группе НеС не вызывал изменения геометрии ЛЖ по сравнению с лицами с уровнем ФА ниже рекомендуемого ВОЗ в настоящее время. Таким образом, вне зависимости от уровня ФА, группа НеС была гомогенной в отношении структурных и функциональных показателей миокарда. В то же время группа НеС выражено отличалась от группы С в отношении размеров и объемов ЛЖ и предсердий, толщины стенок и массы миокарда ЛЖ, увеличения отношения Е/А, что согласуется с данными других исследований [21–23]. Обращают на себя внимание достоверно более высокие значения ФВ ЛЖ у НеС по сравнению с группой С 64% [61;67] и 59% [55;62] ($p < 0,001$), в сочетании с почти в два раза более низким КСО: 28 [24;25;38] и 44,0 [36;57] мл, соответственно (рисунок 3). Показано, что сочетание небольшого размера ЛЖ и низкого КСО у нетренированных людей лимитирует возможности повышения УО при нагрузке, т.к. при увеличении частоты сердечных сокращений наблюдается отсутствие увеличения или даже снижение КДО, в отличие от

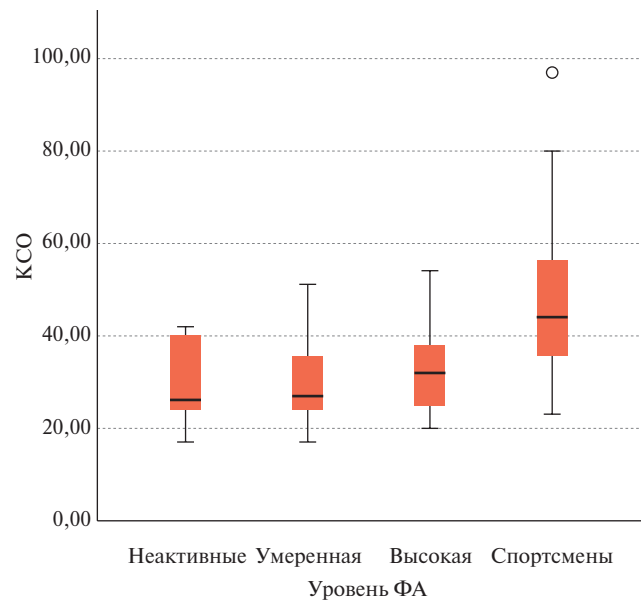


Рис. 3 КСО в зависимости от уровня ФА.
Примечание: ФА — физическая активность, КСО — конечно-систолический объем.

спортсменов, у которых происходит увеличение КДО в широком диапазоне частоты сердечных сокращений параллельно с выраженным снижением КСО [24, 25]. Наблюдалась не достигавшая статистически значимой разницы тенденция к увеличению A_{peak} (максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ) и снижению коэффициента Е/А у лиц с более низкой активностью, которая достигала статистически значимых различий при сравнении со спортсменами, но не внутри группы НеС. Показатели деформации миокарда

в настоящем исследовании находились в пределах нормы как у лиц с низкой ФА, так и у спортсменов, которые выполняли преимущественно динамические нагрузки. Это согласуется с данным других исследователей, которые у спортсменов обнаружили минимальное различие или не обнаружили его вообще в показателях глобальной деформации ЛЖ по сравнению со здоровыми лицами контрольных групп [26–28]. Выявленные исследователями более низкие или более высокие значения показателей глобальной деформации по сравнению с соответствующими показателями контрольных групп при этом не выходили за пределы нормальных значений [29–31].

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании у молодых людей без известных заболеваний ССС и уровнях ежедневной ФА от крайне низкого до рекомендуемого ВОЗ, структурно-функциональные характеристики миокарда достоверно отличались показателей профессиональных спортсменов видов спорта на выносливость, при этом в обеих группах не выходили за пределы возрастной нормы. Показатели ФВ ЛЖ были достоверно выше в группе НeC, за счет низких показателей КСО. При этом

в группе профессиональных спортсменов все показатели также оставались в пределах возрастной нормы. Показатели деформации миокарда находились в пределах нормы у всех обследованных.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений и, прежде всего, — это небольшой размер групп, в результате чего, по многим параметрам не удалось достичь статистически достоверных различий, а также не позволило проанализировать показатели в зависимости от пола обследованных. Еще одним существенным ограничением является использование опросника определения уровня ФА. По данным исследований, в настоящее время ни один из имеющихся опросников ФА не демонстрирует достаточного уровня понятийной валидности, чувствительности и надежности. Кроме того, показано, что по сравнению с прямым измерением активности данные опросников неадекватно (в сторону увеличения) оценивают уровень ФА [32]. Кроме того, одномоментный тип исследования, не позволяет установить причинно-следственный характер связей.

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

Литература/References

- Myers J, McAuley P, Lavie CJ, et al. Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):306–14. doi:10.1016/j.pcad.2014.09.011.
- Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Kajiser L, Berglund B. Myocardial lactate extraction and release at rest and during heavy exercise in healthy men. *Acta Physiol Scand*. 1992;144(1):39–45. doi:10.1111/j.1748-1716.1992.tb09265.x.
- Strøm CC, Aplin M, Ploug T, et al. Expression profiling reveals differences in metabolic gene expression between exercise-induced cardiac effects and maladaptive cardiac hypertrophy: Gene expression in exercise-induced cardiac hypertrophy. *FEBS J*. 2005;272(11):2684–95. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.04684.x.
- Markus MRP, Ittermann T, Drzyzga CJ, et al. Lower Cardiorespiratory Fitness Is Associated With a Smaller and Stiffer Heart. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2021;14(1):310–3. doi:10.1016/j.jcmg.2020.07.032.
- Markus MRP, Ittermann T, Kim S, et al. Lower muscular strength is associated with smaller left and right chambers and lower cardiac mass in the general population — The Sedentary's Heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;68:36–51. doi:10.1016/j.pcad.2021.09.004.
- Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, et al. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab*. 2017;25(5):1012–26. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.025.
- Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2722–31. doi:10.1093/eurheartj/ehs338.
- Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl): VII1–78.
- McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al. A 30-Year Follow-Up of the Dallas Bed Rest and Training Study: II. Effect of Age on Cardiovascular Adaptation to Exercise Training. *Circulation*. 2001;104(12):1358–66. doi:10.1161/hc3701.096099.
- Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016;352:i3857. doi:10.1136/bmj.i3857.
- Runacres A, Mackintosh KA, McNarry MA. Health Consequences of an Elite Sporting Career: Long-Term Detriment or Long-Term Gain? A Meta-Analysis of 165,000 Former Athletes. *Sports Med*. 2021;51(2):289–301. doi:10.1007/s40279-020-01379-5.
- Chapman MA, Arif M, Emanuelsson EB, et al. Skeletal Muscle Transcriptomic Comparison between Long-Term Trained and Untrained Men and Women. *Cell Rep*. 2020;31(12):107808. doi:10.1016/j.celrep.2020.107808.
- Abergel E, Chatellier G, Hagege AA, et al. Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists. *JACC*. 2004;44(1):144–9. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.057.
- Drobyszkova OA, Chumakova OS, Zateishnikov DA, et al. Echocardiography-based structural and functional features and indicators of the left ventricular deformation in athletes. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(1):48–53. (In Russ.) Дробязко О.А., Чумакова О.С., Затеишиков Д.А. и др. Структурно-функциональные особенности и показатели дефор-

- мации левого желудочка сердца спортсменов по данным speckle tracking эхокардиографии. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(1):48-53. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-1-48-53.
16. Drzyzga CJ, Bahls M, Ittermann T, et al. Lower Cardiorespiratory Fitness Is Associated With Right Ventricular Geometry and Function — The Sedentary's Heart: SHIP. J Am Heart Assoc. 2021;10(22). doi:10.1161/JAHA.120.021116.
17. Ryu S, Chang Y, Kang J, et al. Physical activity and impaired left ventricular relaxation in middle aged adults. Scientific Reports. 2018;8(1):12461. doi:10.1038/s41598-018-31018-z.
18. Lounassalo I, Salin K, Kankaanpää A, et al. Distinct trajectories of physical activity and related factors during the life course in the general population: a systematic review. BMC Public Health. 2019;19(1):271. doi:10.1186/s12889-019-6513-y.
19. Nikiforov VS, Nikishchenkova YuV. 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.
20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
21. Baggish AL, Wang F, Weiner RB, et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. J Appl Physiol. 2008;104(4):1121-8. doi:10.1152/jappphysiol.01170.2007.
22. Huonker M, König D, Keul J. Assessment of Left Ventricular Dimensions and Functions in Athletes and Sedentary Subjects at Rest and During Exercise Using Echocardiography, Doppler Sonography and Radionuclide Ventriculography. Int J Sports Med. 1996;17(S3):S173-9. doi:10.1055/s-2007-972920.
23. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, et al. Left ventricular long-axis diastolic function is augmented in the hearts of endurance-trained compared with strength-trained athletes. Clin Sci. 2002;103(3):249-57. doi:10.1042/cs1030249.
24. Sugiura Kojima M, Noda A, Miyata S, et al. The Effect of Habitual Physical Training on Left Ventricular Function During Exercise Assessed by Three-Dimensional Echocardiography. Echocardiography. 2015;32(11):1670-5. doi:10.1111/echo.12934.
25. Schairer JR, Stein PD, Keteyian S, et al. Left ventricular response to submaximal exercise in endurance-trained athletes and sedentary adults. Am J Cardiol. 1992;70(9):930-3. doi:10.1016/0002-9149(92)90741-G.
26. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2011;27(1):91-100. doi:10.1007/s10554-010-9665-x.
27. Cappelli F, Toncelli L, Cappelli B, et al. Adaptive or maladaptive hypertrophy, different spatial distribution of myocardial contraction. Clin Physiol Funct Imaging. 2010;30(1):6-12. doi:10.1111/j.1475-097X.2009.00896.x.
28. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, et al. Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(11):1190-8. doi:10.1016/j.echo.2010.07.010.
29. Caselli S, Montesanti D, Autore C, et al. Patterns of Left Ventricular Longitudinal Strain and Strain Rate in Olympic Athletes. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(2):245-53. doi:10.1016/j.echo.2014.10.010.
30. Simsek Z, Hakan Tas M, Degirmenci H, et al. Speckle Tracking Echocardiographic Analysis of Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions of Young Elite Athletes with Eccentric and Concentric Type of Cardiac Remodeling. Echocardiography. 2013;30(10):1202-8. doi:10.1111/echo.12263.
31. Mamaeva OP, Pavlova NE, Podlesov AM, et al. The comparison of 2D and 3D speckle-tracking echocardiography values in young athletes. Sports medicine: research and practice. 2018;8(3):49-58. (In Russ.) Мамаев О.П., Павлова Н.Е., Подлесов А.М. и др. Сравнительная оценка показателей двухмерной эхокардиографии и эхокардиографии в трехмерном режиме с технологией speckle-tracking у молодых спортсменов. Спортивная медицина: наука и практика. 2018;8(3):49-58. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2018.3.49.
32. van Poppel MNM, Chinapaw MJM, Mokkink LB, et al. Physical Activity Questionnaires for Adults: A Systematic Review of Measurement Properties. Sports Med. 2010;40(7):565-600. doi:10.2165/11531930-000000000-00000.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Короткий международный опросник для определения ФА — IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity)

№ п/п	Вопрос	Ответ	Баллы
1	Сколько раз в неделю вы занимаетесь интенсивной физической нагрузкой	_____ дней	= число дней
2	Сколько обычно длится ваша интенсивная физическая нагрузка	До 10 мин	0
		10-20 мин	1
		20-40 мин	3
		40-60 мин	5
		Более 1 ч	7
3	Сколько раз в неделю вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой	_____ дней	= число дней
4	Сколько обычно длится ваша неинтенсивная физическая нагрузка	До 20 мин	0
		20-40 мин	1
		40-60 мин	3
		60-90 мин	5
		1,5 ч и более	7
5	Сколько дней в неделю вы ходите пешком	_____ дней	= число дней
6	Какова обычная продолжительность ваших пеших прогулок	До 20 мин	0
		20-40 мин	1
		40-60 мин	3
		60-90 мин	5
		1,5 ч и более	7
7	Сколько обычно часов вы проводите в сидячем положении	8 ч	0
		7-8 ч	1
		6-7 ч	2
		5-6 ч	3
		4-5 ч	4
		3-4 ч	5
		3-1 ч	6
		Менее 1 ч	7

Примечание: под интенсивной физической нагрузкой понимается нагрузка >10 мин, приводящая к повышению пульса более чем на 20% (плавание, бег, езда на велосипеде, шейпинг, занятия на беговой дорожке или эллипсоиде, игровые виды спорта: футбол, волейбол, теннис).

Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта

Шишкова В. Н., Драницына Б. Г., Драпкина О. М.

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

Актуальность разработки алгоритмов по выявлению и дальнейшему ведению пациентов с тревогой для врачей амбулаторного звена обусловлена высокой частотой тревожных расстройств у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в т.ч. сердечно-сосудистыми, ухудшением качества жизни и увеличением неблагоприятных исходов у пациентов с тревогой, а также недостаточным уровнем осведомленности врачей амбулаторного звена о важности диагностики и терапии тревожных расстройств. Цель — представить разработанные "Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта" для выявления и своевременной коррекции тревожных расстройств в повседневной клинической практике терапевта. Алгоритмы предназначены для медицинских специалистов терапевтического профиля, работающих в первичном амбулаторном звене здравоохранения, а также для ординаторов терапевтического профиля.

Ключевые слова: тревога, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, алгоритм ведения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/02-2023

Рецензия получена 25/02-2023

Принята к публикации 28/02-2023



Для цитирования: Шишкова В. Н., Драницына Б. Г., Драпкина О. М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3526. doi:10.15829/1728-8800-2023-3526. EDN NKQFOC

Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice

Shishkova V. N., Dranitsyna B. G., Drapkina O. M.

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

The development of guidelines for the detection and further management of patients with anxiety for outpatient physicians is relevant due to the high incidence of anxiety disorders in patients with non-communicable diseases, including cardiovascular diseases, deterioration in quality of life and an increase in adverse outcomes in patients with anxiety. In addition, there is an insufficient awareness of outpatient doctors about the importance of diagnosing and treating anxiety disorders. The aim was to present original "Algorithms for the Management of Patients with Anxiety in the Internist's Practice" for the detection and timely treatment of anxiety disorders in the routine practice of an internal medicine doctor. The algorithms are intended for internal medicine specialists working in primary outpatient healthcare, as well as for residents.

Keywords: anxiety, generalized anxiety disorder, management algorithm.

Relationships and Activities: none.

Shishkova V. N.* ORCID: 0000-0002-1042-4275, Dranitsyna B. G. ORCID: 0000-0003-3094-0338, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
veronika-1306@mail.ru

Received: 16/02-2023

Revision Received: 25/02-2023

Accepted: 28/02-2023

For citation: Shishkova V. N., Dranitsyna B. G., Drapkina O. M. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3526. doi:10.15829/1728-8800-2023-3526. EDN NKQFOC

ТР — тревожное расстройство, ГТР — генерализованное ТР, ФР — факторы риска, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: veronika-1306@mail.ru

[Шишкова В. Н.* — д.м.н., в.н.с., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, ORCID: 0000-0002-1042-4275, Драницына Б. Г. — к.м.н., лаборант-исследователь отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, ORCID: 0000-0003-3094-0338, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Тревога является самым частым психоэмоциональным фактором в клинической практике врачей-терапевтов.
- Тревожные расстройства увеличивают риск возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшают качество жизни, снижают мотивацию и приверженность к лечению.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявление и своевременная коррекция тревожных расстройств являются важными условиями эффективного лечения хронических неинфекционных заболеваний.
- Возможность применения безопасных лекарственных средств для коррекции тревоги может стать перспективной стратегией ведения пациентов с сердечно-сосудистыми и другими хроническими неинфекционными заболеваниями в рамках терапевтического приема.

Key messages

What is already known about the subject?

- Anxiety is the most frequent psycho-emotional factor in the clinical practice of general practitioners.
- Anxiety disorders increase the risk of cardiovascular diseases, worsen the quality of life, reduce motivation and adherence to treatment.

What might this study add?

- Detection and timely treatment of anxiety disorders are important conditions for effective treatment of noncommunicable diseases.
- The potential of using safe medications for the treatment of anxiety may be a promising plan for patients with cardiovascular and other noncommunicable diseases.

Введение

Тревожные расстройства (ТР) невротического спектра — это группа психоэмоциональных нарушений, основным проявлением которых является чувство тревоги, возникающее по причинам, не представляющим реальную опасность. ТР характеризуются появлением определенных эмоций (тревога, страх), соматических (вегетативные реакции) и поведенческих симптомов (охранительное, избегающее поведение) [1].

Тревога — это отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности, ожидание негативных событий, трудноопределимые предчувствия.

Паника (паническая атака) — кратковременный эпизод интенсивной тревоги с внезапным началом, достигающий максимума в течение нескольких минут, сопровождающийся беспокойством и/или страхом смерти или потери контроля в сочетании с выраженными соматовегетативными нарушениями.

Страх — это эмоциональное состояние, представляющее собой защитную биологическую реакцию человека при переживании им реальной или мнимой опасности для его здоровья или благополучия.

В отличие от причин страха, причины тревоги обычно не осознаются, но она предотвращает участие человека в потенциально вредном поведении или побуждает его к действиям по повышению вероятности благополучного исхода событий.

Одним из часто встречающихся вариантов ТР является генерализованное ТР (ГТР), которое со-

ставляет, по разным оценкам, 12-25%. ГТР более распространено у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:1. ГТР представляет собой расстройство, характеризующееся устойчивой тревогой и напряжением, неограниченными или невызванными какими-либо особыми окружающими обстоятельствами, приводящее к выраженной дезадаптации и повышенному суицидальному риску, не поддающееся сознательному контролю (т.е. такие пациенты не могут справиться с тревогой усилием воли или рациональными убеждениями), при этом интенсивность тревожных переживаний несоразмерна актуальной жизненной ситуации пациента.

Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога) — также одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое проявляется повторными паническими приступами, часто возникающими спонтанно, непредсказуемо для пациента, без связи со специфическими ситуациями, конкретными объектами, физическим напряжением или опасными для жизни ситуациями, при этом довольно быстро формируется антиципационная тревога (страх ожидания следующего приступа).

Тревожно-фобические расстройства — группа расстройств, в клинической картине которых преобладает предметная тревога, страх определенных ситуаций или объектов, но которые не представляют реальной опасности. В результате пациент старается избегать таких ситуаций или вынужден,

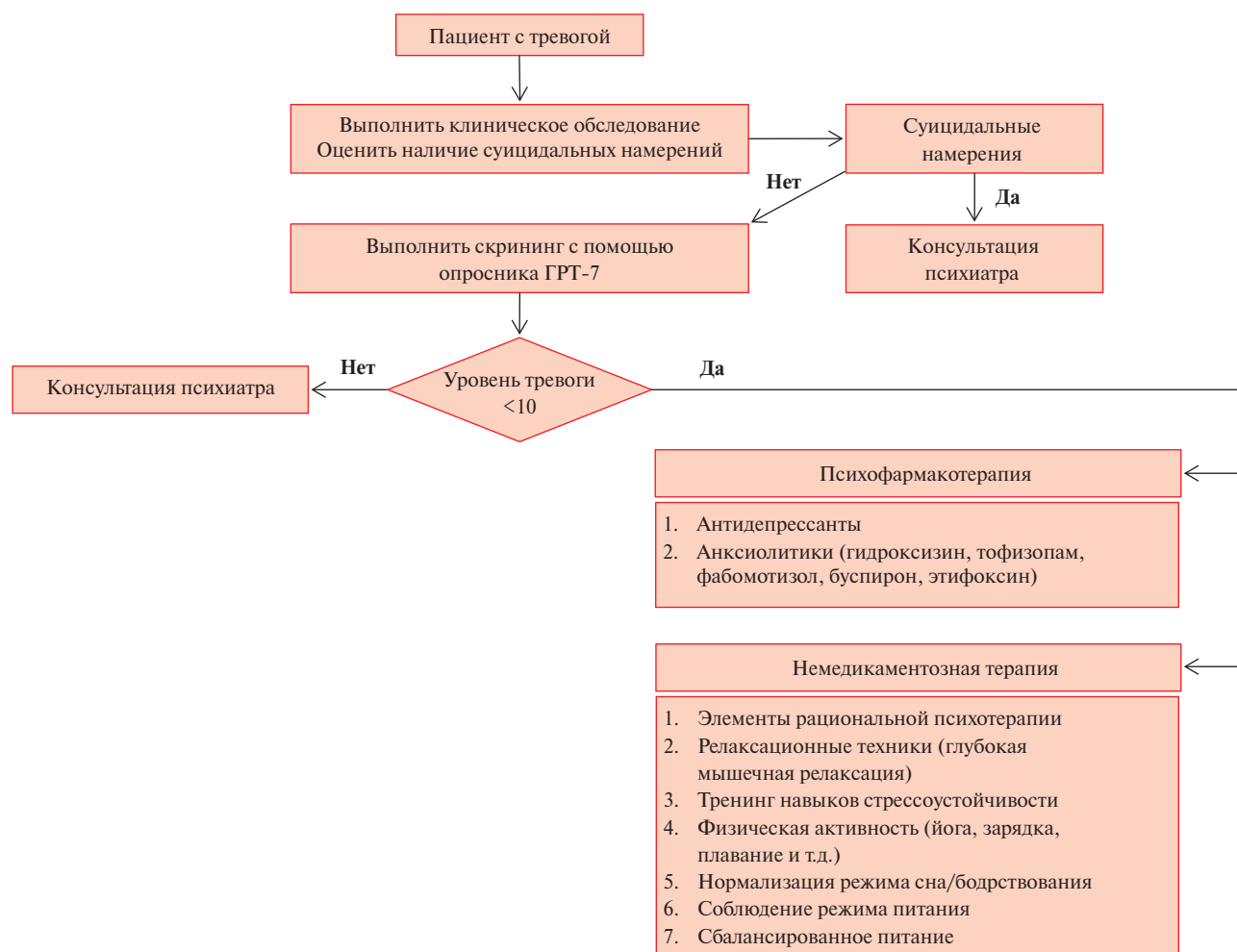


Рис. 1 Алгоритм врачебной тактики.

оказавшись в них, преодолевать чувство страха. Как правило, переживая страх в провоцирующей обстановке/ситуации, пациенты пытаются сопротивляться ему, ослаблять его интенсивность, искать способы борьбы с ним, используя различные приемы и отвлечения [1].

Вариантами тревожно-фобических расстройств являются: агорафобия (боязнь открытых пространств), клаустрофобия (боязнь замкнутых или тесных пространств), социальная фобия (социофобия, или социальное ТР, — это психологическое состояние, при котором человек постоянно испытывает страх взаимодействия с другими людьми), изолированная (специфическая) фобия: боязнь высоты (акрофобия), пауков (арахнофобия), полетов на самолете (аэрофобия) и т.д.

ТР представляют собой один из ключевых психосоциальных факторов, являющихся независимыми факторами риска (ФР) развития хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых (ССЗ), а также неблагоприятных исходов от ССЗ. Поэтому их выявление и своевременная те-

рапия в повседневной клинической практике должны являться важными условиями эффективного лечения [2].

В настоящее время психосоциальные факторы считаются важными модифицируемыми ФР развития и осложненного течения ССЗ. Установлено, что психосоциальные ФР в значительной мере отягощают клиническое течение ССЗ, существенно снижают приверженность больных к лечению, ухудшают их качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения [3].

Актуальность разработки рекомендаций по выявлению и дальнейшему ведению пациентов с тревогой и ССЗ для врачей амбулаторного звена обусловлена следующим:

- высокая частота встречаемости ТР у пациентов с ССЗ;
- ухудшение качества жизни и увеличение неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ и тревогой;
- недостаточный уровень осведомленности врачей амбулаторного звена о важности диагностики и терапии ТР.

Таблица 1

Опросник ГТР-7

Как часто Вы замечали за собой в течение последних двух недель следующее?	Не беспокоили	Несколько дней	Более половины дней	Практически каждый день
Нервозность или тревожность, чувство, что Вы "на пределе"	0	1	2	3
Неспособность остановить или контролировать беспокойство	0	1	2	3
Слишком сильное беспокойство о разных вещах	0	1	2	3
Вы не можете расслабиться	0	1	2	3
Суетливость, Вам трудно оставаться на месте	0	1	2	3
Вы легко раздражаетесь	0	1	2	3
Опасение того, что может случиться что-то ужасное	0	1	2	3
Общее количество баллов	+ _____		+ _____	+ _____

Примечание: общий балл для семи позиций составляет от 0 до 21. Суммы в 5, 10, 15 баллов являются границей для легкой, средней и тяжелой тревоги, соответственно.

Сумма баллов	Уровень тревожности
0-4	минимальный
5-9	умеренный
10-14	средний
15-21	высокий

Диагностика тревоги

При выявлении у пациентов следующих симптомов: необоснованное чувство тревоги, затруднение дыхания, головокружение, страх смерти или неминуемой катастрофы, боль в груди или в животе, чувство "кома в горле" и др. лечащий врач проводит дополнительную диагностику по выявлению и оценке степени выраженности ТР. Обычно диагноз ТР устанавливается после исключения соматической патологии, при которой могут наблюдаться похожие клинические проявления. Для врачей первичного амбулаторного звена маркерами могут служить следующие симптомы:

- чрезмерная тревога или беспокойство, не поддающиеся контролю и длящиеся не <6 мес.;
- наличие 3 из 6 следующих симптомов:
 - возбужденность или нервозность, состояние "на пределе";
 - быстрая утомляемость;
 - сниженная концентрация внимания;
 - раздражительность;
 - мышечное напряжение;
 - проблемы со сном;
 - возбудимость вегетативной нервной системы: повышенное потоотделение, тахикардия, сухость во рту, дискомфорт в эпигастральной области, нарушение стула, головокружение.

Наличие данных симптомов является поводом заподозрить у пациента ТР. Дальнейшие действия врача строятся согласно представленному алгоритму (рисунок 1). Для выявления и определения степени выраженности тревоги используют опросник ГТР-7 (таблица 1). Данный опросник разрабатывался для выявления и оценки степени тяжести ГТР и панического расстройства, но он также эффективен для выявления социального и постстресс-

сорного ТР, т.е. для большинства тревожных нарушений в практике врача-терапевта.

Терапия тревожных состояний в практике терапевта

Предложенный алгоритм ведения пациентов с тревогой (рисунок 1) включает следующие шаги:

1. Принимая во внимание факт возможного наличия суицидальных намерений у пациентов с ТР, необходимо их активное выявление. При выявлении суицидальных намерений показана консультация психиатра.

2. Пациентам со средним и более высоким уровнем тревоги (>10 баллов по опроснику ГТР-7) необходима дальнейшая диагностика для исключения других психических расстройств, поэтому таким пациентам должна быть рекомендована консультация психиатра.

3. Пациентам с умеренным уровнем тревоги (<10 баллов по опроснику ГТР-7) возможно назначение психофармакотерапии, согласно отечественным клиническим рекомендациям [4, 5]:

А. Антидепрессанты. Среди антидепрессантов в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина либо селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина с целью снижения интенсивности тревоги и стабилизации настроения. Рекомендованная длительность терапии составляет 6-12 мес. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Данный вариант лечения следует выбирать индивидуально с учетом психотропного и соматотропного действия препарата, возможных побочных эффектов. Не рекомендуется назначать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина пациентам с гипертонической болезнью. Монотерапия антидепрессантами начи-

АФОБАЗОЛ® помогает устранять тревогу, ухудшающую течение и прогноз ССЗ¹



АФОБАЗОЛ® включен в Методические рекомендации!*

АФОБАЗОЛ® в комплексной терапии пациентов с ССЗ¹ и ТР²:

- ✓ Оптимизация гипотензивной терапии у пациентов с АГ³: снижение частоты гипертонических кризов/подъемов АД⁴
- ✓ Снижение частоты эпизодов фибрилляций предсердий до 33%⁵
- ✓ Снижение частоты госпитализаций пациентов с АГ по сердечно-сосудистым показаниям до 66%⁶
- ✓ Сокращение числа повторных обращений пациентов с АГ за стационарной помощью в течение 1,5 лет после проведенного лечения до 2-х раз⁶
- ✓ Сокращение длительности госпитализации до 20%⁷

¹ ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ² ТР — тревожные расстройства. ³ АГ — артериальная гипертензия. ⁴ По сравнению с базовой терапией. Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2015; 01: 22-30. ⁵ По сравнению с базовой терапией. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. «Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий». РМЖ, 2007, №15 (9), 760-6. ⁶ По сравнению с базовой терапией. Чумакова Е.А., Гапонова Н.И., Березина Т.Н. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. РЖ. 2014, №2 (106). ⁷ По сравнению с базовой терапией — фенезепам/корвалол/валокардин. Мельник М.Г. с соавт. Оценка краткосрочных эффектов Афобазола у герiatricеских больных с сочетанными психосоматическими заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014; 4: 46-51.

* Методические рекомендации «Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике».

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

нается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2-8 нед. Однако следует отметить, что применение антидепрессантов у пациентов с ССЗ связано с повышенным риском смерти и осложнений, в т.ч. вызванных межлекарственными взаимодействиями [3].

Б. Анксиолитики (транквилизаторы) бензодиазепинового ряда. Рекомендуются краткосрочная терапия бензодиазепинами с целью купирования тревоги и вегетативных симптомов. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Главным преимуществом бензодиазепинов является быстрое снижение интенсивности тревожной симптоматики. Однако перед назначением этой группы препаратов должен быть хорошо собран наркологический анамнез. Нецелесообразно их назначать пациентам с зависимостью или риском формирования зависимости от психоактивных веществ. Также не рекомендуется назначать их пожилым пациентам в связи с увеличенным риском нарушений координации и падений. Препараты группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут вызвать зависимость и "синдром отмены" при резком прекращении терапии, проявляющийся ухудшением состояния и усилением тревоги после прекращения приема. Поэтому длительность их применения должна быть ограничена 3-4 нед. [3]. Применение ограничивается также значимыми нежелательными эффектами — выраженной седацией, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и памяти, нарушением психо моторных функций. Однако в данной группе есть исключение: тофизопам — производный бензодиазепина, но имеет иное расположение нитрогенной группы, что определяет ряд его специфических характеристик. К тофизопаму не развивается физическая зависимость, отсутствуют седативный и миорелаксирующий эффекты, он не влияет на когнитивное функционирование, поэтому отнесен к дневным транквилизаторам; кроме того, он не потенцирует действие алкоголя. В связи с выраженным вегетостабилизирующим эффектом широко применяется в неврологии для лечения психовегетативного синдрома. Взрослым назначают по 50-100 мг (1-2 таблетки) 1-3 раза/сут., длительность терапии составляет 4-12 нед.

В. Анксиолитики небензодиазепинового ряда. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

При оценке соотношения риск/польза у данной группы препаратов по сравнению с бензодиазепинами имеется ряд преимуществ, в частности, отсутствие риска формирования зависимости и возможность длительного назначения.

Гидроксизин — небензодиазепиновый транквилизатор, действующий как антагонист рецепторов

гистамина H1. Препарат не угнетает кору головного мозга, но его действие может быть связано с подавлением активности некоторых ключевых зон субкортикальной области центральной нервной системы. Данные фармакологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что гидроксизин в терапевтических дозах не повышает желудочную секрецию или кислотность и в большинстве случаев проявляет умеренную антисекреторную активность. Гидроксизин также эффективно уменьшает выраженность зуда при разных формах крапивницы экземы и дерматита. Не вызывает "синдрома отмены", обладает спазмолитическим и симпатолитическим действием, демонстрирует умеренную анальгетическую активность. Для симптоматического лечения тревоги гидроксизин назначается от 50 до 100 мг (от 2 до 4 таблеток/1-2 раза/сут.).

Буспирон — небензодиазепиновый анксиолитик, оказывает селективный анксиолитический эффект. Обладает высокой аффинностью к пре- и постсинаптическим серотониновым рецепторам подтипа 5-HT1A. Уменьшает синтез и высвобождение серотонина, снижает активность серотонинергических нейронов, в т.ч. в дорсальном ядре шва. Селективно блокирует пре- и постсинаптические D2-дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Противотревожный эффект развивается постепенно, проявляется через 7-14 сут. и достигает максимума через 4 нед. Не оказывает отрицательного влияния на психо моторные функции, не вызывает привыкания, лекарственной зависимости и "синдрома отмены", не потенцирует действие алкоголя. Буспирон взрослым назначается по 5 мг 3 раза/сут. При необходимости дозу увеличивают на 5 мг/сут. через каждые 2-3 дня до достижения желаемого эффекта. Максимально допустимые дозы — 45-60 мг/сут.

Этифоксин — производное бензоксазина, обладает анксиолитической активностью, в меньшей степени оказывает седативное действие. Избирательно воздействует на хлорные каналы супрамолекулярного ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)-бензодиазепин-хлор-ионофор рецепторного комплекса, ингибируя ГАМК-ергическую передачу. Не вызывает привыкания и синдрома отмены. Препарат рекомендуется принимать внутрь по 50 мг 3 раза/сут. или по 100 мг 2 раза/сут. Курс лечения обычно составляет от нескольких дней до 4-6 нед.

Фабомотизол — небензодиазепиновый транквилизатор, селективный агонист σ -1-рецепторов в нервных клетках головного мозга. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания противотревожного и легкого активирующего эффектов, кроме того, препарат обладает нейропротективным действием. Фабомотизол не вызывает мышечную слабость, сонливость и не оказывает негативного влияния на концентрацию внимания и па-

мять. При его применении не формируются привыкание и лекарственная зависимость, не развивается "синдром отмены". Особенно показано применение препарата у пациентов с личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. Фабомотизол применяется внутрь, после еды по 10 мг (1 таблетка) 3 раза/сут. Длительность курсового применения препарата составляет 2-4 нед. При необходимости суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 мес.

Пациентам с ТР при применении психофармакологических препаратов рекомендована оценка эффективности и переносимости терапии, которая проводится на 7-14-28 сут. терапии и далее 1 раз/мес. до окончания курса лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Г. Психотерапия является доказанным эффективным методом лечения ТР, которая включает много разных направлений.

Когнитивно-поведенческая терапия — методика полезна при лечении ТР. Применение когнитивного подхода способствует изменениям в моделях мышления. Поведенческий подход, в свою очередь, включает обучение пациентов глубокому расслаблению и помогает снизить чувствительность к пусковым факторам, вызывающим тревогу. Чтобы психотерапия была эффективной, она должна быть направлена на тот вид тревоги, который характерен именно для этого пациента, и конкретизирована под его или ее потребности. Побочные эффекты минимальны, если не считать того, что возвращение к нормальному психическому состоянию, как правило связано с непостоянным незначительным усилением тревожности. В когнитивно-поведенческой терапии могут использоваться прикладные техники релаксации, дыхательные практики, когнитивное восстановление и обучение.

Навыки релаксации помогают восстанавливать силы, стабилизировать эмоциональное состояние, снизить уровень тревоги. Существует множество способов и техник релаксации на основе музыки, дыхания, визуализации, различных видов медитаций. Прогрессивная мышечная релаксация через последовательное расслабление позволяет уменьшить возбуждение нервной системы и снизить тревожное состояние.

Один из видов психотерапии, доступный для применения в клинической практике врача терапевта — это элементы рациональной психотерапии. Рациональная психотерапия представляет собой коррекцию искаженных представлений о заболевании, сформированных под влиянием личностных особенностей пациента и гипертрофированных переживаний, а также недостаточной информированности, установки на болезнь и неблагоприятных обстоятельств жизни. При проведении рациональной психотерапии важны компетенции врача не только в знаниях различных областей медицины, но и в аргументированном убеждении пациента, а также применении законов логики для коррекции мышления пациента.

С целью более эффективного и стойкого снижения тревоги пациентам с ТР рекомендовано использовать различные виды психотерапии в комбинации с психофармакотерапией. Для достижения эффекта психотерапия должна осуществляться еженедельно на протяжении как минимум 8 нед. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Таким образом, представленные алгоритмы выявления и своевременной коррекции тревоги в повседневной клинической практике терапевта и кардиолога, являясь важным условием эффективного лечения, могут стать перспективной стратегией ведения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

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

Литература/References

1. Psychiatry. National leadership. Ed. Alexandrovsky Yu.A., Neznakov N.G. M.: GEOTAR-Media 2020: 1008p. (In Russ.) Психиатрия. Национальное руководство. Под ред. Александровского Ю. А., Незнаков Н. Г. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018: 1008с. ISBN: 978-5-9704-4462-7.
2. 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. EDN DNBVAT.
3. Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(10):3438. (In Russ.) Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.
4. Russian Society of Psychiatrists. Clinical recommendations. Generalized anxiety disorder. Moscow: 2021. 101с. (In Russ.) Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство. М.: 2021. 101с.
5. Russian Society of Psychiatrists. Clinical recommendations. Anxiety-phobic disorders. Moscow: 2021. 103с. (In Russ.) Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства. М.: 2021. 103с.

Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью: результаты ретроспективного анализа "больших данных"

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Гаврилов Д. В.², Андрейченко А. Е.², Новицкий Р. Э.²

¹ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет". Петрозаводск; ²ООО "К-Скай". Петрозаводск, Россия

Цель. Оценить клинические характеристики и частоту назначаемой антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточностью (СН) в отдельных субъектах Российской Федерации на основании ретроспективного анализа "больших данных" с использованием технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы. Для ретроспективного анализа информация получена из платформы прогнозной аналитики "Webiomed", включающей деперсонифицированные данные электронных медицинских карт амбулаторных и/или стационарных пациентов в 6 регионах Российской Федерации, извлеченные с применением технологий искусственного интеллекта. Из базы данных пациентов с ФП (n=144431) выделена группа лиц (n=20970) с установленным диагнозом СН и информацией о фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Результаты. Пациенты с ФП и СН (43,7% мужчин, возраст 72,1±13,2 лет, ФВ ЛЖ 58,9±11,0%) имели в 36,6% случаев анамнез курения, в 86,7% случаев — артериальную гипертензию, в 26,6% случаев — сахарный диабет 2 типа, в 2,7% случаев — подагру, в 50,9 и 15,6% случаев — хроническую болезнь почек III и IV-V стадий, в 15,8% случаев — симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей. Частота перенесенного ишемического инсульта, инфаркта миокарда ЛЖ и тромбоза легочной артерии составила 8,8, 14,7 и 2,4%, соответственно. Антикоагулянты, в т.ч. прямые оральные, назначались пациентам с ФП и СН в 62,5 и 32,0% случаев, соответственно. Частота их назначения достоверно не различалась в зависимости от категории ФВ ЛЖ.

Заключение. Пациенты с ФП и СН характеризуются значительной коморбидностью, более высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой лиц с ФП без СН и неудовлетворительным процентом назначения антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, антикоагулянтная терапия, ретроспективный анализ, искусственный интеллект.

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

Поступила 13/11-2022

Рецензия получена 30/11-2022

Принята к публикации 18/12-2022



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В., Андрейченко А. Е., Новицкий Р. Э. Клинические характеристики и частота назначения антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью: результаты ретроспективного анализа "больших данных". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3477. doi:10.15829/1728-8800-2023-3477. EDN MJNRHT

Clinical characteristics and frequency of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and heart failure: results of a retrospective big data analysis

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Gavrilov D. V.², Andreichenko A. E.², Novitsky R. E.²

¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²ООО K-Sky. Petrozavodsk, Russia

Aim. To evaluate the clinical characteristics and frequency of prescribed anticoagulant therapy for patients with atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) in subjects of the Russian Federation based on a retrospective big data analysis using artificial intelligence technologies.

Material and methods. For retrospective analysis, information was obtained from the Webiomed predictive analytics platform, which includes depersonalized data from electronic health records of out-

and/or inpatients in 6 subjects of the Russian Federation, extracted using artificial intelligence technologies. From the database of patients with AF (n=144431), a group of individuals (n=20970) with an established diagnosis of HF and information on left ventricular ejection fraction (LVEF) was selected.

Results. Patients with AF and HF (men, 43,7%; age 72,1±13,2 years; LVEF, 58,9±11,0%) had a history of smoking in 36,6% of cases,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drmark1982@mail.ru

[Дружилов М. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Гаврилов Д. В. — эксперт по медицине, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Андрейченко А. Е. — к.ф.-м.н., эксперт по искусственному интеллекту, ORCID: 0000-0001-6359-0763, Новицкий Р. Э. — генеральный директор, ORCID: 0000-0002-2350-977X].

hypertension — in 86,7%, type 2 diabetes — in 26,6%, gout — in 2,7%, stage III and IV-V chronic kidney disease — in 50,9 and 15,6%, lower limb peripheral arterial disease — in 15,8%. The incidence of ischemic stroke, LV myocardial infarction and pulmonary embolism was 8,8, 14,7 and 2,4%, respectively. Anticoagulants, including direct oral ones, were administered to patients with AF and HF in 62,5% and 32,0% of cases, respectively. The frequency of their appointment did not significantly differ depending on LVEF.

Conclusion. Patients with AF and HF are characterized by significant comorbidity, a higher incidence of cardiovascular events compared with the group of individuals with AF without HF, and an unsatisfactory percentage of anticoagulant therapy.

Keywords: atrial fibrillation, heart failure, anticoagulant therapy, retrospective analysis, artificial intelligence.

Relationships and Activities: The study was carried out on an original scientific system "Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies" (№ 2075518) and financially

supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the Agreement № 075-15-2021-665.

Druzhilov M. A. * ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X, Andreichenko A. E. ORCID: 0000-0001-6359-0763, Novitsky R. E. ORCID: 0000-0002-2350-977X.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 13/11-2022

Revision Received: 30/11-2022

Accepted: 18/12-2022

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Gavrilov D. V., Andreichenko A. E., Novitsky R. E. Clinical characteristics and frequency of anticoagulation in patients with atrial fibrillation and heart failure: results of a retrospective big data analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3477. doi:10.15829/1728-8800-2023-3477. EDN MJNRHT

ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, РИФ-ХСН — Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности (СН) продолжает увеличиваться, в т.ч. в Российской Федерации.
- При сочетании ФП и СН отмечается более высокий риск тромбоэмболических осложнений, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин.

Что добавляют результаты исследования?

- Пациенты с ФП и СН характеризуются значительной коморбидностью, более высокой частотой сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой лиц с ФП без СН и неудовлетворительным процентом назначения антикоагулянтной терапии, что требует оптимизации лечебно-диагностических алгоритмов и контроля за их выполнением.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) continues to increase, including in Russia.
- When AF and HF are combined, there is a higher risk of thromboembolic complications, cardiovascular and all-cause death.

What might this study add?

- Patients with AF and HF are characterized by significant comorbidity, a higher incidence of cardiovascular events compared to the group of people with AF without HF, and an unsatisfactory percentage of anticoagulant therapy, which requires optimization of diagnostic and treatment algorithms and control over their implementation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) становится одной из наиболее важных проблем для национальной системы здравоохранения с учетом продолжающегося роста ее распространенности, обусловленного увеличением как среднего возраста популяции, так и частоты имеющих этиопатогенетическое значение в ее развитии сердечно-сосудистых и других заболеваний, а также вклада данной аритмии в риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [1, 2].

К настоящему времени опубликованы результаты различных наблюдательных регистровых исследований, посвященных анализу клинических

характеристик амбулаторных и/или стационарных пациентов с ФП в Российской Федерации и соответствия положением клинических рекомендаций комплекса назначаемых им лечебно-диагностических мероприятий [3-6].

Вместе с тем, наибольший интерес представляют исследования, направленные на решение аналогичных задач у отдельных категорий пациентов с ФП, выделяемых в рамках клинического фенотипирования, среди которых особое место занимает группа пациентов с ФП и сердечной недостаточностью (СН) [7, 8].

Распространенность последней в России также демонстрирует устойчивую тенденцию к увеличе-

нию, в частности по данным исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в Европейской части России) за период 1998-2017 гг частота встречаемости СН I-II функционального класса выросла с 4,3 до 7,1%, а III-IV функционального класса — с 1,8 до 3,3%, при этом больше половины всех пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [9].

Было показано, что СН развивается у 2/3 пациентов с ФП, которая, являясь самым частым нарушением ритма сердца при СН, осложняет ее течение у каждого третьего пациента [10]. Описана более сильная ассоциация ФП с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (отношение рисков 2,34 при 95% доверительном интервале: 1,48-3,70) по сравнению с СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (отношение рисков 1,32 при 95% доверительном интервале: 0,83-2,10) [10].

Данная двунаправленная взаимосвязь отчасти объяснима с позиции общности как факторов риска при данных заболеваниях (возраст, курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, висцеральное ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек (ХБП) и др.), так и патофизиологических процессов, лежащих в основе структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования предсердий и желудочков [7, 8, 11].

Наиболее неблагоприятным следствием ассоциации ФП и СН является увеличение риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в первую очередь кардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), частоты госпитализации по причине декомпенсации СН, а также показателей сердечно-сосудистой и общей смертности в данной когорте пациентов [12, 13]. Кроме того, на основании анализа отдельных исследований можно сделать вывод о возможном вкладе СН у пациента с ФП в риск развития кровотечений [14].

Результаты российского регистрового исследования РИФ-ХСН (Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий), включившего 1003 пациента с ФП и ХСН, свидетельствуют о высокой частоте повторных госпитализаций (57,2% в течение года) и значительном увеличении риска сердечно-сосудистой смерти, в первую очередь, у лиц со сниженной ФВ ЛЖ [15].

Эти факты определяют необходимость более тщательного ведения данных пациентов с применением в клинической практике по отношению к ним всех существующих сегодня возможностей коррекции сердечно-сосудистого риска, доказанных в ходе проведения рандомизированных клинических исследований, что требует создания четких лечебно-диагностических алгоритмов и схем маршрутизации [1, 8].

Однако вследствие наличия определенного дефицита информации, получаемой в рандомизированных клинических исследованиях, не позволяющего регламентировать все аспекты ведения пациентов с той или иной нозологией, в первую очередь, при сочетанной патологии, основанием для формулирования отдельных положений рекомендаций экспертов могут являться результаты наблюдательных проспективных регистровых исследований, характеризующихся четко поставленной целью, заранее разработанным протоколом, сплошным включением пациентов, отвечающих сформулированным критериям, и единообразными методами сбора и обработки получаемых данных [16, 17].

Ретроспективные регистровые исследования, отличительной чертой которых является возможность относительно быстрого получения информации, позволяют анализировать полноту следования клиническим рекомендациям при ведении пациентов в реальной клинической практике для последующей оптимизации существующих алгоритмов [16, 17]. Этой же цели могут служить и ретроспективные анализы "больших данных", содержащихся в электронных медицинских базах данных, в т.ч. с применением методов искусственного интеллекта. Объем изучаемой информации, многократно превышающий число наблюдений в любом регистровом исследовании, позволяет компенсировать присущие данному методу анализа недостатки [18].

Цель настоящего исследования — оценка клинических характеристик и частоты назначаемой антикоагулянтной терапии (АКТ) пациентам с ФП и СН в отдельных субъектах Российской Федерации на основании ретроспективного анализа "больших данных" с использованием технологий искусственного интеллекта.

Материал и методы

Формирование базы данных пациентов с ФП выполнено на основании анализа информации платформы прогнозной аналитики "Webiomed", содержащей деперсонифицированные формализованные данные, извлеченные по принципу сплошной выборки из электронных медицинских карт 4861948 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, проходивших амбулаторное и/или стационарное обследование и лечение в медицинских организациях на территории 6 субъектов Российской Федерации (Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Карелия, Республика Саха (Якутия), Пермский край, Ямало-Ненецкий автономный округ) в период с 2016 по 2019 гг. В связи с тем, что при последующем анализе использовались обезличенные медицинские данные, информированное добровольное согласие не требовалось.

При формировании базы данных применялись различные технологии извлечения информации из электронных медицинских карт, в т.ч. NLP (natural language processing) для анализа неструктурированных текстов, использовалась система управления базами данных PostgreSQL [19]. Скрипты для базы данных были напи-

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с ФП
в зависимости от наличия/отсутствия СН (М±SD; %, n)

Параметр	ФП и СН (n=20970)	ФП без СН (n=123461)
Возраст, лет, М±SD	72,1±13,2*	67,0±16,3
Мужчины, % (n)	43,7** (9157)	41,7 (51471)
Курение, % (n)	36,6** (7685)	17,4 (21503)
АГ, % (n)	86,7** (18185)	70,3 (86759)
СД 2 типа, % (n)	26,6** (5585)	15,9 (19692)
Подагра, % (n)	2,7** (571)	1,2 (1448)
СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	50,9** (10673)	22,5 (27740)
СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	15,6** (3270)	4,9 (6055)
Митральный стеноз, % (n)	1,2** (256)	0,5 (556)
ГКМП, % (n)	0,3* (65)	0,2 (203)
ОНМК, % (n)	10,1** (2123)	9,2 (11414)
ИИ, % (n)	8,8** (1845)	8,0 (9882)
ТЭЛА, % (n)	2,4** (501)	0,9 (1118)
ИМ, % (n)	14,7** (3080)	7,0 (8664)
Периферический атеросклероз, % (n)	15,8** (3316)	8,2 (10171)
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, М±SD	4,4±1,6*	2,7±1,6
АКТ, % (n)	62,5** (13107)	24,1 (29794)
АКТ ПОАК, % (n)	32,0** (6710)	13,5 (16607)

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$. АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИИ — ишемический инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

саны на языке программирования PL/pgSQL (Procedural Language/Postgres Structured Query Language). Для отдельных операций, в т.ч. предобработки, извлечения машиночитаемых данных из неструктурированных медицинских текстов и постобработки результатов извлечения, использовался язык программирования Python и библиотеки Pandas, scikit-learn, NumPy, rymorphy2 и Gensim.

Полученная база данных включала информацию о 144431 пациенте с ФП, которая фигурировала в качестве основного, или осложнения основного диагноза, или сопутствующего диагноза, и/или была вынесена в заключение электрокардиографического исследования.

Из общей базы данных пациентов с ФП выделена отдельная подгруппа лиц (n=20970), имеющих установленный и вынесенный в лист окончательных диагнозов диагноз СН и информацию о ФВ ЛЖ по данным эхокардиографического исследования.

Доступной для последующего анализа являлась информация о возрасте, поле, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI, ФВ ЛЖ, риске ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП) пациента, наличия/отсутствия анамнеза курения, диагнозов АГ, СД 2 типа, подагры, митрального стеноза, гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), симптомного атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК), перенесенных пациентом острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), в т.ч. ИИ, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), инфаркте миокарда (ИМ) ЛЖ, а также о назначении АКТ, в т.ч. прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10. Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Шапиро-Франция. Результаты анализа представлены средним арифметическим со стандартным отклонением (М±SD) и частотами, для сравнения подгрупп применялся двусторонний t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Величина порогового уровня статистической значимости (p) принята как 0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов с ФП и СН (n=20970) составил 72,1±13,2 лет, распределение по возрастным диапазонам было представлено следующим образом: возраст 18-39 лет — 561 (2,7%) пациент, возраст 40-64 года — 4385 (20,9%) пациентов, возраст 65-74 года — 6823 (32,5%) пациента, возраст ≥75 лет — 9201 (43,9%) пациент.

Мужчин в группе пациентов с ФП и СН было 9157 (43,7%), среди пациентов в выделенных возрастных диапазонах — 430 (76,6%), 2745 (62,6%), 3244 (47,5%) и 2738 (29,8%), соответственно.

В таблице 1 представлены клинические характеристики пациентов с ФП и СН, которые, в сравнении с аналогичными показателями группы пациентов с ФП без СН (n=123461), были старше, характеризовались более высоким баллом при оценке риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. В рассматри-

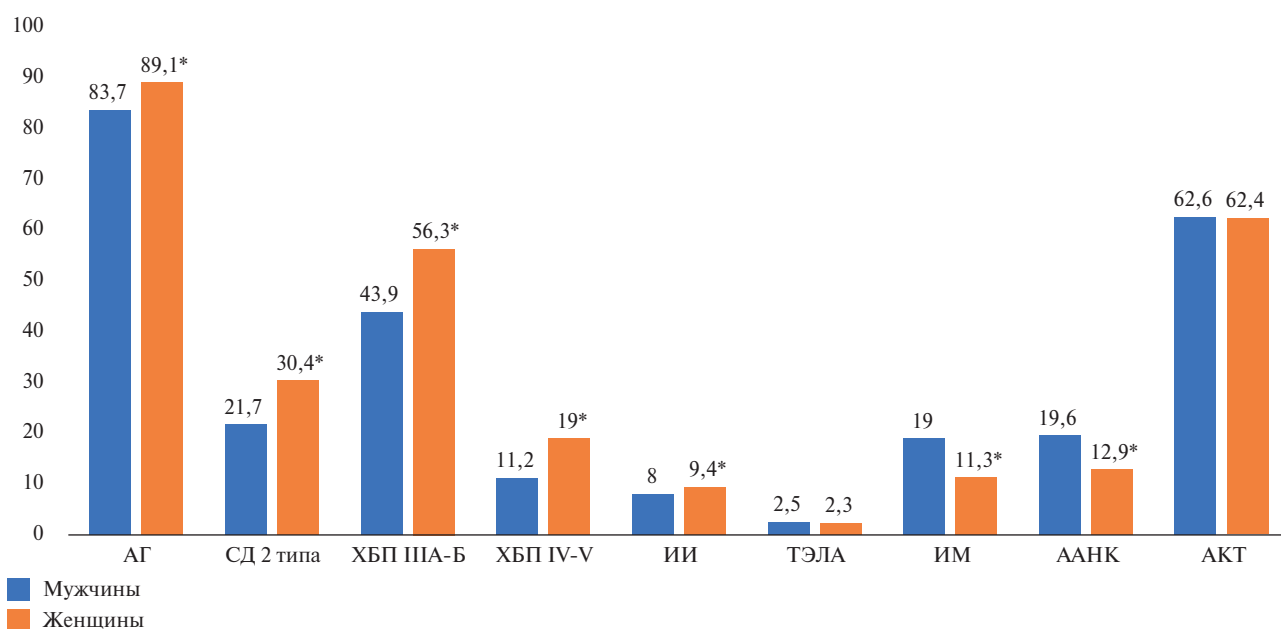


Рис. 1 Сравнительный анализ частоты коморбидных заболеваний, сердечно-сосудистых событий и назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и СН в зависимости от пола (%).

Примечание: * — $p < 0,001$. ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек.

ваемой когорте было достоверно больше мужчин, лиц с анамнезом курения, пациентов, имеющих диагноз АГ, СД 2 типа, подагры, ХБП IIIA-IIIБ стадий и IV-V стадий, верифицированной в соответствии со СКФ в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м² и <30 мл/мин/1,73 м², соответственно, митрального стеноза, ГКМП, симптомного ААНК. Пациенты с ФП и СН достоверно чаще переносили ОНМК, в т.ч. ИИ, ТЭЛА и ИМ ЛЖ. Частота назначения данным пациентам АКТ, в т.ч. ПОАК (дабигатрана, или апиксабана, или ривароксабана), была более чем в 2 раза выше, чем в группе лиц с ФП без СН.

На рисунке 1 представлен сравнительный анализ отдельных клинических характеристик изучаемой группы пациентов в зависимости от пола. Среди женщин ($n=11813$) достоверно чаще встречались АГ, СД 2 типа, ХБП IIIA-IIIБ и IV-V стадий, они чаще переносили ИИ. В свою очередь, частота ИМ ЛЖ и симптомного ААНК превалировала среди мужчин. Средние значения возраста и ФВ ЛЖ были выше ($p < 0,01$) в подгруппе женщин ($75,5 \pm 11,6$ лет и $60,8 \pm 10,0\%$, соответственно) по сравнению с мужчинами ($67,7 \pm 13,9$ лет и $56,4 \pm 11,8\%$, соответственно), при этом по частоте назначения АКТ достоверных различий в зависимости от пола пациентов не выявлено.

696 (7,6%) мужчин с ФП и СН (средний возраст $45,7 \pm 14,0$ лет) имели 1 балл при оценке риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, 346 (2,9%) женщин — 2 балла, при этом данным пациентам назначалась АКТ в 350 (33,6%) случаях.

ФВ ЛЖ у пациентов с ФП и СН составила $58,9 \pm 11,0\%$, 1652 (7,9%) пациента имели ФВ ЛЖ

$\leq 40\%$, 1942 (9,3%) — ФВ ЛЖ 41-49%, 17376 (82,8%) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$.

В таблице 2 приведены результаты сравнительного анализа клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП и СН в зависимости от категории ФВ ЛЖ (<50% или $\geq 50\%$). Подгруппа лиц со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ была старше и характеризовалась большей долей мужчин, более высокой частотой ХБП IV-V стадий и симптомного ААНК. Данные пациенты по сравнению с лицами с сохраненной ФВ ЛЖ чаще переносили ОНМК, в т.ч. ИИ, ТЭЛА, ИМ ЛЖ. Не было выявлено различий по частоте назначения АКТ в целом, вместе с тем частота назначения ПОАК в подгруппе лиц с сохраненной ФВ ЛЖ оказалась достоверно выше.

При сравнении отдельных клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП и СН, выделенных на основании назначения им АКТ (таблица 3), при сопоставимой величине риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc лица, получавшие антикоагулянт, были достоверно старше, чаще имели АГ, СД 2 типа, ХБП IIIA-B и IV-V стадий, а также чаще переносили ОНМК, в т.ч. ИИ и ТЭЛА. И, наоборот, среди данных пациентов была меньше частота симптомного ААНК, и они реже переносили ИМ ЛЖ.

Наибольший процент пациентов с ФП и СН, которым была назначена АКТ, в т.ч. ПОАК, отмечался в возрастной группе 65-74 года, составив 69,2 и 34,4%, соответственно, по сравнению с возрастной группой 40-64 года — 58,5% ($p < 0,001$) и 29,4% ($p < 0,001$), и возрастной группой ≥ 75 лет — 62,4% ($p < 0,001$) и 32,9% ($p < 0,05$), соответственно.



АЛЬМАНАХ

Статьи дополнительных выпусков
научно-практического рецензируемого
медицинского журнала «Кардиоваскулярная
терапия и профилактика. Профессиональное
образование»



Таблица 2

Сравнительный анализ клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП и СН в зависимости от категории ФВ ЛЖ

Параметр	ФВ ЛЖ <50% (n=3594)	ФВ ЛЖ ≥50% (n=17376)
Возраст, лет, М±SD	72,9±12,1*	71,9±13,5
Мужчины, % (n)	60,9** (2188)	40,1 (6969)
Курение, % (n)	36,0 (1293)	36,8 (6392)
АГ, % (n)	86,2 (3097)	86,8 (15088)
СД 2 типа, % (n)	27,9 (1002)	26,4 (4583)
Подагра, % (n)	2,8 (101)	2,7 (470)
СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	49,4* (1774)	51,2 (8899)
СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	19,3** (692)	14,8 (2578)
Митральный стеноз, % (n)	1,0 (37)	1,3 (219)
ГКМП, % (n)	0,3 (10)	0,3 (55)
ОНМК, % (n)	13,1** (471)	9,5 (1652)
ИИ, % (n)	11,8** (425)	8,2 (1420)
ТЭЛА, % (n)	4,1** (148)	2,0 (353)
ИИ, % (n)	29,8** (1072)	11,6 (2008)
Периферический атеросклероз, % (n)	18,1** (650)	15,3 (2666)
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, М±SD	4,5±1,7	4,4±1,6
АКТ, % (n)	62,0 (2230)	62,6 (10877)
АКТ ПОАК, % (n)	27,4** (985)	32,9 (5725)

Примечание: * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$. АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИИ — ишемический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

Таблица 3

Сравнительный анализ отдельных клинических характеристик подгрупп пациентов с ФП и СН в зависимости от наличия/отсутствия пероральной АКТ

Параметр	АКТ+ (n=13107)	АКТ- (n=7863)
Возраст, лет, М±SD	73,1±10,9*	70,4±16,3
Мужчины, % (n)	43,7 (5732)	43,6 (3425)
АГ, % (n)	88,7** (11622)	83,5 (6563)
СД 2 типа, % (n)	28,3** (3709)	23,9 (1876)
СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	51,3** (6728)	40,2 (3163)
СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	18,2** (2388)	13,8 (1088)
ОНМК, % (n)	11,8** (1550)	9,7 (762)
ИИ, % (n)	9,4** (1232)	7,8 (613)
ТЭЛА, % (n)	2,9** (386)	1,5 (115)
ИМ, % (n)	13,6** (1788)	16,4 (1292)
Периферический атеросклероз, % (n)	16,7** (2195)	27,9 (1121)
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, М±SD	4,5±1,5	4,3±1,7

Примечание: * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$; АКТ+ и АКТ- с наличием и отсутствием АКТ. АГ — артериальная гипертензия, АКТ — антикоагулянтная терапия, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

Обсуждение

С учетом специфики формирования выборки пациентов и ретроспективного характера проведенного анализа при обсуждении результатов первоначально обратим внимание на ряд проблемных вопросов и ограничения исследования.

Доля пациентов с ФП и СН от общего количества пациентов с ФП (14,5%) не является ис-

тинной частотой встречаемости СН при ФП, поскольку значительное число наблюдений из общей выборки пациентов с ФП могло быть не учтено вследствие отсутствия в платформе прогнозной аналитики "Webiomed" у данных лиц информации о ФВ ЛЖ в количественном выражении, что являлось одним из критериев включения. Это ограничение наиболее вероятно явилось причи-

ной и более низкой частоты в данном исследовании СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (17,2%) по сравнению с ранее выполненными работами [4, 9, 15].

Кроме того, не представляется возможным утверждать в отношении пациентов с ФП и СН с сохраненной ФВ ЛЖ о полном следовании при вынесении этого диагноза врачами медицинских организаций требованиям соответствующих рекомендаций [20], что могло привести к завышению частоты встречаемости в исследовании данной категории пациентов. В связи с этим следует подчеркнуть объективные причины, затрудняющие диагностику СН с сохраненной ФВ ЛЖ при ФП в целом, которые связаны как со сложностью интерпретации имеющихся симптомов, так и с более широким диапазоном референсных значений натрийуретических пептидов, исходным увеличением левого предсердия, необходимостью использования режима тканевого доплеровского исследования, в т.ч. в рамках диастолического стресс-теста, при выполнении эхокардиографии [20].

Не вызывают сомнения результаты исследования о более высокой частоте сердечно-сосудистых событий и распространенности коморбидных заболеваний у пациентов с ФП и СН по сравнению с группой лиц с ФП без СН. Вместе с тем, в рамках выполненного ретроспективного анализа невозможно установить причинно-следственную взаимосвязь между ФП и СН, а также определить последовательность возникновения тех или иных сердечно-сосудистых событий и сопутствующих состояний/заболеваний по отношению к дебюту ФП у пациентов в исследовании.

При сравнительном анализе клинических характеристик пациентов с ФП и СН с аналогичными характеристиками данной когорты лиц в ранее проведенных отечественных регистровых исследованиях можно отметить более низкую частоту ИИ и ИМ ЛЖ при более высокой частоте АГ, СД 2 типа и ХБП и сопоставимых средних величинах возраста и риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc [4, 15].

В госпитальном регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА (госпитальный РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний) (n=285, мужчины 52,6%, возраст 73,9±10,0 лет, риск ТЭО 5,1±1,5 баллов) частота ОНМК и ИМ ЛЖ у пациентов с ФП в сочетании с АГ, ишемической болезнью сердца и СН составила 21,7 и 58,9%, соответственно [4]. В амбулаторном регистре РИФ-ХСН (n=1003, мужчины 56,4%, возраст 68 лет, риск ТЭО 4 балла) частота ИИ и ИМ ЛЖ составила 15,8 и 38,1%, распространенность АГ, СД 2 типа и нарушения функции почек — 65,1, 24,6 и 14,5%, соответственно [15].

Более высокая частота АГ, СД 2 типа, ХБП IIIA-IIIБ и IV-V стадий, ИИ у женщин с ФП и СН в проведенном исследовании отчасти объясняется

достоверно бóльшим средним значением возраста в данной подгруппе по сравнению с мужчинами.

Бóльшая часть пациентов с ФП и СН в исследовании характеризовалась сохраненной ФВ ЛЖ (82,8%), отличаясь достоверно меньшей частотой ИИ, ТЭЛА, ИМ ЛЖ, симптомного ААНК, ХБП IV-V стадий по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ <50%. При этом в данной подгруппе с незначительно, но достоверно меньшим средним возрастом пациентов, преобладали женщины.

Несмотря на существенно меньшую долю лиц с сохраненной ФВ ЛЖ в вышеупомянутом регистре РИФ-ХСН (38,6%), результаты настоящего исследования в отношении различий между подгруппами в зависимости от категории ФВ ЛЖ оказались сопоставимыми. Так, среди пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ в этом регистре был самый высокий процент женщин (65,4%), более низкая частота ИМ ЛЖ и периферического атеросклероза, при тенденции к более низкой частоте перенесенного ИИ и/или транзиторной ишемической атаки — 15,0 vs 16,7% у лиц со сниженной ФВ ЛЖ (p=0,747) [15].

Эти результаты согласуются с данными анализа подгруппы пациентов с ФП и СН в регистре PREFER in AF (Prevention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation), в котором у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ частота ИИ была достоверно ниже по сравнению с пациентами с умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ, а предикторами ТЭО являлись сниженная ФВ ЛЖ, функциональный класс СН и возраст пациентов [21].

Частота назначения АКТ пациентам с ФП и СН в данном исследовании значительно, более чем в два раза, превышала таковую в группе лиц с ФП без СН (62,5 vs 24,1%, p<0,001), вместе с тем ее можно охарактеризовать как неудовлетворительную.

Низкая частота назначения антикоагулянтов при ФП в реальной клинической практике, не соответствующая требованиям действующих рекомендаций [1, 2], была отмечена в различных зарубежных и отечественных регистровых исследованиях [22]. В частности, по данным Мареева Ю. В. и др. (2022) [6], только 23,9% пациентов с ФП и абсолютными показаниями к приему АКТ получали антикоагулянты. В когортах же пациентов с ФП и СН аналогичный показатель уже составлял 49,9-54,8% (данные метаанализа Kotecha D, et al. (2016) [12]), 40,4% (данные амбулаторного этапа регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА [4]), 73,6% (данные регистра РИФ-ХСН [15]). В этом исследовании более низкий процент пациентов с ФП и СН, получающих антикоагулянты, по сравнению с последним из вышеуказанных может быть объяснен с позиции максимально приближенной к реальной клинической практике оценке данного аспекта ведения пациентов.

Согласно результатам настоящего исследования, достоверной разницы в частоте назначения АКТ в зависимости от ФВ ЛЖ выявлено не было в отличие от данных регистра РИФ-ХСН, в котором пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ получали антикоагулянты чаще — 76,7 vs 68,7% ($p < 0,001$) [15].

Показанные в настоящей работе различия клинических характеристик пациентов в зависимости от назначения им антикоагулянтов не являются достаточным аргументом, объясняющим выбор лечащего врача в пользу отказа от АКТ. Вместе с тем, АКТ у пациентов с ФП и СН является одной из основных стратегий снижения риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [23], что подтверждают результаты метаанализа Savarese G, et al. (2016) [24].

Несмотря на расставленные в рекомендациях приоритеты ПОАК перед варфарином при инициации АКТ, в т.ч. у пациентов с ФП и СН [1, 2], можно констатировать все еще низкую частоту их назначения в реальной клинической практике. В настоящем исследовании она составила 32,0%, что сопоставимо с аналогичным показателем в регистре РИФ-ХСН (33,4%) [15].

Заключение

Пациенты с ФП и СН составляют значительную часть больных кардиологического профиля в реальной клинической практике. Результаты выполненного ретроспективного анализа "больших данных" с использованием технологий искусственного ин-

теллекта свидетельствуют о значительной коморбидности, более высокой частоте развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой лиц с ФП без СН и неудовлетворительном проценте назначения АКТ, в т.ч. ПОАК, этой когорте пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации.

Несмотря на ограничения используемого метода анализа данных, он позволяет в короткие сроки получить информацию в отношении клинических характеристик очень большого числа пациентов с обсуждаемой патологией, а также выявить недостатки в их ведении. Проведенный ретроспективный анализ подчеркивает необходимость оптимизации и контроля за соблюдением лечебно-диагностических алгоритмов для пациентов с ФП и СН, что будет способствовать улучшению прогноза и снижению риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин.

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

Литература/References

1. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4701. (In Russ.) Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701.
3. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (REKVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
4. Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(2):33-8. (In Russ.) Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(2):33-8. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.
5. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
6. Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European

- part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12-9. (In Russ.) Марева Ю. В., Поляков Д. С., Виноградова Н. Г. и др. ЭПОХА-ХСН: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997.
7. Gagloeva DA, Mironov NYu, Lajovich LYu, et al. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):5-14. (In Russ.) Гаглоева Д. А., Миронов Н. Ю., Лайович Л. Ю. и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):5-14. doi:10.17116/Cardiobulletin2021160215.
8. Tereshchenko SN, Uskach TM. Treatment strategies for patients with atrial fibrillation and chronic heart failure. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2021;93(12):1545-50. (In Russ.) Терещенко С. Н., Ускач Т. М. Стратегии лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1545-50. doi:10.26442/00403660.2021.12.201205.
9. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
10. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson M, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
11. Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):178-84. (In Russ.) Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардиальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):178-84. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
12. Kotecha D, Chudasama R, Lane D, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
13. Zafir B, Lund L, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39:4277-84. doi:10.1093/eurheartj/ehy626.
14. Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients with Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):44-52. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.016.
15. Zhiron IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, Tereshchenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.) Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф., Терещенко С. Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
16. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-world potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
17. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.
18. Ryazanova SV, Mazaev VP, Komkov AA. New trends for artificial intelligence development in medicine. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):227-33. (In Russ.) Рязанова С. В., Мазаев В. П., Комков А. А. Новые тенденции становления искусственного интеллекта в медицине. *Кардиосомастика*. 2021;12(4):227-33. doi:10.17816/22217185.2021.4.201264.
19. Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):8-20. (In Russ.) Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С., Зинченко В. В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(2):8-20. doi:10.37489/2782-3784-myrd-13.
20. 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.
21. Siller-Matula J, Pecan L, Patti G, et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF-HF substudy. *Int J Cardiol*. 2018;265:141-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.093.
22. Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:83-96. (In Russ.) Решетько О. В., Соколов А. В., Фурман Н. В. Анализ анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная клиническая практика*. 2019;1:83-96. doi:10.24411/2588-0519-2019-10066.
23. Tatarsky BA, Popov SV, Kazennova NV. Atrial fibrillation and heart failure: approaches to antithrombotic therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):132-8. (In Russ.) Татарский Б. А., Попов С. В., Казеннова Н. В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к анти тромботической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(7):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-132-138.
24. Savarese G, Giugliano R, Rosano G, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):870-80. doi:10.1016/j.jchf.2016.07.012.

Телемедицинские технологии в повышении результативности диспансерного наблюдения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в пандемию COVID-19

Макаров С. А., Смирнов К. В., Данильченко Я. В.

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

Цель. Оценить результативность нового подхода к диспансерному наблюдению (ДН) больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей с применением телемедицинских технологий.

Материал и методы. Исследование включает 175 пациентов, средний возраст — 68,1±7,7 лет. Сформированы две группы пациентов: основная (n=86), в которой использовалась оптимизированная программа ДН с применением телемедицинских методик, и контрольная (n=89), предполагающая традиционное ДН врачом-кардиологом и сосудистым хирургом. Средний период наблюдения составил 11,77±1,5 мес. Оптимизированная программа ДН включала осуществление аудиосвязи с пациентами работником со средним медицинским образованием с оценкой текущего состояния здоровья по разработанной унифицированной анкете, с определением персонализированной тактики ведения. На первичном и заключительном этапах пациенту проводилась оценка клинико-анамнестических данных, определение психологического и когнитивного статусов, приверженности к принимаемой лекарственной терапии.

Результаты. На заключительном этапе установлено, что количество пациентов с некомпенсированной артериальной гипертензией в основной группе зарегистрировано в 36,0% случаев, в то время как в контрольной в 49,4% (p=0,0001). Количество курящих пациентов в основной группе составило 30,6% пациентов, в контрольной — 42,9% (p=0,05). В основной группе выявлена большая дистанция безболевой ходьбы — 625,8±395,3 м, в то время как в контрольной — 443±417 м (p=0,013). Средний показатель систолического артериального давления в основной группе на момент окончания исследования составил 125,2±10,2 мм рт.ст., в конт-

рольной — 138,8±15,8 мм рт.ст. (p=0,0001). В контрольной группе выявлено большее количество пациентов с высоким уровнем личностной и ситуативной тревожности (p=0,05). В основной группе установлен больший уровень приверженности к принимаемой фармакологической терапии на заключительном этапе исследования (p=0,001).

Заключение. Оптимизированная программа ДН у маломобильных пациентов эффективна и может быть внедрена в практическое здравоохранение для ДН больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: телемедицинские технологии, атеросклероз артерий нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/07-2022

Рецензия получена 12/08-2022

Принята к публикации 22/08-2022



Для цитирования: Макаров С. А., Смирнов К. В., Данильченко Я. В. Телемедицинские технологии в повышении результативности диспансерного наблюдения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в пандемию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3346. doi:10.15829/1728-8800-2023-3346. EDN OPAYXG

Telemedicine technologies in improving the effectiveness of follow-up monitoring of patients with lower extremity peripheral artery disease during the COVID-19 pandemic

Makarov S. A., Smirnov K. V., Danilchenko Ya. V.

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

Aim. To evaluate the effectiveness of a novel approach to follow-up monitoring of patients with lower extremity peripheral artery disease (PAD) using telemedicine technologies.

Material and methods. The study included 175 patients (mean age, 68,1±7,7 years). Two following groups of patients were formed: the main group (n=86), which used an optimized monitoring program using

telemedicine techniques, and the control group (n=89), which assumed traditional monitoring by a cardiologist and a vascular surgeon. The mean follow-up period was 11,77±1,5 months. The optimized monitoring program included the implementation of audio communication with patients by an employee with a secondary medical education with an assessment of the current health status according to original unified

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Smirnov@kemcardio.ru

Тел.: +7 (960) 917-61-00

[Макаров С. А. — д.м.н., зав. лабораторией моделирования управленческих технологий, ORCID: 0000-0003-4649-2947, Смирнов К. В. — аспирант, ORCID: 0000-0001-6974-4487, Данильченко Я. В. — к.м.н., н.с. лаборатории моделирования управленческих технологий, врач-методист отдела качества, ORCID: 0000-0001-8308-8308].

questionnaire, with the definition of personalized management tactics. At the primary and final stages, the patient underwent an assessment of clinical and anamnestic data, mental and cognitive status, and compliance.

Results. At the final stage, uncompensated hypertension was revealed in 36,0% and 49,4% ($p=0,0001$), smoking — in 30,6% and 42,9% ($p=0,05$) in the main and control group, respectively. In the main group, a greater pain-free walking distance was revealed — $625,8 \pm 395,3$ m (control group — 443 ± 417 m ($p=0,013$)). The average systolic blood pressure was $125,2 \pm 10,2$ mm Hg and $138,8 \pm 15,8$ mm Hg ($p=0,0001$) in the main and control group, respectively. In the control group, a greater number of patients with a high level of personal and situational anxiety were revealed ($p=0,05$). In the main group, a higher level of adherence to therapy was established at the final study stage ($p=0,001$).

Conclusion. The optimized monitoring program for patients with limited mobility is effective and can be implemented in practical healthcare for patients with lower extremity PAD.

Keywords: telemedicine technologies, lower extremity peripheral artery disease, chronic lower limb ischemia, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Makarov S. A. ORCID: 0000-0003-4649-2947, Smirnov K. V.* ORCID: 0000-0001-6974-4487, Danilchenko Ya. V. ORCID: 0000-0001-8308-8308.

*Corresponding author:
Smirkv@kemcardio.ru

Received: 01/07-2022

Revision Received: 12/08-2022

Accepted: 22/08-2022

For citation: Makarov S. A., Smirnov K. V., Danilchenko Ya. V. Telemedicine technologies in improving the effectiveness of follow-up monitoring of patients with lower extremity peripheral artery disease during the COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3346. doi:10.15829/1728-8800-2023-3346. EDN OPAYXG

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АНК — артерии нижних конечностей, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБХ — дистанция безболевого ходьбы, ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККД — ГБУЗ "Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша", ЛТ — личностная тревожность, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Разработан алгоритм оптимизированной программы диспансерного наблюдения за пациентами с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей с применением телемедицинских технологий.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана положительная роль телемедицинского мониторинга за состоянием здоровья пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в модификации факторов риска, клиническом состоянии, приверженности к принимаемой лекарственной терапии и показателях качества жизни. Телемедицинский мониторинг показал свою эффективность в период пандемии COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) и может быть рекомендован в качестве дополнения к программе диспансерного наблюдения для маломобильных пациентов.

Key messages

What is already known about the subject?

- An algorithm has been developed for an optimized follow-up monitoring of patients with lower extremity peripheral artery disease using telemedicine technologies.

What might this study add?

- The positive role of telemedicine monitoring of the health status of patients with lower extremity peripheral artery disease in the modification of risk factors, clinical condition, adherence to therapy and quality of life is shown. Telemedicine monitoring has shown effectiveness during the COVID-19 pandemic and can be recommended as an addition to follow-up monitoring program for patients with limited mobility.

Введение

В Российской Федерации в структуре причин смерти на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится ~46,0% [1]. Основной вклад в смертность от ССЗ вносят различные проявления атеросклероза, клинико-морфологическими формами которого являются поражения аорты, коронарных артерий, артерий головного мозга, почек, кишечника и нижних конечностей [2]. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (АНК) занимает третье место по распространен-

ности среди поражений других сосудистых бассейнов [3]. Уровень заболеваемости данной патологией с каждым годом увеличивается, что определяет актуальность работы [3-5]. В ряде исследований подчеркивается несовершенство традиционной программы диспансерного наблюдения (ДН) пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями АНК, что ведет к необходимости создания новых организационных подходов на амбулаторном этапе [6, 7].

На волне прорывного развития информационно-коммуникационных технологий телемеди-

цина и связанные с ней варианты вмешательств все больше привлекают внимание исследователей [8-15]. Имеющиеся работы подтверждают эффективность ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, ишемической болезнью сердца (ИБС) [8, 9, 11], вопросов кардио-реабилитации [12-14], модификации факторов риска ССЗ [11]. Однако по-прежнему отсутствуют данные об эффективности ДН за пациентами с атеросклерозом АНК с использованием телемедицинских технологий, а также изучения психологического и когнитивного статуса, приверженности к принимаемой лекарственной терапии на данной группе пациентов. Больные с такой патологией, ввиду особенностей клинического течения, имеют низкую мобильность, что ухудшает качество их ведения по традиционной программе ДН. Особо осложнила ситуацию пандемия COVID-19 (COroona VIrus Disease 2019), в течение которой из-за введенных ограничительных мер пациенты старших возрастных групп не могли своевременно посещать медицинские организации и врачей [16].

Низкая эффективность ДН пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями АНК требует разработки новых подходов к их ведению на амбулаторном этапе, что определяет актуальность исследования [17, 18].

Цель исследования — оценить результативность нового подхода к ДН больных с атеросклеротическим поражением АНК с применением телемедицинских технологий.

Материал и методы

Исследование является рандомизированным. Включали пациентов с инструментально подтвержденным диагнозом атеросклероз АНК вне зависимости от возраста, в период пандемии COVID-19 2020-2021гг. Критериями не включения явились тяжелая соматическая патология, ухудшающая когнитивный, психический и соматический статусы (хроническая сердечная недостаточность >IIБ стадии, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин), злокачественные новообразования и др.).

В исследование включены 175 пациентов, из них 124 мужчины и 51 женщина (средний возраст $68,1 \pm 7,7$ лет). Пациенты были разделены на группы наблюдения: основная — по оптимизированной ($n=86$) и контрольная — по традиционной программе ДН ($n=89$). Спустя 11 мес. наблюдения 13 чел. умерли (пациенты из обеих групп), соответственно, в группах осталось 85 (основная) и 77 (контрольная) участников исследования.

Исследование проводили на базе ГБУЗ "Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша" (КККД) г. Кемерово, где при ДН пациентов с атеросклерозом АНК используется новый клинко-организационный подход, предполагающий непосредственное участие врача-кардиолога в лечении

пациентов с атеросклерозом АНК [6, 19]. Оптимизированная программа ДН предполагала осуществление систематической аудиосвязи с пациентами сотрудником Call-центра со средним медицинским образованием с целью выяснения текущего состояния здоровья по унифицированной анкете. Полученные данные анализировал лечащий врач (сердечно-сосудистый хирург и кардиолог) с определением дальнейшей персонифицированной тактики ведения каждого больного. В зависимости от полученных данных в случаях, когда у пациента было значимое ухудшение течения кардиологической патологии либо хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), пациента приглашали на очную консультацию вышеуказанных специалистов. Пациенты с умеренными изменениями в показателях здоровья подвергались дистанционной врачебной телемедицинской консультации, в ходе которой им корректировали ранее назначенную базисную терапию, а также проводили профилактическую беседу с целью улучшения модифицируемых факторов риска ССЗ и повышению уровня приверженности к принимаемой лекарственной терапии. В случае стабильного состояния пациент продолжал следовать ранее назначенной схеме лечения. На первичном и заключительном этапах проводили оценку клинко-анамнестических данных пациента (возраст, социальное положение, наличие в анамнезе острых ишемических событий, ИБС, дистанция безболевого ходьбы (ДБХ) и др.), а также определяли психологический статус по шкале Спилбергера-Ханина, когнитивный статус с помощью теста MMSE (Mini-Mental State Examination), приверженность к принимаемой лекарственной терапии по опроснику Мориски-Грина. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинко-анамнестическим параметрам, за исключением пола, в группе контроля пациентов мужского пола было значимо больше: 77,5 vs 63,9% ($p=0,023$) (таблица 1). Все пациенты, обращавшиеся в КККД, подписывали информированное добровольное согласие на обследование, обработку и использование данных. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем ССЗ.

Обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (лицензия № BXXR411G487425FA-C от 24.08.2011г). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (т.к. количество наблюдений не < 50). Данные с нормальным распределением представлены в формате $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Для сравнения использовали t -критерий Стьюдента. Качественные данные представлены в виде частот (проценты). Оценка различий качественных показателей проводилась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали $p=0,05$.

Результаты

На заключительном этапе установлено, что количество пациентов с некомпенсированной артериальной гипертензией в основной группе зарегистрировано в 36,0% случаев, в то время как в контрольной в 49,4% ($p=0,0001$). Статистически значимых различий в частоте выявления избыточной

Таблица 1

Клинико-анамнестические параметры пациентов в группах наблюдения

Показатель	Основная группа, n=86	Контрольная группа, n=89	p
Возраст (M±SD), лет	68,8±7,4	67,2±8	0,15
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,9±5,5	28,8±8,8	0,95
41-60 лет, %	13,9	20,2	0,13
>60 лет, %	86,0	79,8	0,13
Пол (мужчины), %	63,9	77,5	0,023
Курение, %	38,3	47,2	0,11
Бросили курить, %	33,7	32,5	0,44
Наличие СД, %	31,4	24,7	0,16
Наличие АГ, %	96,5	94,3	0,24
Наличие ИБС, %	67,4	61,8	0,21
САД (M±SD), мм рт.ст.	132,1±15,7	134,6±13,8	0,26
ДАД (M±SD), мм рт.ст.	81,8±8,2	84,8±13,6	0,087
Динамическое наблюдение кардиологом, %	66,2	51,7	0,04
Динамическое наблюдение ангиохирургом, %	52,3	46,0	0,2
Динамическое наблюдение ангионеврологом, %	16,2	22,4	0,15
ДБХ, м (M±SD)	478,7±409,9	376,2±382,1	0,13

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДБХ — дистанция безболевого ходьбы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Частота выявления факторов риска в группах наблюдения
через 11,77±1,5 мес. наблюдения (n, %)

Фактор риска	Основная группа, n=85		Контрольная группа, n=77		p
	n	%	n	%	
Пациенты, не достигшие целевых значений АД	30	36,0	38	49,4	0,0001
Ожирение	62	72,9	60	77,9	0,23
Курение	26	30,6	33	42,9	0,05

Примечание: АД — артериальное давление.

массы тела в группах наблюдения не выявлено. Курящих пациентов в основной группе было 26 человек (30,6%), в контрольной — 33 (42,86%) (p=0,05) (таблица 2).

При сравнительном статистическом анализе, на момент окончания исследования, установлены значимые различия. В основной группе выявлена большая ДБХ — 625,8±395,3 м, в контрольной — 443±417 м (p=0,013). Средний показатель систолического (САД) артериального давления (АД) статистически значимо был ниже в основной группе — 125,2±10,2 мм рт.ст. по сравнению с контрольной — 138,8±15,8 мм рт.ст. (p=0,0001). При анализе среднего значения ДАД установлено, что за период наблюдения в основной группе ДАД составило — 80,1±7,1 мм рт.ст., в контрольной — 87,6±7,2 мм рт.ст. (p=0,0001).

Выявлены различия в полноте охвата ДН специалистами: кардиологом — 71 (83,5%) в основной группе и 22 (28,5%) в контрольной группе (p=0,00001), сосудистым хирургом — 77 (90,6%) и 43 (55,8%) (p=0,00001), ангионеврологом — 24 (28,2%) и 12 (15,5%) (p=0,026), соответственно. Анализ кли-

нического течения ИБС показал, что в контрольной группе за 11,77±1,5 мес. наблюдения значимо увеличилась доля пациентов со II функциональным классом стенокардии — 29,9%, в основной группе этот показатель снизился до 17,7% (p=0,03).

В основной группе количество пациентов с отсутствием ишемии было значимо больше, чем в контроле — 24 (28,2%) vs 10 (13,0%) (p=0,0088). Пациентов с ХИНК II Б стадии за период наблюдения в основной группе стало — 10 человек (11,7%), в контрольной группе — 26 (33,7%) (p=0,0004).

При анализе динамики клинической картины в обеих группах отмечены статистически значимые различия. Так, в основной группе реже встречались головные боли: у 16 (18,8%) vs 38 человек (49,3%) в контрольной, соответственно (p=0,0001). Доля пациентов, у которых за период наблюдения возникло синкопе оказалась в основной группе меньше — 3 (3,5%) больных, в контрольной группе в 7 (9,9%) (p=0,05). Головокружения зарегистрированы значимо чаще в контрольной группе: 43 (55,8%) vs 21 (24,7%) (p=0,0001). Чувствительные нарушения зарегистрированы чаще в контрольной

Таблица 3

Клинические проявления в группах наблюдения у пациентов с атеросклерозом АНК через 11,77±1,5 мес. наблюдения (n, %)

Показатель	Основная группа, n=85		Контрольная группа, n=77		p
	n	%	n	%	
Головные боли	16	18,8	38	49,3	0,0001
Синкопе	3	3,5	7	9,9	0,05
Головокружение	21	24,7	43	55,8	0,0001
Нарушения чувствительности в нижних конечностях	37	43,5	65	84,4	0,0001

Таблица 4

Сравнительная характеристика тревожно-депрессивного состояния пациентов в группах наблюдения через 11,77±1,5 мес. наблюдения (n, %)

Показатель		Основная группа, n=85		Контрольная группа, n=77		p
		n	%	n	%	
Ситуативная тревожность	Отсутствие	11	12,9	6	7,7	0,13
	Умеренная	53	62,3	26	33,7	0,0001
	Высокая	21	24,7	45	58,4	0,00001
ЛТ	Отсутствие	4	4,7	0	0	0,02
	Умеренная	40	47,0	25	32,4	0,029
	Высокая	41	48,2	52	67,5	0,0065

Примечание: ЛТ — личностная тревожность.

ной группе — 65 (84,4%), в основной — 37 (43,5%) ($p=0,0001$) (таблица 3).

Группы различались по количеству внеплановых и экстренных госпитализаций. Количество внеплановых госпитализаций в основной группе было статистически значимо меньше, чем в группе контроля — 3 (3,5%) vs 9 (11,6%), соответственно ($p=0,02$). Количество экстренных госпитализаций в основной группе также было меньше по сравнению с контрольной — 2 (2,3%) vs 8 (10,3%), соответственно ($p=0,01$).

Анализ причин экстренных госпитализаций показал, что среди пациентов основной группы обращений по поводу декомпенсации АГ не было (0%), в контрольной группе этот показатель достигал 4 (5,1%) ($p=0,01$). Статистически значимых различий в количестве госпитализаций по поводу ИБС и острого нарушения мозгового кровообращения также не установлено: из основной группы по поводу ИБС госпитализировали 1 (1,2%) пациента, из контрольной — 2 (2,6%), ($p=0,24$).

Летальные исходы, причиной которых явились острые ишемические события, статистически значимо реже возникали в основной группе — 1 (1,2%), в контрольной группе 12 (13,4%), ($p=0,0008$), что может быть связано с отсутствием возможности посещения пациентами контрольной группы врачей кардиолога и сосудистого хирурга в период пандемии COVID-19.

Анализ тревожно-депрессивного состояния пациентов с атеросклерозом АНК показал, что в ос-

новной группе установлено меньшее количество пациентов с высоким уровнем личностной тревожности — 41 (48,2%), в контрольной группе — 52 (67,5%) ($p=0,0065$) (таблица 4). Пациентов с умеренным уровнем ЛТ статистически значимо больше стало в основной группе — 40 (47,0%), в контрольной — 25 (32,4%) человек ($p=0,029$). По ситуативной тревожности имела место аналогичная ситуация. За период наблюдения доля пациентов с высоким уровнем ситуативной тревожности в основной группе стала достоверно меньше чем в контрольной 21 (24,7%) vs 45 (58,4%) ($p=1 \times 10^{-5}$). Пациенты с умеренным уровнем тревожности в основной группе составили 53 (62,3%) человека, в контрольной группе — 26 (33,7%) ($p=0,0001$). Больных с отсутствием ЛТ в основной группе также было статистически значимо больше: 4 (4,7%) пациента vs 0 (0%) человек ($p=0,02$).

Анализ приверженности к принимаемой лекарственной терапии в соответствии с проведенным тестированием по упрощенной анкете Мориски-Грина показал, что на момент окончания исследования в основной группе средний показатель уровня приверженности составил $0,3 \pm 0,55$ балла, а в контрольной группе — $1,2 \pm 1,0$ балла ($p=0,0001$).

Анализ отдаленных результатов приверженности к принимаемой лекарственной терапии в группах наблюдения позволил установить, что пациентов с высоким уровнем приверженности было значимо больше в основной группе по сравнению с контрольной — 74,1, vs 29,8%, соответственно

($p=0,00001$). В основной группе неприверженных пациентов зарегистрировано — 4,7%, в контрольной — 38,9% ($p=0,00001$).

Обсуждение

В ГБУЗ КККД, являющимся базой настоящего исследования, с 2009г существует эффективная клиничко-организационная модель амбулаторного ДН пациентов с атеросклерозом АНК с участием врача-кардиолога [6]. Оптимизация данной модели ДН пациентов с изучаемой патологией с добавлением дистанционного телемедицинского патронажа и привлечением среднего медицинского персонала позволила снизить частоту выявления факторов риска ССЗ в основной группе пациентов через $11,77 \pm 1,5$ мес. наблюдения, что свидетельствует об ее эффективности. На основании степени компенсации модифицируемых факторов риска (достижение целевых значений АД, уменьшение частоты курения, снижение средних значений САД) можно судить об улучшении клиничко-anamnestического статуса в группе пациентов, подверженных ДН по оптимизированной программе.

Данные литературы свидетельствуют о том, что применение дистанционного наблюдения ассоциировано со снижением массы тела, уменьшением окружности талии, увеличением уровня физической активности, улучшением контроля АД, поддержанием оптимальных уровней атерогенных липопротеинов, снижением общего сердечно-сосудистого риска, а также улучшением приверженности к лечению [20]. Результаты крупных пилотных исследований и их метаанализов показывают, что применение телемедицинских технологий сопряжено с умеренным, но статистически значимым снижением уровня АД и улучшением качества жизни, связанного со здоровьем [21]. Если ощутимые отдаленные преимущества замечены даже при снижении АД на 10 мм рт.ст. [22], то вкупе с вероятной пациент-ориентированной результативностью телемедицинские технологии можно считать перспективной методикой наблюдения [11].

Полученные в настоящем исследовании результаты в отношении улучшения неврологического статуса пациентов по истечении $11,77 \pm 1,5$ мес. наблюдения могут быть связаны с большей частотой наблюдения врачом-ангионеврологом и рекомендуемыми им лечебно-профилактическими мероприятиями.

Оптимизированная программа ДН пациентов с атеросклерозом АНК снижает риски возникновения острых ишемических событий и гипертонического криза, что объясняет меньшую частоту внеплановых и экстренных госпитализаций в основной группе.

Кроме того, в литературе отмечается, что телемедицинское наблюдение может являться альтерна-

тивной очному наблюдению как по эффективности, так и по экономическим затратам [11, 23]. Согласно результатам метаанализа, включившего 43 исследования, телемедицинские консультации проживающих в сельской местности пациентов сопоставимы по клиническим исходам с личными визитами больных к врачам [23].

В настоящем исследовании анализ результатов ДН пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями АНК в отдаленном периоде показывает, что в основной группе выявлен меньший уровень смертности и частоты тяжелой стадии ишемии нижних конечностей, что говорит об эффективности использования дистанционного телемедицинского патронажа при оптимизированной программе ДН.

В исследовании Щиновой А. М. и др. показано, что очное и дистанционное наблюдение кардиолога ассоциировано с меньшей частотой прогрессирования коронарного атеросклероза и необходимости проведения повторной коронароангиографии на протяжении 12 мес. наблюдения после коронарного стентирования [11].

Можно предположить, что страх потери конечности, как психологическое явление, способен повышать уровень тревожности. Высокий тревожно-депрессивный фон способен стимулировать симпатическую нервную систему, что, в свою очередь, вызывает спазм сосудов и приводит к еще большему ухудшению кровообращения ишемизированной конечности [24]. Исходя из этого, анализ тревожно-депрессивного состояния необходим для профилактики усугубления ишемии конечности. Полученные данные изучения уровня ситуативной и ЛТ показали, что в группе контроля возросло количество пациентов с высоким уровнем обоих видов тревожности, в то время как в основной группе таких пациентов наоборот стало меньше, что свидетельствует о положительной роли оптимизированной программы наблюдения в стабилизации психологического состояния. Повышенные уровни когнитивного статуса, а также приверженности к принимаемой лекарственной терапии в основной группе можно считать одним из критериев эффективности оптимизированной программы ДН пациентов с атеросклерозом АНК.

Важно отметить, что телемедицинские технологии являются эффективной альтернативой традиционным методам диспансерного наблюдения не только с позиции медицинских работников, но и пациентов. Согласно исследованию Polinski J, et al., ~94,0% респондентов, опрошенных по поводу удовлетворенности телемедицинской помощью, отметили "значительную удовлетворенность". Треть опрошенных пациентов предпочитала телемедицинские технологии традиционному личному визиту к врачу [25].

Заключение

Большее количество пациентов с компенсированной АГ, сокращение доли курящих пациентов, более благоприятное клиническое состояние, выражающееся в снижении частоты возникновения головной боли, синкопе, головокружения, нарушения чувствительности в нижних конечностях, более высоких показателей ДБХ, меньшем количестве пациентов с тяжелыми стадиями ишемии нижних конечностей, компенсации АД в основной по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о положительном влиянии оптимизированной программы ДН на модификацию факторов риска ССЗ и клиническое состояние.

Литература/References

- Sharapova OV, Kicha DI, Gerasimova LI, et al. Map analysis of morbidity and mortality from blood circulatory system diseases of the population of the Russian federation (2010-2019). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):56-68. (In Russ.) Шарапова О.В., Кича Д.И., Герасимова Л.И. и др. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010-2019 гг.). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):56-68. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68.
- Suprunovich AA, Bedrov AY, Vrabiy AA, et al. On the issue of critical arterial stenosis. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2021;28(2):9-16. (In Russ.) Супрунович А.А., Бедров А.Я., Врабий А.А. и др. К вопросу о критическом артериальном стенозе. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2021;28(2):9-16. doi:10.24884/1607-4181-2021-28-2-9-16.
- Koshkin VM. Obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities. *Clinical pharmacology and therapy*. 2005;14(4):72-5. (In Russ.) Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(4):72-5.
- Narula N, Olin JW, Narula N. Pathologic disparities between peripheral artery disease and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):1982-9. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312864.
- Chernyavskiy MA, Artyushin BS, Chernov AV, et al. A clinical case of hybrid treatment of a patient with multilevel arterial occlusive disease in lower limb arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2018;22(4):103-10. (In Russ.) Чернявский М.А., Артюшин Б.С., Чернов А.В. и др. Клинический случай гибридного лечения пациента с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):103-10. doi:10.21688/1681-3472-2018-4-103-110.
- Sumin AN, Kosova MA, Medvedeva YU, et al. Outpatient follow-up of the lower extremities atherosclerosis patients from cardiologist point of view. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;12(12):58-63. (In Russ.) Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д. и др. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с позиций кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2016;12(12):58-63.
- Sumin AN, Kosova MA, Medvedeva JD, et al. Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):746-55. (In Russ.) Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д. и др. Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):746-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755.
- Ionov MV, Zhukova OV, Zvartau NE, et al. Blood pressure telemonitoring and remote counseling in uncontrolled hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(1):30-40. (In Russ.) Ионов М.В., Жукова О.В., Звартау Н.Э. и др. Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):30-40. doi:10.26442/00403660.2021.01.200590.
- Potapov AP, Yartsev SE, Lagutova EA. Remote monitoring of patients with chronic heart failure using blood pressure telemonitoring and ECG. *Russian Journal of Telemedicine and E-Health*. 2021;7(3):42-51. (In Russ.) Потапов А.П., Ярцев С.Е., Лагутова Е.А. Дистанционное наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с применением телемониторинга АД и ЭКГ. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* 2021;7(3):42-51. doi:10.29188/2712-9217-2021-7-3-42-51.
- Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:535. doi:10.1007/s11906-015-0535-3.
- Shchinova AM, Osokina AK, Potekhina AV, et al. Coronary atherosclerosis progression in patients after coronary stenting, depending on a cardiology follow-up strategy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4796. (In Russ.) Щинова А.М., Осокина А.К., Потехина А.В. и др. Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения кардиологом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4796. doi:10.15829/1560-4071-2022-4796.
- Mishina IE, Gudukhin AA, Sarana AM, et al. Analysis of modern practice of remote forms of medical consultations and dispensary observation of patients with ischemic heart disease (literature review). *CardioSomatics*. 2019;10(1):42-50. (In Russ.) Мишина И.Е., Гудухин А.А., Сарана А.М. и др. Анализ современной практики применения дистанционных форм медицинских консультаций и ДН пациентов с ишемической бо-

- лезную сердца (обзор литературы). CardioСоматика. 2019; 10(1):42-50. doi:10.26442/22217185.2019.1.190186.
13. Piotrowicz E, Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(2): 12-16. doi:10.1177/2047487313487483c.
14. Sandesara PB, Dhindsa D, Khambhati J, et al. Reconfiguring cardiac rehabilitation to achieve panvascular prevention: new care models for a new world. Can J Cardiol. 2018;34(10):S231-9. doi:10.1016/j.cjca.2018.07.013.
15. Wildevuur SE, Simonse LW. Information and Communication Technology-Enabled Person-Centered Care for the "Big Five" Chronic Conditions: Scoping Review. J Med Internet Res. 2015;17(3):e77. doi:10.2196/jmir.3687.
16. Semenov YuA, Sakharova VV, Vazhenin AV, et al. Organizational measures in the Chelyabinsk region to prevent the spread of Covid-19 among palliative patients. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2020;2:31-5. (In Russ.) Семенов Ю.А., Сахарова В.В., Вазенин А.В. и др. Организационные мероприятия в Челябинской области для предотвращения распространения Covid-19 среди паллиативных пациентов. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020;2:31-5.
17. Bokeria LA, Stupakov IN, Samorodskaya IV, et al. Cardiovascular disease in out-patient practice of therapists and cardiologists. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(5):4-10. (In Russ.) Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в поликлинической практике врачей терапевтов и кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(5):4-10.
18. Nizamov FK, Borisova EV. Ways to optimize the effectiveness of dispensary observation of patients with chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2010;11(2-2(62)):68-9. (In Russ.) Низамов Ф.Х., Борисова Е.В. Пути оптимизации эффективности ДН больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Медицинская наука и образование Урала. 2010;11(2-2(62)):68-9.
19. Barbarash LS, Sumin AN, Medvedeva YD, et al. Comparative Study of the Results of a Three-year Observation of Cardiologists and Surgeons in Patients with Peripheral Atherosclerosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):690-6. (In Russ.) Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Медведева Ю.Д. и др. Сравнительное исследование результатов трехлетнего наблюдения у кардиологов и хирургов пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):690-6. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-690-696.
20. Brouwers RWM, van Exel HJ, van Hal JMC, et al. Cardiac telerehabilitation as an alternative to centre-based cardiac rehabilitation. Neth Heart J. 2020;28(9):443-51. doi:10.1007/s12471-020-01432-y.
21. Omboni S, Guarda A. Impact of Home Blood Pressure Telemonitoring and Blood Pressure Control: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. Am J Hypertens. 2011; 24:989-98. doi:10.1038/ajh.2011.100.
22. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
23. Speyer R, Denman D, Wilkes-Gillan S, et al. Effects of telehealth by allied health professionals and nurses in rural and remote areas: A systematic review and metaanalysis. J Rehabil Med. 2018;50(3):225-35. doi:10.2340/16501977-2297.
24. Dolbyshev AV. Neurophysiological mechanisms of stress. StudNet. 2020;7:163-7. (In Russ.) Долбышев А.В. Нейрофизиологические механизмы стресса. StudNet. 2020;7:163-7. doi:10.24411/2658-4964-2020-10052.
25. Polinski JM, Barker T, Gagliano N, et al. Patients' Satisfaction with and Preference for Telehealth Visits. J Gen Intern Med. 2016;31(3):269-75. doi:10.1007/s11606-015-3489-x.

Отрыв хорд митрального клапана на фоне воспалительного поражения сердца, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2. Серия клинических случаев

Сукмарова З.Н.¹, Мацкевич Л.А.², Овчинников Ю.В.³, Голощапов О.И.⁴, Лиля А.М.^{1,5}

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³Филиал ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ. Москва; ⁴ГБУЗ ЛО Гатчинская клиническая межрайонная больница. Гатчина, Ленинградская область; ⁵ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

В постоянно меняющемся потоке информации о пандемии новой коронавирусной инфекции 2019г (COVID-19 — COrona Virus Disease 2019) мы приводим описание серии случаев отрыва хорд митрального клапана (ОХМК) у некомпорбидных мужчин среднего возраста, произошедших в течение от 3 до 5 нед. после заражения вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). На фоне значительных успехов в профилактике острой ревматической лихорадки, лечении бактериального эндокардита и острого коронарного синдрома "острая митральная недостаточность" стала относительно редким диагнозом. В период пандемии наметился всплеск встречаемости спонтанного ОХМК, и накапливаются новые данные о проблеме, вероятно, обусловленные кардиотропностью нового коронавируса. Представленные наблюдения объединены тем, что симптомы инфекции были легкими, в последующем прослеживались признаки вероятного эндокардита, нераспознанные вовремя, а острая недостаточность митрального клапана развилась на фоне физической провокации (нагрузки и кашель). У двух пациентов ранее был диагностирован пролапс митрального клапана (миксоматозная дегенерация и синдром дисплазии соединительной ткани). Два пациента были успешно прооперированы в различных клиниках. Описанные истории болезни подчеркивают, что последствия персистенции воспаления могут быть тяжелее первичного вирусного повреждения, что обуслав-

ливает важность всестороннего обследования и длительного наблюдения. На сегодняшний день в дифференциальный диагноз пациентов с внезапно развившейся одышкой и болью в груди, ассоциированными с инфекционным процессом, следует включать ОХМК.

Ключевые слова: COVID-19, миокардит, отрыв хорд митрального клапана, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/09-2022

Рецензия получена 10/10-2022

Принята к публикации 08/11-2022



Для цитирования: Сукмарова З.Н., Мацкевич Л.А., Овчинников Ю.В., Голощапов О.И., Лиля А.М. Отрыв хорд митрального клапана на фоне воспалительного поражения сердца, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2. Серия клинических случаев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3405. doi:10.15829/1728-8800-2023-3405. EDN LYHFUK

Mitral valve chordal rupture against the background of cardiac SARS-CoV-2 infection. Cases series

Sukmarova Z. N.¹, Matskevich L. A.², Ovchinnikov Yu. V.³, Goloshchapov O. I.⁴, Lila A. M.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Branch of the S. M. Kirov Military Medical Academy. Moscow; ⁴Gatchina Clinical Interdistrict Hospital. Gatchina, Leningrad region; ⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

In an ever-changing information flow on coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, we describe a case series of mitral valve chordal rupture (MVCR) in non-comorbid middle-aged men that occurred over a period of 3 to 5 weeks after Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) infection. With significant advances in the prevention of acute rheumatic fever, the treatment of bacterial endocarditis and acute coronary syndrome, acute mitral regurgitation has become a relatively rare diagnosis. During the pandemic, there has been a surge in the incidence of spontaneous MVCR, and new data on the problem are accumulating. The presented case series are united

by the fact that the infection symptoms were mild, followed by signs of probable endomyocarditis, unrecognized in time, and acute mitral valve regurgitation developed against the background of physical provocation (exercise and cough). Two patients had previously been diagnosed with mitral valve prolapse (myxomatous degeneration and connective tissue disease). Two patients were successfully operated on in different clinics. The described cases emphasize that the consequences of inflammation persistence may be more severe than the primary viral damage, which determines the importance of a comprehensive examination and long-term follow-up. To date, the

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: suzulfia@gmail.com

[Сукмарова З.Н.* — к.м.н., н.с. лаборатории системной красной волчанки, ORCID: 0000-0002-7858-7820, Мацкевич Л.А. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1999-3949, Овчинников Ю.В. — д.м.н., профессор кафедры терапии неотложных состояний, ORCID: 0000-0003-1843-087X, Голощапов О.И. — врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1518-2807, Лиля А.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, зав. кафедрой ревматологии, Главный внештатный специалист-ревматолог МЗ РФ, заслуженный врач России, ORCID: 0000-0002-6068-3080].

differential diagnosis of patients with sudden onset of dyspnea and chest pain associated with an infectious process should include MVCR.

Keywords: COVID-19, myocarditis, mitral valve chordal rupture, case series.

Relationships and Activities: none.

Sukmarova Z. N.* ORCID: 0000-0002-7858-7820, Matskevich L. A. ORCID: 0000-0003-1999-3949, Ovchinnikov Yu. V. ORCID: 0000-0003-1843-087X, Goloshchapov O. I. ORCID: 0000-0003-1518-2807, Lila A. M. ORCID: 0000-0002-6068-3080.

*Corresponding author: suzulfia@gmail.com

Received: 10/09/2022

Revision Received: 10/10/2022

Accepted: 08/11/2022

For citation: Sukmarova Z. N., Matskevich L. A., Ovchinnikov Yu. V., Goloshchapov O. I., Lila A. M. Mitral valve chordal rupture against the background of cardiac SARS-CoV-2 infection. Cases series. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3405. doi:10.15829/1728-8800-2023-3405. EDN LYHFUK

КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ОЛП — объем ЛП, ОХМК — отрыв хорд митрального клапана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус острого респираторного синдрома).

Ключевые моменты

- Описана серия случаев отрыва хорд митрального клапана на фоне недиагностированного воспаления сердца, ассоциированного с SARS-CoV-2.
- Случаи иллюстрируют общие черты течения вероятного эндомиокардита и отрыва хорд митрального клапана у пациентов, перенесших COVID-19, а также различия, связанные с исходным состоянием клапанов и принятой тактикой.

Key messages

- A case series of mitral valve chordal rupture against the background of undiagnosed cardiac SARS-CoV-2 infection has been described.
- Cases illustrate commonalities in the course of probable endomyocarditis and mitral valve chordal rupture in post-COVID-19 patients, as well as differences related to the initial valve status and the plan adopted.

Введение

К настоящему моменту превалирует субклиническое течение заболевания новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). В связи с этим снизилась бдительность относительно режимных мероприятий и профилактики осложнений. Отрыв хорд митрального клапана (ОХМК), который принято считать осложнением бактериального эндокардита и острой ревматической лихорадки, стал все чаще встречаться у пациентов, перенесших коронавирус острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), особенно у мужчин среднего возраста на фоне физических нагрузок [1]. Несмотря на очевидную связь с перенесенной инфекцией, стандартное ведение пациентов с ОХМК в период пандемии практически не претерпело изменений. Целью представления клинических случаев является привлечение внимания к вероятности эндокардита и миокардита, спровоцированного кардиотропным вирусом, как причины ОХМК у пациентов с COVID-19, и рекомендации активного выявления воспаления сердца при терапии пациентов с сердечно-сосудистыми симптомами после перенесенной инфекции.

Клинические случаи

Во всех случаях от пациентов или их законных представителей получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Информация о пациенте 1

Пациент М 60 лет поступил в отделение неотложной кардиологии 17.02.2022г с впервые возникшей болью в области сердца, продолжающейся в течение недели после перенесенной респираторной вирусной инфекции. Предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, патологической наследственности у него не было.

Результаты физикального осмотра

При осмотре респираторные симптомы отсутствовали, экспресс-тест на SARS-CoV-2, анализ крови на кардиоспецифические ферменты показали отрицательный результат.

Диагностическая оценка

Отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 26 мм/ч, относительные лимфопения (16%) и нейтрофилия (75%), характерные для вирусной инфекции, и субфебрилитет 37,1° С. По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) клапаны и размеры сердца изме-

нены не были, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 68%, зарегистрирована начальная гипертрофия межжелудочковой перегородки, признаки незначительной экссудации в полость перикарда. По данным электрокардиографии (ЭКГ) на фоне синусовой тахикардии в динамике фиксировалось появление неспецифических нарушений реполяризации.

Клинический диагноз

Подозрение на острый коронарный синдром.

Медицинские вмешательства

Проведена экстренная коронарография, гемодинамически значимых стенозов не выявлено, пациент был выписан.

Динамика и исходы

Преходящий дискомфорт за грудиной сохранялся в течение последующего месяца. 18.03.2022г на фоне физической работы произошел спонтанный отрыв хорд задней створки митрального клапана (МК) (рисунок 1) с развитием недостаточности 3 ст. и отека легких. В срочном порядке проведена аннулопластика МК синтетической полоской, краевая шовная пластика створок МК по Alrieri. Признаков миксоматозной дегенерации и вегетаций во время операции не выявлено. Операция и восстановительный период прошли без осложнений. Тесты, взятые при поступлении, подтвердили персистенцию вируса SARS-CoV-2 и высокий титр иммуноглобулинов М. На контрольной рентгенографии признаков поражения легких не выявлено, сатурация в динамике оставалась в пределах нормальных значений. По данным ЭхоКГ, локальная и глобальная сократи-

мость миокарда, размеры камер сердца сохранялись нормальными, ФВ ЛЖ 60%, отмечалась гиперэхогенность перикарда. При холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМЭКГ) зарегистрировано учащение среднесуточной частоты сердечных сокращений до 85 уд./мин, эпизоды удлинения QT-интервала до 485 мс. Пациент выписан 26.03.2022г и наблюдается по настоящее время без осложнений.

Информация о пациенте 2

Пациент Л 48 лет 15.04.2022г обратился к кардиологу с одышкой малых напряжений, покашливанием. Ранее был зарегистрирован минимальный пролапс передней створки МК без признаков другой патологии клапанно-хордального аппарата, с формированием недостаточности 0-1 ст., что не мешало службе в армии. Около 5 лет назад отметил некоторое снижение переносимости нагрузок, был диагностирован отрыв 1 хорды передней створки МК (рисунок 2 А). По ЭхоКГ на тот момент, по-прежнему, описывалась регургитация 1 ст. без расширения камер сердца (конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) 43 мм, объем левого предсердия (ОЛП) 36 мл) и признаков развития кальцинозно-дегенеративного порока. В январе 2022г перенес COVID-19, сопровождавшийся сильным кашлем, поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии не выявлено. Субфебрилитет регистрировался ~3 нед., интенсивный приступообразный кашель ~6 нед. В течение 4 дней перед поступлением в стационар пациент отметил резкое нарастание одышки, дискомфорта в груди и появление отеков ног.

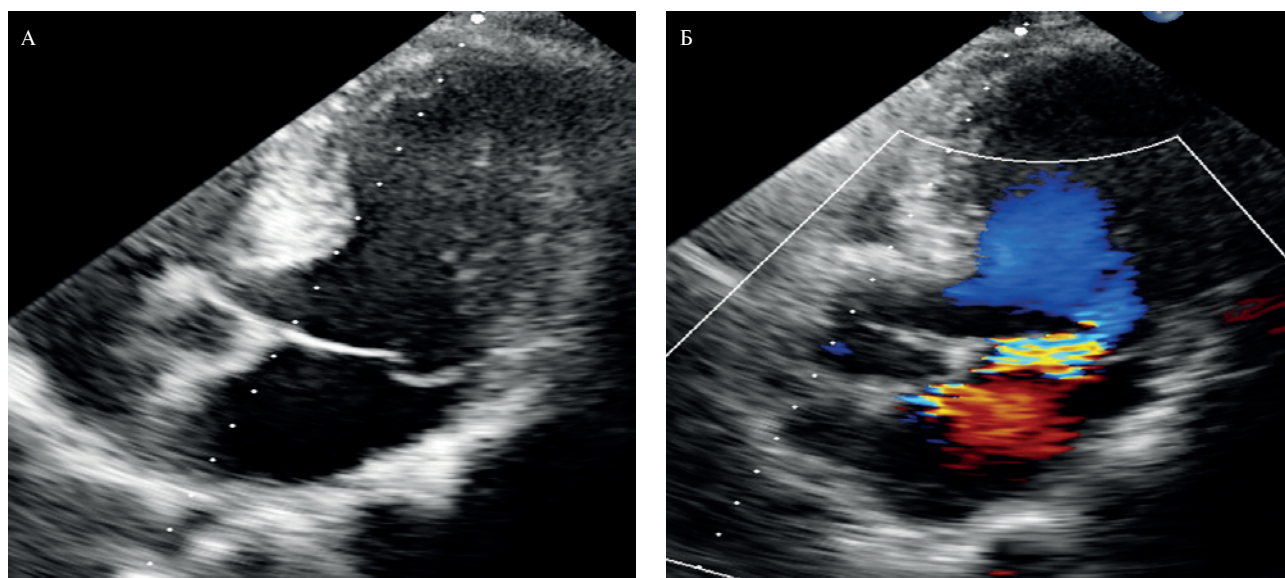


Рис. 1 ЭхоКГ пациента М. Модифицированная апикальная 5-камерная позиция.

Примечание: признаки отека межжелудочковой перегородки: утолщение, локальная гиперэхогенность. А) Пролабирование задней створки МК в полость предсердия. Б) Режим цветового доплеровского картирования. Экцентричный поток регургитации 3 ст. (эффективная площадь отверстия регургитации 34 мм², объем регургитации 45 мл/удар, TVI митральная/TVI аортальная =1,3).

Результаты физикального осмотра

При обследовании в клинике одышка покоя, пастозность голени до средней трети, частота сердечных сокращений 102 уд./мин, артериальное давление 96/55 мм рт.ст., грубый систолик по левому краю грудины.

Диагностическая оценка

Тропонин Т без патологии, повышение концентрации N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 237 пг/мл, уровень С-реактивного белка (СРБ) 10 мг/л. ЭКГ: синусовый ритм, распространенные изменения реполяризации, единичные левожелудочковые экстрасистолы. При ЭхоКГ выявлен отрыв хорд передней створки МК (рисунок 2 Б), пролабирование утолщенной створки в полость левого предсердия (ЛП), недостаточность клапана 3 ст., расширение полостей сердца: КДР ЛЖ 56 мм, ОЛП 66 мл, гипокинез средних сегментов межжелудочковой перегородки, ФВ ЛЖ 55%, признаки воспаления перикарда (отек, экссудация), левосторонний малый гидроторакс.

Клинический диагноз

Заподозрено механическое осложнение ишемической болезни сердца, явившееся причиной обострения сердечной недостаточности.

Медицинские вмешательства

Коронароангиография признаков сосудистого атеросклероза не выявила. Пациент экстренно подготовлен на операцию. После неудачных попыток реконструкции, связанной, со слов хирургов, со свойствами ткани эндокарда, была проведена операция протезирования МК биосинтетическим протезом, клипирование ушка ЛП.

Динамика и исходы

Периоперационный период проходил без осложнений. Пациент был выписан 02.05.2022г в удовлетворительном состоянии.

Информация о пациенте 3

У пациента К 52 лет в феврале 2019г во время медосмотра впервые был диагностирован пролапс передней створки МК, признаки его фиброзного уплотнения с регургитацией до 2 ст. Учитывая нормальные размеры камер (КДР ЛЖ 46 мм, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ 35 мм, ОЛП 31 мл) и сократимости миокарда (ФВ ЛЖ 62%), отсутствие клиники недостаточности кровообращения, была принята наблюдательная тактика. 04.2019г пациент перенес кишечную форму COVID-19, было зарегистрировано повышение СОЭ до 19 мм/ч, лечился симптоматически в амбулаторных условиях. В августе 2019г обратился к кардиологу с жалобами на одышку умеренных напряжений. По ЭКГ, ХМЭКГ патологии выявлено не было, ЭхоКГ демонстрировала относительное расширение левых камер сердца (КДР ЛЖ 51 мм, КСР ЛЖ 39 мм, ОЛП 36 мл), развитие начальной легочной гипертензии

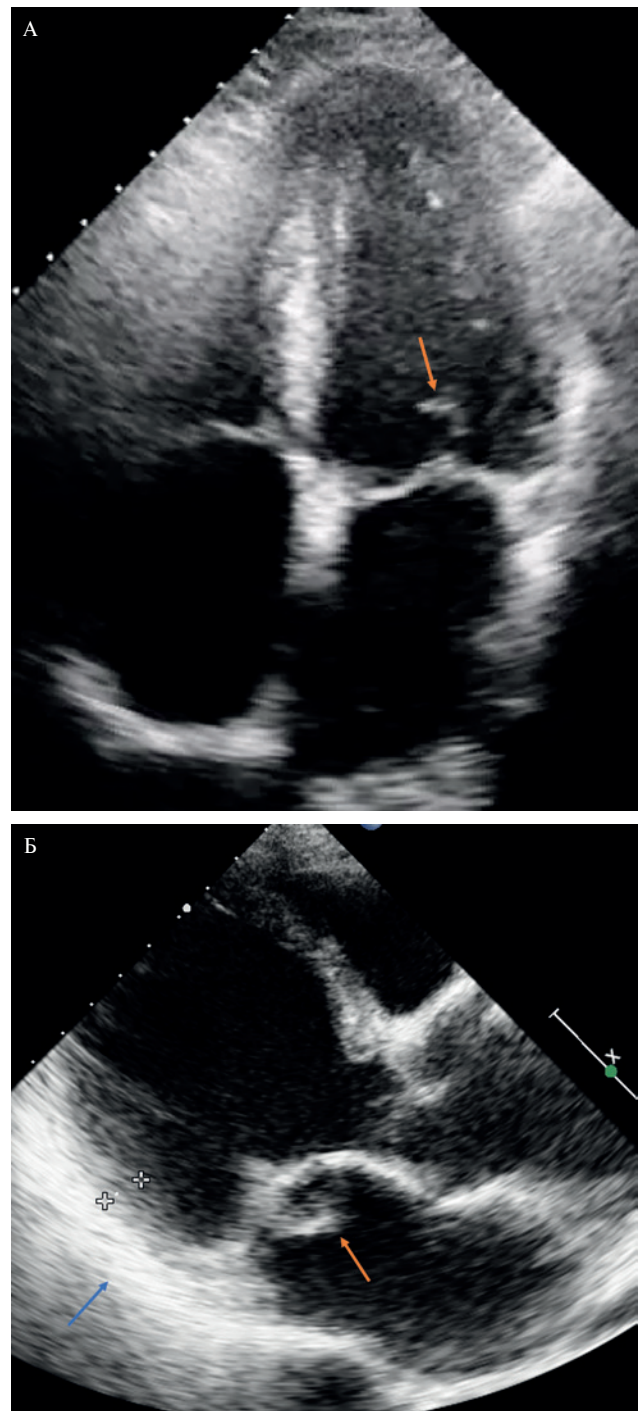


Рис. 2 ЭхоКГ пациента Л.

Примечание: А) Исследование 2017 г: апикальная 4-камерная позиция. "Болтающаяся" хорда передней митральной створки (стрелка) с формированием начального пролапса клапана. Б) 2022г: после отрыва еще нескольких хорд, клапан, потеряв фиксацию, пролабирует в полость левого предсердия (красная стрелка). Признаки воспаления (гиперэхогенность, утолщение) перикарда (синяя стрелка). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(расчетное систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт.ст.), утолщение передней створки МК до 3 мм с недостаточностью 2 ст. На фоне консервативной терапии сердечной недостаточности

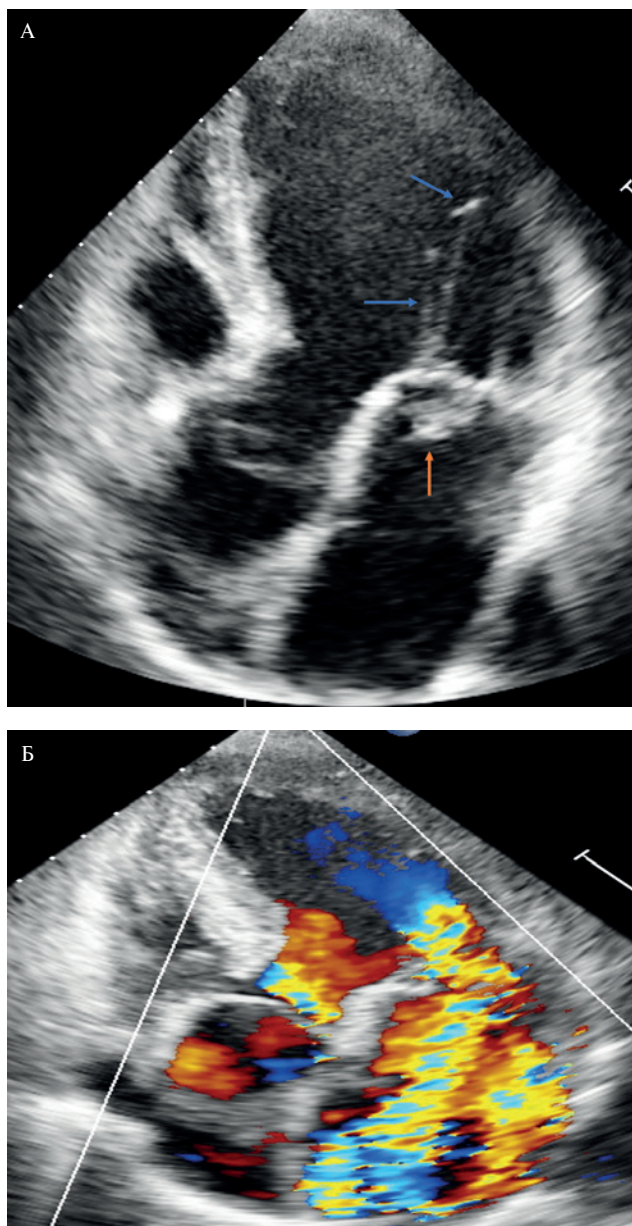


Рис. 3 ЭхоКГ пациента К. Апикальная 5-камерная позиция. Примечание: А) Молотящая передняя створка МК (красная стрелка). Визуализируются натянутые хорды от заднелатеральной сосочковой мышцы к передней и задней створкам с признаками хронической травматизации (гиперэхогенность, узелковые утолщения) по ходу и в месте прикрепления (синие стрелки). Б) Режим цветового доплеровского картирования. Тяжелая митральная регургитация: ширина струи регургитации (Vena contracta) 9 мм, радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности (proximal isovelocity surface area, PISA) 11 мм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

состояние улучшилось, клинических признаков застоя по малому и большому кругу кровообращения не было, в течение последующих 21 мес. чувствовал себя хорошо, переносимость нагрузок оставалась удовлетворительной, к врачам не обращался. Был вакцинирован Спутник-Лайт 10.2021г, прививку перенес хорошо. В мае 2022г заболел COVID-19

с гипертермией до 40° С, развитием дыхательной недостаточности III ст., поражением 60% правого, 40% левого легкого. По компьютерной томографии также был диагностирован малый двусторонний гидроторакс и внутригрудная лимфаденопатия, исключена тромбоэмболия легочной артерии. Пациент в течение 3 нед. проходил лечение в инфекционном отделении, инвазивная искусственная вентиляция легких не потребовалась, однако беспокоил изнурительный кашель. В анализах крови максимальный лейкоцитоз $16 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ — 83 мм/ч, уровня СРБ — 168 мг/л, аспартатаминотрансферазы — 188 ед./л, фибриногена — 7,5 г/л, D-димера — 1,23 мкг/мл. Также во время госпитализации перенес пароксизм фибрилляции предсердий, купированный однократной инфузией амиодарона. На каждом этапе обсуждался вопрос о направлении на кардиохирургию и откладывался в связи с тяжестью состояния и высоким операционным риском. В домашних условиях ощущение нехватки воздуха и кашель сохранялись. На 3 сут. с внезапным усилением одышки, слабости, пациент повторно госпитализирован в ковидный стационар, т.к. мазок из зева был положительным на SARS-CoV-2. Выставлен диагноз "вирусно-бактериальная пневмония в стадии разрешения", стационарное лечение продолжалось в течение 2 нед. до стабилизации состояния, включая антибиотики, диуретики, бронхолитики. Через нед. после выписки пациент обратился к кардиологу.

Результаты физикального осмотра

При осмотре обращали на себя внимание одышка покоя, акроцианоз, отеки голеней до колена. Аускультативно над областью сердца выслушивался систолодиастолический шум с максимумом на верхушке, а также крепитации в нижних отделах легких билатерально на фоне ослабленного дыхания.

Диагностическая оценка

Были выявлены рентген-признаки интерстициального отека легких, выпот в плевральные полости в области синусов. По данным ЭхоКГ регистрировалась кардиомегалия: КДР ЛЖ 60 мм, КСР ЛЖ 43 мм, ОЛП 46 мл/м², площадь правого предсердия 29 мм², базальный размер правого желудочка 41 мм, молотящая передняя митральная створка, неравномерные фиброзные уплотнения утолщенных хорд, тотальная митральная регургитация (рисунк 3), присоединение умеренной аортальной недостаточности, трикуспидальной недостаточности 2 ст. и повышение систолического давления в легочной артерии до 100 мм рт.ст. при ФВ ЛЖ 60%, незначительный гидроперикард, а также признаки "застойной" печени и почки по результатам биохимического анализа крови. Во время обследования по данным ЭКГ впервые зафиксировано удлинение интервала QT до 502 мс, умеренные изменения миокарда переднее-перегородочной области, менее

выраженные — в нижних и высоко — в боковых отделах ЛЖ, предсердная экстрасистолия.

Клинический диагноз

Диагноз при поступлении: ишемическая болезнь сердца: стенокардия III функционального класса. ОХМК, митральная регургитация 4 ст. Хроническая сердечная недостаточность 2Б, функциональный класс IV. Легочная гипертензия 2 типа.

Медицинские вмешательства

Коронарография наличия значимых стенозов не подтвердила. Терапия сердечной недостаточности была усилена, начата подготовка к кардиохирургии.

Динамика и исходы

К сожалению, пациент отказался от операции и в течение недели умер от остановки сердечной деятельности. По данным секционного исследования выявлена лимфоцитарная инфильтрация миокарда, миксоматозная дегенерация МК, отрыв хорд, разрыв передней створки МК, двустворчатый аортальный клапан, в связи с чем диагностирован синдром соединительно-тканной дисплазии.

Обсуждение

Отрыв сухожильных хорд МК является причиной 6,6-8,1% всех операций на клапанах сердца, 9,3-20% всех операций на МК и до 26% экстренных операций по поводу митральной недостаточности [2]. Первые статьи о проблеме появились ~200 лет назад, в 1980-90гг наблюдался всплеск, связанный с развитием диагностики и кардиохирургии, а в 2000гг количество публикаций сократилось, вероятно, благодаря успешной профилактике острой ревматической лихорадки, эндокардита и реперфузионным методам [2]. В последние годы отмечено некоторое учащение встречаемости спонтанного разрыва сухожильных хорд, что, на наш взгляд, связано с относительно высокой распространенностью вовлечения структур сердца в воспаление, ассоциированное с SARS-CoV-2 [1]. Типичным сценарием острого отрыва хорд, описанным в настоящей публикации, является субклиническое течение COVID-19 у мужчин среднего возраста, недооценка кардиологических симптомов, а также связь с ранним возобновлением физических нагрузок или сильным кашлем.

Физическое напряжение среди причин острого отрыва хорд в литературе описывается относительно редко, в основном, у профессиональных атлетов, людей, труд которых связан с натуживанием, а также беременных [1-5]. По данным метаанализа, повреждения интактных ранее клапанов составляет 13,5% случаев ОХМК, ОХМК при предшествующем наличии пролапса МК — 44,5%, в т.ч. вследствие миксоматозной дегенерации (11,7%) или дисплазии соединительной ткани [2, 6]. К наиболее распространенным заболеваниям, предрасполагающим

к вторичному разрыву хорд, относятся подострый эндокардит (37,4%) и хроническая ревматическая болезнь сердца (24,8%) [2, 6]. Более редкими факторами риска разрыва являются системная или генерализованная аномалия соединительной ткани (например, при синдроме Марфана, несовершенном остеогенезе и синдроме Элерса-Данлоса), гипертрофическая кардиомиопатия, гипертоническая болезнь, другие (не митральные) пороки сердца и клапанов, тупая травма грудной клетки (0,2%), талассемия, ишемическая болезнь сердца (1,4%) [2, 6, 7]. Изменение ткани миокарда и эндокарда вследствие описанной патологии приводит к снижению растяжимости хорд и во время приложения деформирующей силы (чаще это нагрузки с натуживанием) порог прочности может превышать. Сочетание имеющихся исходно дегенерации и воспаления и/или гемодинамического стресса потенцирует нарушение несущей способности МК [4, 6, 7], но ОХМК может возникать и у практически здоровых людей [1, 2, 7]. Если суммировать группы инфекционного эндокардита и ревматических болезней сердца, более половины причин ОХМК имеют воспалительный характер, что отражено в клинических и секционных исследованиях отчетах о сочетании эндокардита и миокардита, миокардита пиллярных мышц и вальвулита [6, 8].

Как известно, среди идентифицируемых причин воспалительных заболеваний сердца лидирует вирусная инфекция¹. Патофизиология кардиального повреждения, ассоциированного с SARS-CoV-2, представляет собой несколько параллельно или последовательно происходящих процессов:

- 1) прямое повреждение клеток циркулирующим вирусом посредством связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента,
- 2) цитокиновый шторм из-за нерегулируемого ответа Т-хелперов, что приводит к длительной системной гипервоспалительной реакции, гипоксии и апоптозу кардиомиоцитов,
- 3) гиперактивация аутоиммунной системы с возможной активацией врожденной и адаптивной иммунной систем, опосредованной интерфероном [9].

Доказано, что уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α у пациентов с ОХМК значительно выше, чем у пациентов с митральной недостаточностью без ОХМК, и соответствует уровню данных воспалительных маркеров у пациентов с рев-

¹ Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. <https://www.escardio.org/Working-groups/Working-Group-on-Myocardial-and-Pericardial-Diseases/Publications/Paper-of-the-Month/Current-state-of-knowledge-on-aetiology-diagnosis-management-and-therapy-of-m>. (30 Sep 2013).

матическим пороком сердца [10]. Авторы в 2014г продемонстрировали прямую положительную связь между общей окислительной активностью и ОХМК, дополнив знания о том, что высокий окислительный стресс является фактором риска прогрессирования как ревматических, так и дегенеративных заболеваний клапанов [10]. Можно предположить, что механизмы острого цитокинового повреждения и длительно сохраняющегося окислительного стресса при COVID-19 обуславливают хрупкость структур сердца, способствуют прогрессированию имеющихся аномалий клапанов, что подчеркивает схожесть процессов воспаления с системными заболеваниями соединительной ткани. Показано, что инфекция SARS-CoV-2 потенциально способна индуцировать как обострение иммуновоспалительного процесса, так и развитие "новой" аутоиммунной патологии [9]. Биологической моделью изучения образования антикардиальных антител служат исследования Malkiel S (1996г) на мышах, показавшие высвобождение аутоантигенов в результате вирусного воспаления и некроза кардиомиоцитов, которые до болезни были скрыты от иммунной системы клеточной оболочкой. Это может объяснять персистенцию кардиального воспаления в течение нескольких месяцев после выздоровления от COVID-19, о чем свидетельствуют исследования последних лет [11]. Вирусный или аутоиммунный эндокардит без значительного нарушения функции клапана неинвазивными методами определить маловероятно, поэтому в кардиохирургической практике доля "идиопатических" ОХМК может достигать 71%, как, например, в ретроспективном анализе 497 случаев [7]. Однако при использовании возможностей современной диагностики выявляемая относительно высокая встречаемость миокардита и перикардита, ассоциированных с SARS-CoV-2, позволяют предположить недооценку распространенности поражения эндокарда при COVID-19. У описанных пациентов были признаки вовлечения в воспалительный процесс всех структур сердца: увеличение толщины миокарда в отсутствие причин для гипертрофии, выпот в перикард (пациенты М, Л, К), расширение QT (пациенты М и К), нарушение сократимости миокарда с повышением уровня NT-proBNP и развитие сердечной недостаточности на фоне инфекции, повышение уровня СРБ, новые изменения ЭКГ (пациенты Л, К), сопровождающиеся прекардиальной болью при отсутствии ангиографически выявляемой ишемической болезни сердца и ранее известных сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут объяснить симптомы. Однако в диагнозе воспалительные заболевания не были отражены из-за принятых рекомендаций опираться на данные биопсии¹. Хотелось бы отметить и другие, заслуживающие внимания, диагностические ди-

леммы. Так, отек легких вследствие митральной недостаточности рентгенологически напоминал острый респираторный дистресс-синдром у пациента К, однако отмечалось нетипично позднее относительно заражения SARS-CoV-2 развитие дыхательной недостаточности. В противоположность этому отек легких у пациента Г, вероятно, маскировал начинающуюся пневмонию COVID-19. Случаи пациентов Л и К подтверждают, что отрыв одной хорды обычно не приводит к значительному гемодинамическому эффекту и имеет риск не быть диагностированным [2, 12]. По данным литературы, ОХМК является частичным в 91% случаев [13]. При вовлечении нескольких хорд формируется тяжелая митральная регургитация с развитием недостаточности кровообращения по малому кругу, которая требует хирургического вмешательства. У таких пациентов декомпенсация обычно протекает остро, однако описаны случаи постепенно прогрессирующего процесса, при котором минимальный разрыв предшествует более обширному или даже полному отрыву, как произошло у пациентов Л и К. При хроническом прогрессировании показаниями для более раннего вмешательства, независимо от симптомности, служат такие факторы как наличие ФВ ЛЖ $\leq 60\%$, КСР ЛЖ ≥ 40 мм, ОЛП ≥ 60 мл или диаметр ЛП ≥ 55 мм, систолическое давление в легочной артерии > 50 мм рт.ст. и фибрилляция предсердий, т.к. продемонстрирована их связь с плохим прогнозом [13], что подтвердилось в нашей группе. При хроническом развитии ОХМК может длительное время не предполагаться как причина митральной недостаточности. ЭхоКГ нераспознанный ОХМК обнаруживается у 41% пациентов, перенесших операцию на МК по поводу митральной регургитации [12].

В отличие от относительно благоприятных сценариев историй болезни, когда до ОХМК клапаны были интактны [1], в настоящую серию включены случаи пациентов, у которых отрыву хорд предшествовала миксоматозная дегенерация с пролапсом МК, что, безусловно, повлияло на тяжесть повреждения. Вероятно, системное воспаление и кардиотропность вируса послужили триггером прогрессирования дегенерации клапана, поэтому ОХМК был более массивным, что потребовало кардиохирургии. Исходная "рыхлость" ткани клапана и хордального аппарата из-за дисбаланса между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса приводит к тому, что ОХМК, наряду с инфекционным эндокардитом являются главными угрожающими осложнениями при миксоматозной дегенерации МК [14]. Распространенность пролапса МК в популяции составляет около 1,2%; по данным метаанализа отмечена ассоциация пролапса МК с внезапной сердечной смертью неясной этиологии [14]. В доступной литературе

описан один случай ОХМК у пациента с SARS-CoV-2, приведший к тяжелой регургитации и потребовавший экстренной хирургической замены клапана [15]. Как и в случаях Л и К, пациент также был мужчиной средних лет, ранее имевшим митральную недостаточность 1 ст., не влияющую на переносимость нагрузок. Отек легких развился через месяц лечения по поводу острого респираторного дистресс-синдрома, уже после купирования пневмонита. Из диагностических находок обращало на себя внимание вовлечение перикарда, признаки миксоматозной дегенерации иссеченного клапана с воспалительной инфильтрацией CD4-лимфоцитами и гистиоцитами, а также отложение гемосидерина в многочисленных макрофагах, что свидетельствовало о подостром или хроническом характере воспалительного процесса. Авторы сделали вывод о прямом поражении клапанного аппарата вирусом SARS-CoV-2. Еще один случай описывает ОХМК у пациента с COVID-19 и острым коронарным синдромом, произошедший на следующие сутки после успешной реваскуляризации и стабилизации состояния, что привело авторов к мысли о воспалительном характере повреждения миокарда (инфаркт миокарда 2 типа) [16]. Кроме того, опубликовано несколько работ о дисфункции протезированного МК при COVID-19 как на фоне инфекционного эндокардита (стафилококковой природы) [17], так и вследствие тромбоза [18, 19]. Общим с предыдущими случаями в них является то, что осложнения развивались через 3–5 нед. после диагностики COVID-19 [16, 18].

Литература/References

1. Sukmarova ZN, Ovchinnikov YuV, Larina OM, et al. Acute mitral chordae rupture in the early postcovid in heavy physical active men. Case series. Sports medicine: research and practice. 2022;12(1):77-85. (In Russ.) Сукмарова З.Н., Овчинников Ю.В., Ларина О.М. и др. Отрыв хорд митрального клапана у высокоотренированных мужчин в ранние сроки после COVID-19. Серия клинических случаев. Спортивная медицина: наука и практика. 2022;12(1):77-85. doi:10.47529/2223-2524.2022.1.2.
2. Gabbay U, Yosefy C. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review. Int J Cardiol. 2010;143(2):113-8. doi:10.1016/j.ijcard.2010.02.011.
3. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol Interv. 2019;12:1825-36. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.039.
4. Fox T, Akhtar H, Blocher N, et al. Mitral valve chord rupture in a pregnant patient with uncontrolled hyperthyroidism. Endocrinology Diabetes and Metabolism Case Reports 2022;1:22-0298. doi:10.1530/EDM-22-0298.
5. Chiu FH, Yang CJ, Huang CK, et al. Spontaneous chordae tendinae rupture during peripartum. Am J Emerg Med. 2018;36(6):1127.e1-1127.e3. doi:10.1016/j.ajem.2018.03.038.
6. Zwane NL, Ponnusamy S, Naidoo DP. The spectrum of rheumatic mitral valve regurgitation presenting to Inkosi Albert Luthuli Central Hospital, KwaZulu-Natal, over a 10-year period. Cardiovasc J Afr. 2021;230;32(2):62-9. doi:10.5830/CVJA-2020-029.
7. Juang JJ, Ke SR, Lin JL, et al. Rupture of mitral chordae tendinae: adding to the list of hypertension complications. Heart. 2009;95(12):976-9. doi:10.1136/hrt.2008.159848.
8. Luo XL, Qiao SB, Yuan JS, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of mitral chordal rupture from 292 hospitalized patients. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2009;37(3):253-6.
9. Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. Rheumatology Science and Practice. 2021;59(3):239-54. (In Russ.) Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации "Ассоциация ревматологов России". Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54. doi:10.47360/1995-4484-2021-239-254.
10. Kaplan M, Yavuz F, Davutoğlu V, et al. The Relationship between Mitral Chordae Rupture and Inflammation Level and Oxidative Stress. Eur J Ther. 2020;26:117-21. doi:10.5152/EurJTher.2019.19063.
11. Puntmann VO, Martin, S, Shchendrygina A, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19

В наших случаях хотелось бы отметить клинические признаки длительной персистенции вируса или повторного заражения пациентов через короткое время, что невозможно дифференцировать из-за несовершенства тест-систем. Оба варианта должны приниматься во внимание при наблюдении затяжных, осложненных случаев с волнообразным ухудшением, а также при формировании индивидуальных рекомендаций по реабилитации и возвращению пациентов к нагрузкам [20].

Заключение

Во время пандемии COVID-19, когда любая одышка связывается с острым дыхательным дистресс-синдромом, важно не задерживать диагностику сердечно-сосудистых осложнений для оказания пациентам необходимой помощи, включая своевременное проведение ЭхоКГ, несмотря на трудности, связанные с контагиозностью заболевания. В дифференциальный диагноз пациентов с внезапно развившейся одышкой и болью в области сердца после недавно перенесенной инфекции SARS-CoV-2, следует включать ОХМК, особенно у лиц с ранее диагностированным пролапсом МК. В качестве профилактики данного осложнения у пациентов с COVID-19 и реконвалесцентов можно рекомендовать соблюдение щадящего режима физической активности и контроль кашля.

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

- illness. *Nat Med.* 2022;28(10):2117-23. doi:10.1038/s41591-022-02000-0.
12. Yu HT, Moon J, Yang WI, et al. High prevalence of unrecognized chordae tendineae rupture in mitral valve prolapse patients undergoing valve replacement surgery. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1643-8. doi:10.1016/j.cjca.2013.09.002.
13. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022; 43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
14. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(2):144-51. doi:10.1136/heartjnl-2017-312932.
15. Khanduri A, Anand U, Doss M, et al. Severe acute mitral valve regurgitation in a COVID-19-infected patient. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):e239782. doi:10.1136/bcr-2020-239782.
16. Alizadehasl A, Salehi P, Roudbari S, et al. Complicated AMI in a COVID-19 Patient; Chordal Rupture and Flail of Mitral Valve. *Multidiscip Cardio Annal.* 2020;11(2):e106953. doi:10.5812/mca.106953.
17. Alizadehasl A, Salehi P, Roudbari S, et al. Infectious endocarditis of the prosthetic mitral valve after COVID-19 infection. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4604. doi:10.1093/eurheartj/ehaa852.
18. Llopis Gisbert G, Vidal Urrutia V, Moruno Benita MA, et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis and Obstruction Secondary to COVID-19. *Can J Cardiol.* 2021;37(6):938.e3-938.e6. doi:10.1016/j.cjca.2020.10.008.
19. Jeckelmann C, Djokic B, Duchatelle V, Girod G. Case report: Mechanical mitral prosthetic valve thrombosis in the context of COVID-19 despite effective anticoagulation. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6(2):ytac006. doi:10.1093/ehjcr/ytac006.
20. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4487. doi:10.15829/1560-4071-2021-4487.

Повторное протезирование клапанов сердца: подходы и устройства (обзор литературы)

Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н., Барбараш Л. С.

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

Дисфункции биопротезов клапанов сердца представляют собой серьезный недостаток, который ограничивает более широкое клиническое использование данных медицинских изделий в случае хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков. Современные исследования описывают взгляд патофизиологов на данную проблему как на многофакторный многостадийный процесс, вызывающий необратимые изменения в компонентах биопротезов, в конечном итоге, приводящий к значимому нарушению их функции. Однако помимо понимания причин и проявлений развития дисфункции протезов возникает прикладной вопрос о стратегиях лечения данного состояния — определения наиболее щадящего, доступного и малорискового метода/устройства. Цель настоящего обзора — анализ и систематизация актуальных литературных данных о методах и конструкциях, применяемых при повторном хирургическом и транскатетерном вмешательствах на клапанах сердца.

Ключевые слова: дисфункция биопротеза, клапан сердца, протез-в-протез, репротезирование клапана сердца, повторное вмешательство на клапане сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/08-2022

Рецензия получена 18/09-2022

Принята к публикации 24/10-2022



Для цитирования: Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н., Барбараш Л. С. Повторное протезирование клапанов сердца: подходы и устройства (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3377. doi:10.15829/1728-8800-2023-3377. EDN ZZBIFA

Repeated valve replacement: approaches and devices (literature review)

Klyshnikov K. Yu., Ovcharenko E. A., Stasev A. N., Barbarash L. S.

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

Bioprosthetic valve dysfunction represent a serious drawback that limits the wider clinical use of these medical devices for valvular heart disease surgery. Modern studies describe the view of pathophysiologists on this problem as a multifactorial multi-stage process that causes irreversible changes in bioprosthesis components, ultimately leading to its dysfunction. However, in addition to understanding the causes and manifestations of prosthetic valve dysfunction, an applied question arises about the treatment strategies — determining the most attenuated and accessible low-risk method/device. The aim of this review was to analyze and systematize current literature data on methods and designs used in repeated surgical and transcatheter interventions on heart valves.

Keywords: bioprosthetic valve dysfunction, heart valve, valve-in-valve, repeated valve replacement, repeated heart valve intervention.

Klyshnikov K. Yu.* ORCID: 0000-0003-3211-1250, Ovcharenko E. A. ORCID: 0000-0001-7477-3979, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Barbarash L. S. ORCID: 0000-0001-6981-9661.

*Corresponding author:
klyshku@kemcardio.ru

Received: 03/08-2022

Revision Received: 18/09-2022

Accepted: 24/10-2022

For citation: Klyshnikov K. Yu., Ovcharenko E. A., Stasev A. N., Barbarash L. S. Repeated valve replacement: approaches and devices (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3377. doi:10.15829/1728-8800-2023-3377. EDN ZZBIFA

Relationships and Activities: none.

ESC-EACTS — European Society of Cardiology — European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Европейское кардиологическое общество и Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: klyshku@kemcardio.ru

[Клышников К. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0003-3211-1250, Овчаренко Е. А. — к.т.н., зав. лабораторией новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-7477-3979, Стасев А. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории пороков сердца, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Барбараш Л. С. — д.м.н., г.н.с., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0001-6981-9661].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Биопротезы клапанов сердца подвержены структурной дегенерации, которая приводит к неминуемой необходимости проведения повторного вмешательства — репротезирования.
- Методы и приемы повторных вмешательств разнообразны и представляют широкий перечень инструментария для лечения дисфункции — от хирургических до малоинвазивных и транскатетерных устройств.

Что добавляют результаты исследования?

- Процедура "протез-в-протез" каркасным протезом шовным способом обладает малой эффективностью и сложностью исполнения, поэтому ее применение нецелесообразно.
- Процедура бесшовного повторного протезирования способна стать ценной альтернативой открытым вмешательствам за счет меньшей длительности и травматичности, однако количество доступных устройств для такого способа имплантации существенно ограничено.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Bioprosthetic heart valves are subject to structural degeneration, which leads to the inevitable need for reintervention.
- The methods and techniques of reinterventions are diverse and represent a wide range of tools for the treatment of dysfunction — from surgical to minimally invasive and transcatheter devices.

What might this study add?

- The valve-in-valve procedure using a sutural method has a low efficiency and high complexity, which makes it inappropriate.
- The sutureless repeated valve replacement can become a valuable alternative to open interventions due to its shorter duration and less injury. However, the number of available devices for this method is significantly limited.

Введение

Проблема преодоления развития дисфункций биопротезов клапанов сердца представляет собой комплексную, мультидисциплинарную задачу, требующую вовлечения исследователей фундаментального и прикладного профиля с включением знаний практикующих сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, специалистов функциональной диагностики [1, 2]. Актуальность ее значима, учитывая, что для ряда пациентов биопротезы являются единственными устройствами лечения приобретенных пороков сердца [3, 4], т.к. альтернатива — механические протезы, в обязательном порядке требуют от реципиента пожизненной антикоагулянтной терапии — приема антагонистов витамина К (варфарин) [5] и антиагрегантов (аспирин) [6, 7]. Ассоциированный с данными препаратами риск кровотечения [8], потенциально малая приверженность реципиента к терапии, несовместимость с сопутствующими заболеваниями [7], в целом, определяют стратегию лечения некоторых пациентов в пользу биологических протезов. Цель настоящего обзора состоит в анализе и систематизации актуальных литературных данных о методах и конструкциях, применяемых при повторном хирургическом и транскатетерном вмешательствах на клапанах сердца.

Материал и методы

Поиск литературных источников проводили в системах индексирования научных публикаций PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. В качестве поисковых запросов использовали ключевые слова и выражения: "биопротез клапана"; "клапан сердца"; "дисфункция биопротеза"; "протез-в-протез"; "репротезирование клапана сердца"; "повторное вмешательство на клапане сердца"; "valve-in-valve"; "heart valve"; "bioprosthesis"; "REDO valve". Поиск проводили по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым словам. Глубина поиска составила 22 года, начиная с 2000г, за исключением более ранних источников, освещающих историю вопроса протезирования клапанов сердца. Всего для анализа было отобрано 143 публикации. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. Кроме того, в анализ не вошли рукописи, описывающие сугубо экспериментальные техники повторных вмешательств на клапанах сердца, не нашедшие своего применения или не апробированные в клинической практике. Таким образом, настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 48 литературных источников.

Исследование выполнено в рамках Комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла "Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном

снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения" (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022г № 1144-р).

Результаты

Дисфункция биопротеза как первопричина повторных вмешательств на клапанах сердца

Неизбежно наступающая несостоятельность компонентов биопротеза в сроки до 15 лет, достигающая частоты 19-49% [9-11], обуславливает необходимость увеличения длительности функционирования и разработку подходов для повторных вмешательств на дисфункциональных биопротезах. Среди основных факторов возникновения и развития дисфункции выделяют [12]:

1) Протез-ассоциированные, которые в той или иной мере относятся к конструкции, материалам и технике имплантации биопротеза: остаточные антигены в составе элементов на основе тканей биологического происхождения как цели для воздействия иммунной системы; естественное старение (усталостная прочность) материалов; пассивная кальцификация [13, 14].

2) Пациент-ассоциированные факторы, основанные на ответном воздействии организма реципиента: иммунный ответ и обусловленная им активная кальцификация [15]; дислипидемические факторы; гиперпролиферация и гиперплазия соединительной ткани (паннусообразование) [16].

3) Протезный инфекционный эндокардит [12, 17, 18]. Частота такого механизма может достигать 10% [19] всех дисфункций протезов. Разнообразие инфекционных агентов представлено 200 штаммами возбудителей [20], однако наиболее частыми возбудителями являются только два: *Staphylococcus spp.* в 36% и *Streptococcus spp.* в 25% случаев [21].

В результате длительного воздействия перечисленных факторов происходит постепенное разрушение и кальцификация "пассивного", неспособного к регенерации биоматериала створок протеза, что вызывает развитие дисфункции [4]. Несмотря на такое разнообразие и сочетание механизмов, согласно рекомендациям ESC-EACTS (European Society of Cardiology — European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Европейское кардиологическое общество и Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии), 2021г [7], клиническим их проявлением являются только два события — высокий транспротезный градиент или тяжелая протезная недостаточность, которые должны быть скорректированы. Именно методам коррекции и посвящен настоящий обзор: описаны основные методики и медицинские устройства, их преимущества и недостатки при лечении дисфункции протезов клапанов сердца в современной клинической практике и в исторической ретроспективе. Согласно рекомендациям ESC-EACTS 2021г,

возможны два базовых сценария коррекции такого состояния [7]:

а) Полное репротезирование в условиях открытого хирургического вмешательства (класс I, уровень доказательности C) [22, 23].

б) Имплантация по технике "протез-в-протез" (класс IIa, уровень доказательности C) в следующих вариантах: открытое вмешательство с использованием шовных [24-26] или бесшовных протезов [27], а также транскатетерный способ [28, 29].

Полное репротезирование

Самой распространенной, исторически первой, методикой лечения дисфункции биопротезов клапанов сердца является хирургическое открытое репротезирование. Суть подхода заключается в полном удалении протеза с дисфункцией при санации внутрикardиальных структур с последующей реимплантацией нового протеза в подготовленное ложе [22, 23]. При таком варианте общая длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты может достигать 159,8 и 95,8 (среднее значение) мин, соответственно [30]. Для открытого, но первичного, протезирования аналогичные значения составляют 104 и 74,5 (среднее значение) мин [31]. Подобная разница в длительности определяет и разницу в исходах: время пережатия аорты >60 мин ассоциировано с большим риском инсульта, а >90 мин — с большим риском респираторных осложнений в послеоперационном периоде [30]. Продолжительность искусственного кровообращения >180 мин и пережатия аорты >80 мин при протезированиях клапанов сердца являются предикторами высокой госпитальной летальности [32]. Это наглядно видно в статистике общей госпитальной летальности, достигающей для репротезирования 4,6-16,7% случаев [33, 34]; для первичного протезирования — 2,2% [34].

Стоит отметить, что полная эксплантация дисфункционального биопротеза является и травматичной процедурой. При санации области будущей имплантации возможны: повреждения устьев коронарных артерий, травма фиброзного кольца и корня аорты в целом, выводного отдела левого желудочка [25, 35]. В редких случаях репротезирования митрального клапана возможен разрыв левого желудочка [35]. Подобные повреждения сами по себе являются причиной интра- и госпитальной послеоперационной летальности [35].

Дополнительным фактором, усложняющим техническое проведение полного репротезирования, является более сложный доступ к сердцу и дисфункциональному протезу вследствие значительной выраженности спаечного процесса в переднем средостении и полости перикарда после первичной процедуры [36, 37]. Обеспечение доступа в таких условиях становится более длительным, с большим риском серьезных повреждений струк-

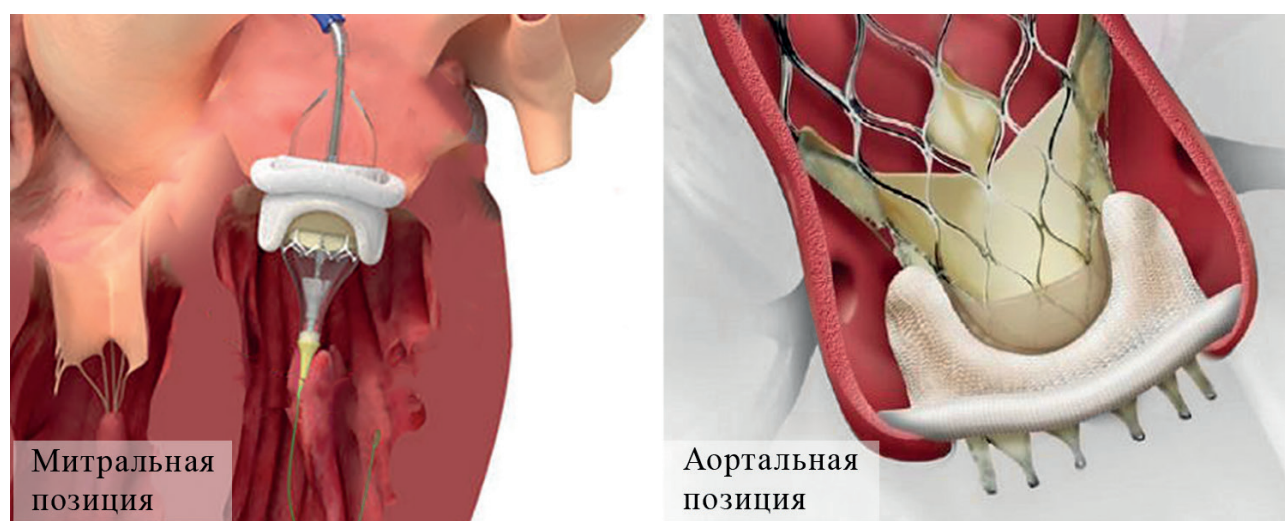


Рис. 1 Визуализации методики "протез-в-протез" для двух случаев: митральной и аортальной позиций с использованием транскатетерных биопротезов Sapien XT (Edwards LifeSciences LLC, США) и Evolut™ R (Medtronic plc, США), соответственно.

тур сердца [38]. Такой проблемы лишен один из малоинвазивных вариантов репротезирования — транскатетерный, о котором будет сказано в настоящем обзоре ниже.

Повторное протезирование по типу "протез-в-протез"

Совокупность описанных выше отрицательных сторон открытого полного репротезирования и активное развитие медицинских технологий привели к возникновению более щадящих вариантов репротезирования, объединенных общим принципом — "протез-в-протез" (в зарубежной литературе "valve-in-valve") (рисунок 1). Концепция данного подхода заключается в сохранении на месте самой трудно эксплантируемой части протеза с дисфункцией — его опорного каркаса и манжеты. Новый протез при этом имплантируют в такой оставшийся каркас методом "протез-в-протез". При этом, в зависимости от конструкции и способа доставки нового протеза, выделяют следующие подтипы вмешательства: открытое вмешательство с использованием шовных [24-26] или бесшовных протезов [27], а также транскатетерный способ [28, 29]. Рассмотрим их более детально.

Повторное протезирование по типу "протез-в-протез": каркасным протезом шовным способом

Среди всех вариантов методики "протез-в-протез" данный вариант является наиболее исторически ранним. При таком подходе используют "традиционные" каркасные биологические или механические протезы меньшего, по сравнению с репротезируемым, диаметром, который фиксируют стандартным шовным способом. Первые литературные данные об успешном применении данной процедуры освещены исследователями под руководством Campanella C (1990) и Raffa H

(1991). В первом случае механическим шаровым протезом Starr-Edwards (33 мм) был репротезирован митральный биопротез Carpentier-Edwards (35 мм) [39]. Во второй работе использовали аналогичную пару: механический протез Carbomedics (21 мм) в биологическом Ionescu-Shiley (23 мм), но уже для клапана аорты [40]. В современной литературе имеются описания отдельных клинических случаев [41, 42] или небольших исследований [26, 43] такого способа, в т.ч. в отечественной хирургической практике [24, 25]. Однако, по-видимому, данная разновидность методики не находит своего рутинного применения, оставаясь одноцентровым опытом вследствие целого ряда причин, к каковым можно отнести:

а) Сохранение значительной длительности вмешательства при фиксации шовным способом. Безусловно, при данной методике репротезирования исключен этап полной эксплантации протеза с дисфункцией, однако для пришивания нового протеза необходимо наложение стандартных 10-18 П-образных швов, что занимает до 15-25 мин [44]. Таким образом, технология решает только часть проблем повторного протезирования — снижение травматичности и времени, связанных с эксплантацией.

б) Значительный стенозирующий эффект при формировании комплекса "протез-в-протез". При данной методике для имплантации используют "традиционные" протезы — биологические или механические, — которые обладают массивным каркасом, толщиной 1-1,5 мм. В результате из дисфункционального и нового протезов формируется система "каркас внутри каркаса", что в итоге должно вызывать "искусственный" стеноз. Авторы данной методики репротезирования демонстриру-

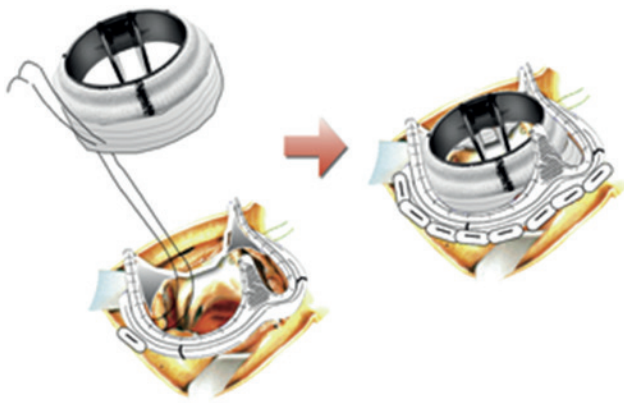


Рис. 2 Схема реализации техники "chimney" ("дымохода") для репротезируемого устройства малого диаметра: в данном случае имплантация 16 мм механического протеза ATS AP360 (Medtronic Inc., США) в 19 мм биопротез CER 2900 (Edwards Lifesciences, США).

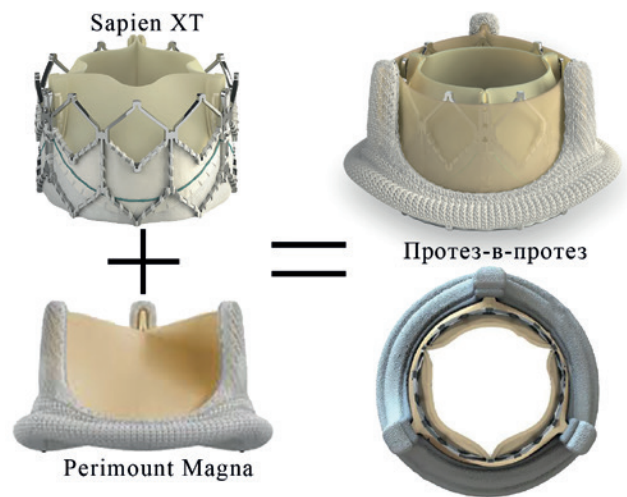


Рис. 4 Пример визуализации процедуры "протез-в-протез" транскатетерным способом с использованием баллонного протеза Sapien XT, для позиции клапана аорты.

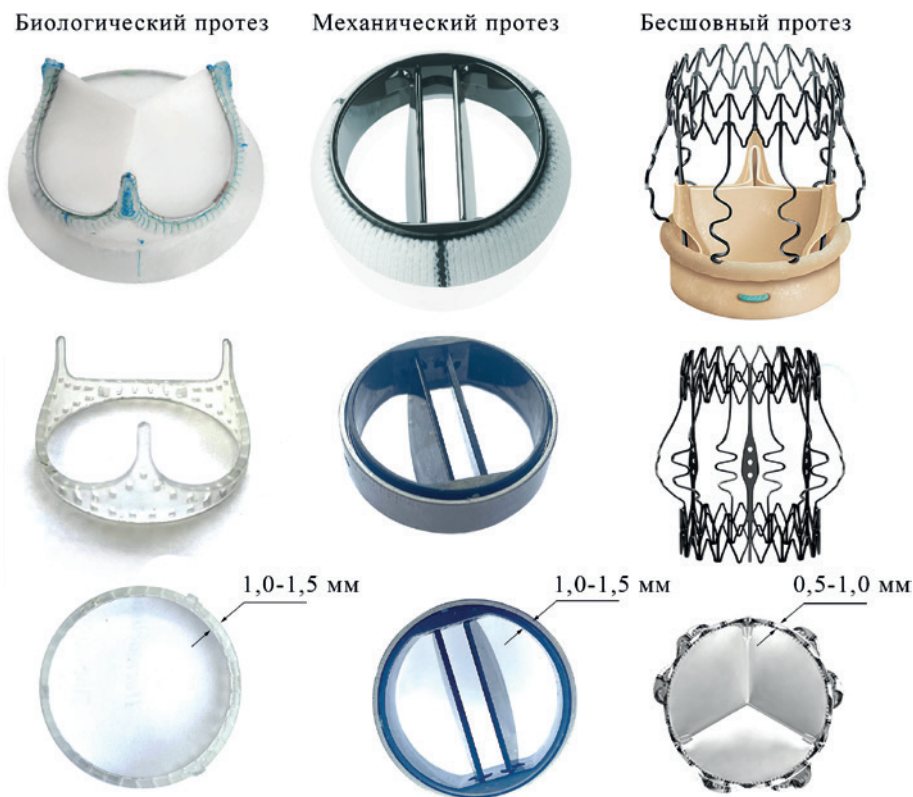


Рис. 3 Сравнение опорных каркасов протезов клапанов сердца на примере: "традиционного" биологического, "традиционного" механического двустворчатого и протеза с бесшовным способом фиксации.

ют удовлетворительные показатели постоперационной гемодинамики — средний транспроте́зный градиент 5,0-7,9 мм рт.ст. [39, 45]. Однако стоит отметить, что данные результаты получены для больших типоразмеров дисфункциональных протезов 30-35 мм (для митральной позиции). Для таких моделей сужение итогового просвета на 2-3 мм за счет имплантации внутрь другого каркасного

протеза является малосущественным, т.к. составляет всего 8-10% от диаметра. Для меньших типоразмеров, например, характерных для позиции клапана аорты (19-25 мм), подобное уменьшение диаметра проходного отверстия (на те же 2-3 мм) станет более существенным и может привести уже к более значительному "искусственному" стенозу. Некоторые авторы, учитывая такую осо-

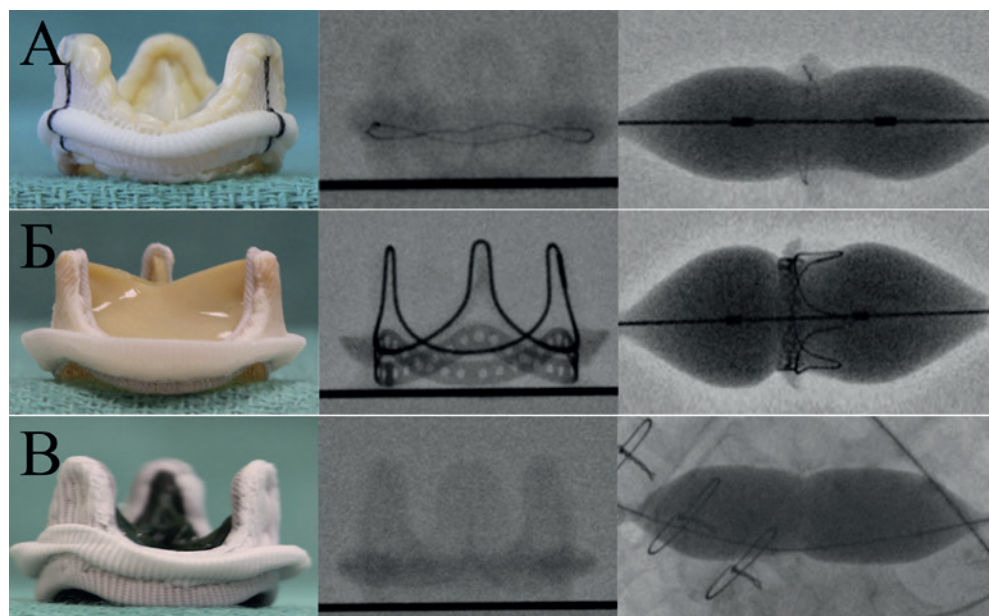


Рис. 5 Пример рентген-визуализации некоторых каркасных биопротезов: А — Epic valve (St. Jude Medical); Б — Perimount valve (Edwards LifeSciences LLC, США); Б — Intact valve (Medtronic plc, США).

бенность, предлагают модификацию процедуры "протез-в-протез" техникой "chimney", т.е. "дымохода" (рисунок 2) [46], при которой новый протез имплантируют выше уровня основания дисфункционального (по аналогии супрааннулярного протезирования). При таком варианте возможно добиться удовлетворительного градиента и на малых типоразмерах протеза (16-мм механический клапан установлен в 19-мм биологический) — среднего 6,4 мм рт.ст. и максимального 16 мм рт.ст. [46].

В целом, подход с исключением этапа эксплантации протеза с дисфункцией сокращает интракардиальный этап вмешательства; это укорачивает время пережатия аорты, а также снижает риски травмы окружающих тканей, что, безусловно, положительно сказывается на частоте послеоперационных осложнений и способствует более скорой реабилитации пациента [25].

Повторное протезирование по типу "протез-в-протез": бесшовная техника

С появлением протезов клапанов сердца с бесшовным способом фиксации, увеличением их представленности в клинической практике и формированием доказательной базы в серии многоцентровых исследований при первичном протезировании [47, 48], некоторые исследователи продемонстрировали их потенциал и при повторных вмешательствах для технологии "протез-в-протез" (рисунок 3). К сожалению, данная версия методики представлена в литературе лишь единичными результатами и только для одной модели таких устройств — Perceval S (LivaNova, США) [49, 50]. Использование протезов с бесшовной фиксацией выглядит перспективно вследствие дополнитель-

ных преимуществ по сравнению с описанным ранее вариантом репротезирования:

в) Дополнительное снижение длительности интракардиального этапа за счет бесшовного способа фиксации нового протеза, т.е. отказа от наложения фиксирующих П-образных швов.

г) Менее значимое уменьшение площади проходного отверстия, т.к. подобные протезы с бесшовным способом фиксации имеют опорный каркас по типу стента с относительно малой толщиной (рисунок 3). Снижение диаметра в таком случае составляет более щадящие 0,5-1,0 мм, что актуально для позиции клапана аорты, особенно в случае узкого ее корня [49].

Повторное протезирование по типу "протез-в-протез": транскатетерное

Среди всех вариантов процедуры "протез-в-протез" данная модификация обладает самой широкой применимостью в клинической практике и, следовательно, доказательной базой. Исследователи демонстрируют собственный опыт применения данного вида методики "протез-в-протез" для большого разнообразия моделей транскатетерных протезов: CoreValve™, Evolut™ R, Melody (Medtronic Inc., США), Sapien и Sapien XT (Edwards Lifesciences, США) (рисунок 4) [51, 52].

Литературные данные не демонстрируют строгого однозначного преимущества данной методики с позиции клинических показателей, прежде всего, летальности. Так, одна из работ подтверждает преимущество транскатетерного варианта по сравнению с полным репротезированием по показателю ранней послеоперационной (30 сут.) летальности: 14,5% для хирургического варианта vs 5,8%

для транскатетерного (суммарное $n=142$) [53]. Однако по некоторым литературным данным достоверные различия при сравнении с полным репротезированием отсутствуют. Такой вывод можно сделать на основании крупного метаанализа, включающего шесть исследований и, суммарно, 498 случаев повторных вмешательств на клапанах сердца [54]. В работе показано, что при применении транскатетерного способа репротезирования снижение ранней (30 сут.) и среднесрочной (180 сут.) смертности не имело подтверждения в статистических расчетах.

Анализируя другие литературные данные о применении такого вида техники "протез-в-протез", стоит отметить ряд проблем, решение которых сможет привести к однозначному признанию транскатетерного варианта наиболее эффективным. К такому можно отнести:

а) Риск коронарной обструкции, который особенно характерен при репротезировании бескаркасного протеза клапана аорты. Типичной причиной такого осложнения является отведение створки(-ок) дисфункционального биопротеза опорным стентовым каркасом транскатетерного протеза кнаружи, таким образом, что формируется полное или частичное перекрытие устья(ев) коронарных артерий [55]. Современный протокол дооперационного исследования должен предупреждать возникновение такого осложнения, однако литературные данные демонстрируют его в 0,6–3,5% случаев [56]. Стоит предполагать, что более широкое использование транскатетерных протезов нового поколения с возможностью частичного или полного репозиционирования — Evolut™ R, Portico™ (St. Jude Medical, США) и Lotus Edge (Boston Scientific Corp. США), позволит снизить частоту коронарной обструкции.

б) Неоптимальное положение транскатетерного протеза (мальпозиция). Ранние системные исследования регистрировали до 15,3% случаев возникновения данного осложнения, которые в 5,4% потребовали второго транскатетерного протезирования или в 8,4% — попытки извлечения неуспешно имплантированного клапана с помощью ретриверов [57]. Современные модели протезов также не лишены данного недостатка, однако демонстрируют его значительно реже — в 6,2% случаев, а имплантация второго протеза потребовалась только в 3,4% из суммарно 1598 процедур "протез-в-протез" транскатетерного варианта репротезирования в исследовании Duncan (2019) [58]. Возможной первопричиной данного осложнения является слабая визуализация каркаса и элементов дисфункционального протеза, поскольку некоторые модели, особенно бескаркасные, могут быть полностью рентген-прозрачными, а, значит, интервенционный кардиолог не видит ориенти-

ров области имплантации для транскатетерного протеза (рисунок 5 А-В) [59]. Такой недостаток, безусловно, более характерен для баллонорасширяемых протезов, репозиционирование которых полностью исключено. Для современных самораскрывающихся транскатетерных клапанов возможна интраоперационная корректировка положения и значительное снижение частоты мальпозиции.

в) Высокий транспротезный градиент. Прежде всего данный недостаток касается репротезирования при массивной кальцификации и/или значимых объемах соединительной ткани, покрывающей дисфункциональный протез. Подобные механические ограничения, которые сложно полноценно оценить рентгенологически вследствие недостаточной разрешающей способности метода, становятся препятствием для полного симметричного раскрытия транскатетерного протеза и приводят к нарушению функции его створчатого аппарата непосредственно на "операционном столе". Регистр повторных вмешательств сообщает о частоте высоких остаточных градиентов (средний градиент >20 мм рт.ст.) в 28% случаев [57], что подтверждено и более поздними данными литературы [60]. Очевидно, что в транскатетерном случае репротезирования, интервенционный кардиолог не имеет прямого доступа к клапану, а, следовательно, не может иссечь крупные кальциевые элементы или паннус для устранения предпосылок такого осложнения. Именно поэтому пациенты с тяжелым кальциозом дисфункционального протеза и/или значимыми объемами соединительной ткани, по-видимому, не смогут стать кандидатами на такое репротезирование.

Заключение

Значимость проблемы дисфункции биопротезов клапанов сердца подтверждена распространенностью такого состояния и разнообразием клинических методик его коррекции: от открытого полного репротезирования до различных вариаций имплантации по типу "протез-в-протез". Все существующие подходы обладают рядом недостатков и не могут считаться однозначным "золотым стандартом" для большинства пациентов с дисфункциями биопротезов. Возможная комбинация некоторых преимуществ малоинвазивных методик — баллонного способа имплантации, с прямым щадящим (мини) доступом к области репротезирования может стать перспективной для разработки специального инструмента лечения данного состояния. Однако в существующей российской и зарубежной практике подобного устройства для повторных клапанных вмешательств не продемонстрировано.

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

Литература/References

- Kozlov BN, Petlin KA, Kosovskikh EA, et al. The first experience of using a valve-containing conduit with a biological aortic valve prosthesis and the "easy change". *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(5):429-32. (In Russ.) Козлов Б.Н., Петлин К.А., Косовских Е.А. и др. Первый опыт использования клапаносодержащего кондуита с биологическим протезом аортального клапана и системой "easy change". *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(5):429-32. doi:10.17116/kardio201912051429.
- Sellers SL, Blanke P, Leipsic JA. Bioprosthetic Heart Valve Degeneration and Dysfunction: Focus on Mechanisms and Multidisciplinary Imaging Considerations. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(3):e190004. doi:10.1148/ryct.2019190004.
- Ivanov VA, Semenova EV, Evseev EP, et al. Long-term results of aortic valve replacement with biological prostheses of small diameter. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2019;12(2):116-21. (In Russ.) Иванов В.А., Семенова Е.В., Евсеев Е.П. и др. Отдаленные результаты протезирования аортального клапана биологическими протезами малого диаметра. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(2):116-21. doi:10.17116/kardio201912021116.
- Barbarash LS, Zhuravleva IYu. Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2012;1:4-11. (In Russ.) Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;1:4-11.
- Fedorov SA, Chiginev VA, Zhurko SA, et al. Clinical and hemodynamic results of applying different biological prosthesis models for correction of calcific aortic valve disease. *Modern technologies in medicine*. 2016;8(4):292-6. (In Russ.) Федоров С.А., Чигинев В.А., Журко С.А. и др. Клинические и гемодинамические результаты использования различных моделей биологических протезов для коррекции сенильных пороков аортального клапана. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):292-6.
- Zhuravleva IYu, Burkova TV, Rutkovskaya NV, et al. Potential of pharmacogenetics in the correction of anticoagulant therapy among patient with prosthetic heart valves. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):24-8. (In Russ.) Журавлева И.Ю., Буркова Т.В., Рутковская Н.В. и др. Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):24-8. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-24-28.
- 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5160. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5160. doi:10.15829/1560-4071-2022-5160.
- Shpilevoy NY, Vavilov PA, Zaytseva RS, et al. Aortic valve replacement using current bivalve prostheses: Immediate and late results On-X and MedEng-2. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2011;17(4):22-7. (In Russ.) Шпилевой Н.Ю., Вавилов П.А., Зайцева Р.С. и др. Непосредственные и отдаленные результаты протезирования аортального клапана современными двустворчатыми протезами On-x и МедИнж-2. *Российский медицинский журнал*. 2011;17(4):22-7.
- Babenko SI, Soboleva NN, Bakuleva NP, et al. Long-term results of mitral and aortic valve replacement with xenopericardial prosthesis "Biolab". *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2018;7(2):61-70. (In Russ.) Бабенко С.И., Соболева Н.Н., Бакулева Н.П. и др. Отдаленные результаты имплантации ксеноперикардальных протезов "Биолаб" в позицию клапанов левых камер сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):61-70. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-61-70.
- Bondarenko NA, Surovtseva MA, Lykov AP, et al. Cytotoxicity of Xenogeneic Pericardium Preserved by Epoxy Cross-Linking Agents. 2021;13(4):27. (In Russ.) Бондаренко Н.А., Суровцева М.А., Лыков А.П. и др. Цитотоксичность ксеногенного перикарда, консервированного эпоксидными соединениями в качестве сшивающих агентов. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(4):27. doi:10.17691/stm202113.4.03.
- Odarenko YN, Rutkovskaya NV, Rogulina NV, et al. Analysis of 23-year experience epoxy treated xenoaortic bioprosthesis in surgery mitral heart disease. Research factors of recipients by positions of influence on the development of calcium degeneration. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4(4):17-25. (In Russ.) Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В. и др. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;4(4):17-25. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25.
- Barbarash LS, Rogulina NV, Rutkovskaya NV, et al. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):10-24. (In Russ.) Барбараш Л.С., Рогулина Н.В., Рутковская Н.В. и др. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):10-24. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24.
- Kobelev E, Bergen TA, Tarkova AR, et al. A new look at structural changes in the aortic root in aortic valve stenosis. *Modern technologies in medicine*. 2022;14(2):51. (In Russ.) Кобелев Е., Берген Т.А., Таркова А.Р. и др. Новый взгляд на структурные изменения корня аорты при стенозе аортального клапана. *Современные технологии в медицине*. 2022;14(2):51. doi:10.17691/stm202214.2.05.
- Barbarash LS, Karaskov AM, Semenovskiy ML, et al. Bioprostheses of heart valves in Russia: experience of three clinics. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011;2(2):21-6. (In Russ.) Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семеновский М.Л. и др. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011;2(2):21-6.
- Imaev TE, Komlev AE, Kolegaev AS, et al. The current status of transcatheter heart valve replacement, using the valve-in-valve technique. *Consilium Medicum*. 2016;18 (5):89-92. (In Russ.) Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Коллегаев А.С. и др. Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике "клапан-в-клапан". *Consilium Medicum*. 2016;18(5):89-92. doi:10.17116/kardio20158249-53.
- Kozarz A, Makhdoum A, Butany J, et al. Modes of bioprosthetic valve failure: a narrative review. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(2):123-32. doi:10.1097/HCO.0000000000000711.
- Murzabekova LI, Orlov VA. Various clinical factors' influence on long-term results of valve prosthetic surgery in heart valve disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):72-7. (In Russ.)

- Мурзабекова Л. И., Орлов В. А. Влияние различных клинических факторов на отдаленные результаты хирургической коррекции пороков сердца путем протезирования клапанов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):72-7.
18. Rogolevich VV, Glushkova TV, Ponasenkov AV, Ovcharenko E. A. Infective Endocarditis Causing Native and Prosthetic Heart Valve Dysfunction. *Kardiologiya*. 2019;59(3):68-77. (In Russ.) Роголевич В. В., Глушкова Т. В., Понасенко А. В., Овчаренко Е. А. Инфекционный эндокардит как причина развития дисфункции клапанов сердца. *Кардиология*. 2019;59(3):68-77. doi:10.18087/cardio.2019.3.10245.
19. Bockeria LA, Milievskaya EB, Kudzoeva ZF, et al. Cardiovascular surgery — 2018. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow: FGBU "NMICSSKH im. A. N. Bakuleva" MZ RF, 2019. p. 270. (In Russ.) Бокерия Л. А., Милевская Е. Б., Кудзоева З. Ф. и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва: ФГБУ "НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева" МЗ РФ, 2019. с. 270. ISBN: 978-5-7982-0408-3.
20. Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Arefieva LI, et al. Microflora of resected valves in patients with infective endocarditis. *Annals of Surgery*. 2012;(3):22-5. (In Russ.) Габриэлян Н. И., Горская Е. М., Арефьева Л. И. и др. Микрофлора резецированных клапанов пациентов с инфекционным эндокардитом. *Анналы хирургии*. 2012;(3):22-5.
21. Leroy O, Georges H, Devos P, et al. Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):45. doi:10.1186/s13613-015-0091-7.
22. Stasev AN, Shukevich DL, Rutkovskaya NV, et al. The use of modern high-tech methods for redo heart valve replacement in high-risk patients: case report. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(3):85-90. (In Russ.) Стасев А. Н., Шукевич Д. Л., Рутковская Н. В. и др. Использование современных высокотехнологичных методов при выполнении повторных хирургических вмешательств у тяжелой категории пациентов. Клиническое наблюдение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;3:85-90. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-85-90.
23. Karaskov AM, Zheleznev SI, Nazarov VM, et al. Clinico-morphological changes in dysfunctions of biological heart prostheses. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2006;(2):21-6. (In Russ.) Караськов А. М., Железнев С. И., Назаров В. М. и др. Клинико-морфологические изменения при дисфункциях биологических протезов сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006;(2):21-6.
24. Barbarash LS, Stasev AN, Kokorin SG, et al. Immediate results of mitral valve-in-valve implantation for bioprosthetic valve dysfunction *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(2):36-41. (In Russ.) Барбараш Л. С., Стасев А. Н., Кокорин С. Г. и др. Непосредственные результаты имплантации "Клапан-в-клапан" при дисфункциях биопротезов в митральной позиции. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(2):36-41. doi:10.21688/1681-3472-2015-2-36-41.
25. Rogulina NV, Khalivopulo IK "Valve-On-Valve" — an alternative method of surgical treatment of tissue valve dysfunctions. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):140-9. (In Russ.) Роголина Н. В., Халивопуло И. К. "Valve-on-valve" — альтернативная методика хирургического лечения дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):140-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-140-149.
26. Miyairi S, Koide M, Kunii Y, et al. Redo mitral valve replacement using the valve-on-valve method. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(6):707-9. doi:10.1177/0218492314524206.
27. Santarpino G, Pfeiffer S, Conciistrè G, et al. REDO aortic valve replacement: the sutureless approach. *J Heart Valve Dis*. 2013;22(5):615-20.
28. Tarasov RS, Imaev TE, Ganyukov VI, et al. Transcatheter reimplantation of bioprosthesis of the heart valve to a patient with critical aortic insufficiency later for 32 years after primary prosthetics. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery)*. 2018;60(2):160-6. (In Russ.) Тарасов Р. С., Имаев Т. Э., Ганюков В. И. и др. Транскатетерная реимплантация биопротеза клапана сердца пациенту с критической аортальной недостаточностью спустя 32 года после первичного протезирования. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;60(2):160-6. doi:10.24022/0236-2791-2018-60-2-160-166.
29. Ganyukov VI, Shloido EA, Tarasov RS, et al. Transseptal transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical mitral bioprosthesis: the first clinical experience. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(1):94-103. (In Russ.) Ганюков В. И., Шлойдо Е. А., Тарасов Р. С. и др. Транссептальная транскатетерная имплантация биопротеза по методике "клапан-в-клапан" при дисфункции биологического протеза в митральной позиции: первый опыт. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1):94-103. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-94-103.
30. Leontyev S, Borger MA, Modi P, et al. Redo aortic valve surgery: Influence of prosthetic valve endocarditis on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(1):99-105. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.042.
31. Chalmers J, Pullan M, Mediratta N, et al. A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(1):21-6. doi:10.1093/icvts/ivu102.
32. Skopin II, Otarov AM, Kakhktsyan PV, et al. Aortic valve replacement in elderly and advanced age patients: analysis of preoperative risk factors. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2019;7(4S):24-35. (In Russ.) Скопин И. И., Отаров А. М., Кахкцян П. В. и др. Протезирование аортального клапана у больных пожилого и старческого возраста: анализ предоперационных факторов риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;7(4S):24-35. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4S-24-35.
33. Balsam LB, Grossi EA, Greenhouse DG, et al. Reoperative valve surgery in the elderly: Predictors of risk and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1195-200. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.04.057.
34. Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, et al. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: A benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(4):1298-304. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.062.
35. Jones JM, O'kane H, Gladstone DJ, et al. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(5):913-8. doi:10.1067/mtc.2001.116470.
36. Sobolev Yu A, Medvedev AP. Causes and results of valve replacement in congenital heart disease. *Bulletin of new medical technologies*. 2015;9(3):23. (In Russ.) Соболев Ю. А., Медведев А. П. Причины и результаты репротезирования клапанов при врожденных пороках сердца. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;9(3):23. doi:10.12737/13366.

37. Ivanov VA, Gavrilenko AV, M'yo SKh, et al. Repeated heart valve surgery (review). *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015;8(2):49-53. (In Russ.) Иванов В. А., Гавриленко А. В., М'йо С. Х. и др. Повторные операции на клапанах сердца (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(2):49-53. doi:10.17116/kardio20158249.
38. Leontyev S, Borger MA, Davierwala P, et al. Redo aortic valve surgery: Early and late outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1120-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.12.053.
39. Campanella C, Hider CF, Duncan AJ, et al. Must the mitral valve always be removed during prosthetic replacement? *Ann Thorac Surg*. 1990;49:167-8.
40. Raffa H, Al-Ibrahim K, Sorefan AA, et al. Superimposition of a mechanical valve on an impacted aortic bioprosthesis. *Texas Heart Inst J*. 1991;19(3):244.
41. Tamura Y, Kawata T, Kameda Y, et al. Re-do mitral valve replacement using the valve-on-valve technique: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;11(2):125-7.
42. Santana O, Tarrazzi FA, Lamelas J. Minimally Invasive Mitral Valve Replacement Using the Valve-in-valve Technique. *Innovations (Phila)*. 2009;4(4):221-4. doi:10.1097/IMI.0b013e3181b02871.
43. Furukawa T, Komiya T, Tamura N, et al. Replacement of a Degenerated Mitral Bioprosthesis Using a Valve-on-Valve Technique. *Jpn J Cardiovasc Surg*. 2007;36(1):58-62. doi:10.4326/jjcv.36.58.
44. Klyshnikov KYu, Ovcharenko EA, Stasev AN, et al. Experimental substantiation of the design of a prosthetic heart valve for "valve-in-valve" implantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(2):69-77. (In Russ.) Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н. и др. Экспериментальное обоснование конструкции протеза клапана сердца для имплантации по типу "протез-в-протез". *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(2):69-77. doi:10.15825/1995-1191-2017-2-69-77.
45. Klyshnikov KY, Ovcharenko EA, Batranin AV, et al. Компьютерное моделирование течения жидкости через биопротез клапана сердца. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2018;13(2):338-47. (In Russ.) Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Батранин А. В. и др. Компьютерное моделирование течения жидкости через биопротез клапана сердца. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018;13(2):337-47. doi:10.17537/2018.13.337.
46. Inoue Y, Kotani S, Suzuki S. Chimney technique for aortic valve-on-valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(1):68-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.07.085.
47. Haverich A, Wahlers TC, Borger MA, et al. Three-year hemodynamic performance, left ventricular mass regression, and prosthetic-patient mismatch after rapid deployment aortic valve replacement in 287 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(6):2854-60. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.07.049.
48. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, et al. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial). *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2016;49(3):978-86. doi:10.1093/ejcts/ezv257.
49. Dohmen PM, Lehmkuhl L, Borger MA, et al. Valve-in-Valve Replacement Using a Sutureless Aortic Valve. *Am J Case Rep*. 2016;17:699-702. doi:10.12659/ajcr.899374.
50. Chiariello GA, Villa E, Messina A, et al. Perceval valve-in-valve implant for full root xenograft failure. *J Card Surg*. 2017;32(9):567-70. doi:10.1111/jocs.13199.
51. Klyshnikov KU, Ovcharenko EA, Stasev AN, et al. In vitro study of a biological prosthetic valve for seamless fixation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(4):61-9. (In Russ.) Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н. и др. In vitro исследование биологического протеза клапана для бесшовной фиксации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(4):61-9. doi:10.15825/1995-1191-2017-4-61-69.
52. Dasi LP, Hatoum H, Kheradvar A, et al. On the Mechanics of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(2):310-31. doi:10.1007/s10439-016-1759-3.
53. Wendt D, Al-Rashid F, Kahlert P, et al. Conventional aortic valve replacement or transcatheter aortic valve implantation in patients with previous cardiac surgery. *J Cardiol*. 2015;66(4):292-7. doi:10.1016/j.jcc.2015.04.003.
54. Takagi H, Mitta S, Ando T. Meta-analysis of Valve-in-Valve Transcatheter versus Redo Surgical Aortic Valve Replacement. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(4):243-50. doi:10.1055/s-0038-1668135.
55. Ole DB, Lars S. Redo-TAVR: What About the Coronary Arteries? *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(22):2628-30. doi:10.1016/j.jcin.2020.10.005.
56. Bernardi FLM, Dvir D, Rodes-Cabau J, et al. Valve-in-Valve Challenges: How to Avoid Coronary Obstruction. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:1-8. doi:10.3389/fcvm.2019.00120.
57. Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerative Bioprosthetic Surgical Valves. *Circulation*. 2012;126(19):2335-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104505.
58. Duncan A, Moat N, Simonato M, et al. Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Replacement for Degenerative Stentless Versus Stented Bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(13):1256-63. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.036.
59. Noorani A, Attia R, Bapat V. Valve-in-valve procedure: importance of the anatomy of surgical bioprostheses. *Multimed Man CardioThorac Surg*. 2014;2014:mmu020. doi:10.1093/mmcts/mmu020.
60. Zenses A-S, Dahou A, Salaun E, et al. Haemodynamic outcomes following aortic valve-in-valve procedure. *Open Hear*. 2018;5(2):e000854. doi:10.1136/openhrt-2018-000854.

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